

MEDICINA INTERNA

de MÉXICO



ISSN 0186-4866

1

Volumen 42
Enero-Diciembre 2026
Publicación continua

REVISTA DEL COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO

Indizada en: Periódica • Directorio de Revistas Latindex • LILACS • Nivel 1. Institutos Nacionales de Salud • EBSCO
www.medicinainterna.org.mx



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo 2024-2026

Presidente

Ramón Jesús Barrera Cruz

Vicepresidente

Carlos Lenin Pliego Reyes

Primer secretario

Carlos Reyes Zavala

Segunda secretaria

Karla Erika Rojas Vértiz Contreras

Tesorero

José Manuel Hernández Barrera

Primer vocal (Admisión y filiales)

Julio César Jiménez Paredes

Segunda vocal (Comunicación social)

Gabriela Jardines de la Luz

Editor

Víctor Hugo Córdova Pluma

Editor adjunto

Enrique Nieto Ramírez

Coeditor

J Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersenobich

Alberto Lifshitz G.

Adolfo Martínez Palomo

Eduardo Meneses Sierra

Guillermo J. Ruiz Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wacher R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitación de Título número 11967 y Certificado de Licitación de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indexada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

Editada y producida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México.
E-mail: articulos@nietoeditores.com.mx

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización de sus editores.

El acceso al contenido de la revista es un servicio del Colegio de Medicina Interna de México para sus agremiados y médicos de otras especialidades interesados en la actualización médica continuada como lectores o autores de su contenido.



CONTENIDO/CONTENT

Índice mitocondrial pulmonar como predictor de mortalidad en el síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19
Pulmonary mitochondrial index as a predictor of mortality in acute respiratory distress syndrome due to COVID-19
Jesús Salvador Sánchez Díaz, Fernando Raúl Martínez Aguilar, Karla Gabriela Peniche Moguel, Erik Canseco González, Diego Escaramán Martínez, María Verónica Calyeca Sánchez

La ciencia de la ciencia en medicina: revisión de conceptos, dimensiones y desafíos

The science of science in medicine: A review of concepts, dimensions, and challenges

Juan Antonio Lugo Machado, Diana Isabel Espinoza Morales, Antonio Alvírez Labrado, Araceli Zazueta Cárdenas, Cinthya María Estrada Salas, José Alberto Ibarra Quiroz

Fisiología de la reversibilidad de la transición de la permeabilidad mitocondrial en la isquemia reperfusión

Mitochondrial permeability transition reversibility. Theoretical and experimental approaches in the ischaemia reperfusion physiology

Emilio Montes Isunza, Marco V José, María del Carmen Martínez Escobar, Roxana Olguín, Joaquín David Morales Solís, Rodrigo Gopar Nieto

Evolución del síndrome metabólico: revisión de la historia, definición y criterios diagnósticos

Evolution of metabolic syndrome: review of history, definition, and diagnostic criteria

Víctor Hugo Córdova Pluma, Eva María Perusquía Frías, Luis Montiel López, Laura Angélica Luckie Duque, Virginia Hipólita Sánchez Hernández, José Enrique Cruz Aranda

Perfil cognitivo temprano en adultos con características compatibles con diabetes tipo 3: estudio piloto

Early cognitive profile in adults with characteristics compatible with type 3 diabetes: pilot study

Víctor Hugo Córdova Pluma, Diana Gutiérrez Buenabad, Pamela Morán Nogueira, Edgar Omar Herrera Cognos, José Enrique Cruz Aranda

Componentes principales del trastorno post COVID-19: ansiedad-depresión, atención-memoria, y expresión génica

The main components of post COVID-19 disorder are anxiety, depression, attention and memory, and gene expression

Víctor Ricardo Aguilera Sosa, Gerardo Leija Alva, Paulina Aguilar Lázaro, Angélica Serena Alvarado García, María Magdalena Valencia Gutiérrez, César Ochoa Martínez, Víctor Hugo Córdova Pluma, Ramón Jesús Barrera Cruz, Eduardo Meneses Sierra

Consenso mexicano RAND-UCLA del uso apropiado de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos derivado de *Saccharomyces cerevisiae* para tratamiento de pacientes con obesidad

Mexican RAND-UCLA consensus on the appropriate use of a bioactive peptide-rich hydrolysate derived from *Saccharomyces cerevisiae* for the treatment of patients with obesity

Jorge Yamamoto Cuevas, Coralys Abreu Rosario, José Ramón Arellano Cano, César Ochoa Martínez, Ariana Nataly Morales López, J Héctor Sánchez Mijangos, Jorge Vázquez García, Rafael Violante Ortiz, Paola Zarza Reynoso, Berenice Cerón Trujillo, Edgar Ramírez Ramírez, Alberto Agustín Palacios García

Publicación continua

Con el inicio de esta modalidad ya no será necesario esperar al inicio del mes para la publicación de los artículos aprobados. A partir de ahora se publicarán conforme sean aprobados por los revisores pares y el editor. Este cambio habrá de resultar benéfico para los autores que den una respuesta inmediata y puntual a las observaciones de los revisores pares. Además de que permanentemente habrá nuevas publicaciones.



Factores de la neumonía por aspiración en pacientes con nivel de conciencia reducido en Irán

Factors in aspiration pneumonia in patients with reduced level of consciousness in Iran

Davood Soroosh, Mahdieh Kalate, Sayyed Majid Sadrzadeh, Zeinab Jalambadani

Modelo de análisis desde la rigidez arterial hasta la aorta abdominal: un modelo en cadena de los segmentos aórticos

Analysis model from arterial stiffness to the abdominal aorta: a chain model of aortic segments

Alberto Guevara Tirado



Índice mitocondrial pulmonar como predictor de mortalidad en el síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19

Pulmonary mitochondrial index as a predictor of mortality in acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.

Jesús Salvador Sánchez Díaz,¹ Fernando Raúl Martínez Aguilar,¹ Karla Gabriela Peniche Moguel,¹ Erik Canseco González,¹ Diego Escarramán Martínez,² María Verónica Calyeca Sánchez¹

Resumen

OBJETIVO: Determinar si el índice mitocondrial pulmonar es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal, efectuado entre el 1 de mayo de 2020 y el 31 de diciembre de 2022, en el que se incluyeron pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 y ventilación mecánica invasiva. Se recurrió al análisis de Kaplan-Meier para valorar la supervivencia de acuerdo con la variable de interés (índice mitocondrial pulmonar).

RESULTADOS: Se incluyeron 91 pacientes y se dividieron en dos grupos: el de supervivientes (n = 46) y el de no supervivientes (n = 45). La media de lactato arterial y venoso fue de 1.61 ± 0.73 y 1.69 ± 0.76 mmol/L, respectivamente, con mortalidad general del 50.5%. El índice mitocondrial pulmonar positivo mostró una razón de momios (OR) de 1.78 con IC95% de 1.00-3.20. El valor p fue de 0.04 para mortalidad con área bajo la curva de 0.65 con sensibilidad del 75% y especificidad del 65% para el desenlace fatal.

CONCLUSIÓN: El índice mitocondrial pulmonar positivo (> 0 mmol/L) en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19, calculado al ingreso a la unidad de cuidados intensivo, indica mayor daño pulmonar; sin embargo, no es factor de riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes porque otras variables influyen en el desenlace.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; COVID-19; mortalidad; coronavirus; unidad de cuidados intensivos.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if the pulmonary mitochondrial index is a risk factor for mortality in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, observational, longitudinal cohort study conducted between from May 1st, 2020 to December 31, 2022, including patients admitted to the intensive care unit with COVID-19 acute respiratory distress syndrome and invasive mechanical ventilation. The pulmonary mitochondrial index was evaluated to determine its association with mortality.

RESULTS: Ninety-one patients were included and divided into two groups: survivors (n = 46) and non-survivors (n = 45). Mean arterial and venous lactate levels were 1.61 ± 0.73 and 1.69 ± 0.76 mmol/L, respectively, with an overall mortality rate of 50.5%. Positive pulmonary mitochondrial index had an OR of 1.78 (95% CI 1.00-3.20, p = 0.04) for mortality, with an area under the curve of 0.65, with a sensitivity of 75% and a specificity of 65% for fatal outcome.

¹ Departamento de Medicina Crítica, Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Veracruz, Veracruz.

² Departamento de Anestesiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-1744-9077>
<https://orcid.org/0000-0003-2579-0347>
<https://orcid.org/0000-0003-3190-0258>

Recibido: junio 2025

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Karla Gabriela Peniche Moguel
gabrielapenichemd@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Díaz JS, Martínez-Aguilar FR, Peniche-Moguel KG, Canseco-González E, Escarramán-Martínez D, Calyeca-Sánchez MV. Índice mitocondrial pulmonar como predictor de mortalidad en el síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19. Med Int Méx; 2026; 42: e10590.

CONCLUSION: A positive pulmonary mitochondrial index (> 0 mmol/L) in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19, calculated upon admission to the intensive care unit, indicates greater lung damage; however, it is not a risk factor for mortality in this group of patients because other variables influence the outcome.

KEYWORDS: Acute respiratory distress syndrome; COVID-19; Mortality, Coronavirus; Intensive care unit.

ANTECEDENTES

El SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), identificado en diciembre de 2019 en Wuhan, China,¹ incrementó la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda. El 40% de los pacientes hospitalizados por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) lo manifiestan y el 80% de los pacientes intubados por esta causa fallece.^{2,3} Se ha documentado que los pacientes con COVID-19 tienen alteraciones en la perfusión tisular⁴ y del metabolismo de oxígeno.⁵ El lactato sérico es el marcador de perfusión tisular más utilizado;⁶ aumenta ante hipoxia celular o baja perfusión periférica.⁷ Una concentración mayor de 2 mmol/L es el punto de corte más utilizado.⁸ En los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por infección con el SARS-CoV-2 la hipoxemia aguda afecta la relación VO_2/DO_2 (consumo/disponibilidad de oxígeno), lo que aumenta el metabolismo anaerobio.^{9,10} La producción de lactato puede incrementar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda de manera proporcional al grado de insuficiencia respiratoria; además, es útil como marcador pronóstico.¹¹

En condiciones fisiológicas, la producción de lactato está dada por la piel (25%), los eritrocitos (20%), el sistema nervioso central (20%), el múscu-

culo (25%) y el aparato gastrointestinal (10%). Sin embargo, durante la enfermedad crítica los pulmones son uno de los principales productores de lactato.¹² Normalmente, el lactato arterial es igual o menor que el lactato venoso central (delta lactato a-vc); se considera un valor normal cuando es igual o menor a 0 mmol/L.¹³

Cuando el delta lactato a-vc es mayor de 0 mmol/L podría reflejar alteración mitocondrial de las células pulmonares, consecuencia de daño pulmonar inducido por inflamación, como ocurre en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.¹⁴ Entonces, la concentración arterial de lactato puede ser mayor que la venosa central (delta lactato a-vc > 0 mmol/L) según el grado de afectación pulmonar.^{15,16} A partir de lo anterior se acuñó el neologismo índice mitocondrial pulmonar para referirse al delta lactato a-vc, que se calcula en los pacientes con afección pulmonar (síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19). El objetivo de este estudio fue: determinar si el índice mitocondrial pulmonar es factor de riesgo de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico, efectuado



en la unidad de cuidados intensivos del 1 de mayo de 2020 al 31 de diciembre de 2022. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación local (R-2022-3001-084) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, 17 CI 30 193 067). Consistió en la revisión de expedientes médicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Fue un estudio de no intervención, por lo que el consentimiento informado asentado en el expediente médico es el de ingreso a la UCI. La investigación se hizo con base en la metodología *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para estudios observacionales.¹⁷

Población de estudio

Muestreo por conveniencia de expedientes de pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19. *Criterios de inclusión:* edad de 18 años o más, infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (PCR-RT), síndrome de dificultad respiratoria aguda definido según los criterios de Berlín,¹⁸ necesidad de ventilación mecánica invasiva durante 48 horas o más. *Criterios de exclusión:* pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda tratados con ventilación mecánica no invasiva o con ventilación mecánica invasiva durante menos de 48 horas, pacientes con máximo alcance terapéutico y con embarazo o puerperio. *Criterios de eliminación:* pacientes con variables incompletas en el expediente o que concluyeran su tratamiento en otra terapia intensiva.

Desarrollo del estudio

Un médico especialista en medicina crítica recolectó los datos, tomándolos del expediente clínico de los pacientes que cumplieron los cri-

terios de inclusión. Las variables se obtuvieron al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, la programación inicial de la ventilación mecánica la efectuó el especialista en medicina crítica de turno, apegado a las metas de protección pulmonar o ventilación protectora. El soporte ventilatorio se llevó a cabo con ventiladores Puritan Benet 840. La gasometría arterial y venosa central (tomada del catéter venoso central con posición corroborada por radiografía de tórax portátil) y las variables del ventilador mecánico se obtuvieron en posición supina, en los 30 minutos posteriores a la programación inicial del ventilador. Las muestras de gasometría se procesaron en el equipo GEM® PREMIER™ 4000 con iQM®.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial. Por la cantidad de pacientes se usó Kolmogorov-Smirnov para las pruebas de normalidad. Las variables categóricas se analizaron con la prueba χ^2 o con la exacta de Fisher de acuerdo con la distribución de la población y las variables numéricas con las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con el caso.

Se usó regresión lineal simple y multivariada para la predicción de la variable dependiente (superviviente o no superviviente) con las independientes de relevancia clínica y, posteriormente, se usó regresión logística binaria para identificar a las variables con factor de riesgo y estimar las razones de momios (OR) para el desenlace de los pacientes durante la estancia en cuidados intensivos. Se recurrió al análisis de Kaplan-Meier para valorar la supervivencia de acuerdo con la variable de interés (índice mitocondrial pulmonar).

Para todas las variables se consideró significación estadística cuando el valor de p era menor de 0.05. Se usó el programa SPSS^M versión 26.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 pacientes, de los que el 36.3% eran mujeres. La edad promedio fue de 64 años y la comorbilidad más frecuente fue la diabetes tipo 2 (49.5%). La media de lactato arterial y venoso fue de 1.61 ± 0.73 y 1.69 ± 0.76 mmol/L, respectivamente. La mortalidad general fue del 50.5%. **Cuadro 1**

El **Cuadro 2** compara los supervivientes ($n = 46$) y no supervivientes ($n = 45$), el índice mitocondrial pulmonar fue positivo en el 33.3 y 54.3%, respectivamente ($p = 0.04$). Otras variables con diferencia estadística fueron: tabaquismo, déficit de base, vasopresor, requerimiento de ventilación mecánica y puntuación simplificada de fisiología aguda II.

Cuadro 1. Características generales de la población

Variable	Media
Edad \pm DE (años)	64.02 ± 13.03
Sexo femenino, n (%)	33 (36.3)
Comorbilidades n, (%)	
Tabaquismo	30 (33)
Diabetes mellitus	45 (49.5)
Cardiopatía	5 (5.5)
Neumopatía	3 (3.3)
pH \pm DE	7.35 ± 0.107
PaO ₂ /FiO ₂ \pm DE (mmHg)	86.92 ± 36.74
PaCO ₂ \pm DE (mmHg)	44.86 ± 12.59
HCO ₃ \pm DE (mmHg)	24.24 ± 5.11
Déficit de base \pm DE (mmol/L)	-1.82 ± 5.27
Lactato arterial \pm DE (mmol/L)	1.61 ± 0.73
Lactato venoso \pm DE (mmol/L)	1.69 ± 0.76
Vasopresor, n (%)	18 (19.8)
Ventilación mecánica \pm DE (días)	7.2 ± 4.69
Mortalidad, n (%)	46 (50.5)
SAPS II \pm DE (puntos)	75.2 ± 9.09

pH: potencial de hidrógeno; PaO₂/FiO₂: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃: bicarbonato de sodio; SAPS II: puntuación simplificada de fisiología aguda II.

La **Figura 1** muestra que la curva de Kaplan-Meier para supervivencia tuvo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0002$) al comparar el grupo de supervivientes y no supervivientes.

El **Cuadro 3** expone el análisis univariado y multivariado; en el primero se encontró significación en las variables: tabaquismo (OR 2.37, IC95% 1.32-4.24, $p = 0.003$), déficit de base (OR 0.94, IC95% 0.88-0.99, $p = 0.02$) e índice mitocondrial pulmonar positivo (OR 1.78, IC95% 1.00-3.20, $p = 0.04$), de las que solo el tabaquismo (OR 2.10, IC95% 1.13-3.89, $p = 0.01$) resultó con diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariado. El índice mitocondrial pulmonar positivo no tuvo relevancia estadística (OR 1.30, IC95% 0.70-2.42, $p = 0.39$).

DISCUSIÓN

La diferencia entre el lactato arterial y venoso central es de 0 mmol/L o menor; esto se invierte en enfermedades pulmonares y se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Lo anterior sucede, principalmente, por incremento del lactato arterial, secundario al aumento de la producción pulmonar, pero el proceso inflamatorio es un requisito indispensable, situación característica de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Además, el incremento de la producción de lactato pulmonar también dependerá de la gravedad de la hipoxemia y mayor metabolismo anaerobio, que ocurriría cuando la DO₂ disminuye a concentraciones críticas (< 7 mL/kg/min) con respecto al VO₂, por agotamiento de los mecanismos compensatorios. Por último, el daño difuso o heterogéneo del parénquima pulmonar distintivo del síndrome de dificultad respiratoria aguda sería otra variable a considerar.^{15,19} Los marcadores indirectos de perfusión tisular y metabolismo anaerobio, como el delta lactato a-vc o índice mitocondrial pulmonar resultan útiles para determinar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Cuadro 2. Comparación entre supervivientes y no supervivientes (n = 91)

Variables	Supervivientes n = 46	No supervivientes n = 45	p
Edad ± DE (años)	62.5 ± 14.7	65.5 ± 11.1	0.27
Sexo femenino, n (%)	17 (37.8)	16 (34.8)	0.76
Comorbilidades, n (%)			
Tabaquismo	8 (17.8)	22 (47.8)	0.02
Diabetes mellitus tipo 2	18 (40)	27 (58.7)	0.07
Cardiopatía	3 (6.7)	2 (4.3)	0.67
Neumopatía	1 (2.2)	4 (4.3)	0.99
pH ± DE	7.36 ± 0.09	7.33 ± 0.11	0.12
PaO ₂ /FiO ₂ ± DE (mmHg)	92.2 (± 33.5)	81.74 (± 39.3)	0.17
PaCO ₂ ± DE (mmHg)	44.8 (± 13.1)	44.8 (± 12.2)	0.98
HCO ₃ ⁻ ± DE (mmHg)	25.1 (± 5.1)	23.3 (± 4.9)	0.08
Déficit de base ± DE (mmol/L)	-0.7 (± 4.9)	-2.8 (± 5.4)	0.05
Lactato arterial ± DE (mmol/L)	1.55 (± 0.75)	1.66 (± 0.72)	0.48
Lactato venoso ± DE (mmol/L)	1.70 (± 0.70)	1.69 (± 0.82)	0.96
Índice mitocondrial pulmonar positivo, n (%)	15 (33.3%)	25 (54.3%)	0.04
Vasopresor, n (%)	4 (8.9%)	14 (30.4%)	0.01
Ventilación mecánica ± DE (días)	5.6 (± 3.2)	8.6 (± 5.4)	0.002
SAPSII ± DE (puntos)	72.6 (± 7.53)	77.7 (± 9.84)	0.007

pH: potencial de hidrógeno; paO₂/FiO₂: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻: bicarbonato de sodio; SAPS II: puntuación simplificada de fisiología aguda II.

Nardi y colaboradores²⁰ observaron que el delta lactato a-vc mayor de 0 mmol/L podría ser consecuencia de la tormenta de citocinas relacionada con COVID-19 reflejada en un trastorno en el metabolismo mitocondrial de las células pulmonares inducido por una inflamación aguda. Además, la administración de anticuerpos monoclonales con actividad antiinflamatoria podría “normalizar” el delta lactato a-vc en esta población de pacientes.

En el estudio de 103 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de choque (cualquier tipo) Rodríguez y su grupo²¹ utilizaron el delta lactato a-cv al ingreso, a las 12 y 24 horas como predictor de mortalidad con área bajo la curva (AUC) de 0.501 (punto de corte \leq 0.23 mmol/L), con sensibilidad del

81.6% y especificidad del 27.8%; AUC de 0.547 (punto de corte $<$ 0.5 mmol/L), con sensibilidad del 97.9% y especificidad del 14.8 y AUC de 0.534 (punto de corte \leq 0.19 mmol/L), con sensibilidad del 79.6% y especificidad del 31.5%, por lo que concluyeron utilidad clínica limitada para predecir la mortalidad.

Santos-Martínez y su grupo²² reportan que, en pacientes con choque o insuficiencia cardiovascular secundaria a cirugía cardiaca, el comportamiento del delta lactato a-vc refleja perfusión y oxigenación tisular. Entonces, no solo en afecciones pulmonares inflamatorias, sino también en condiciones de hipoperfusión tisular el delta lactato a-vc aumentaría; la razón fisiopatológica sería el incremento del metabolismo anaerobio.

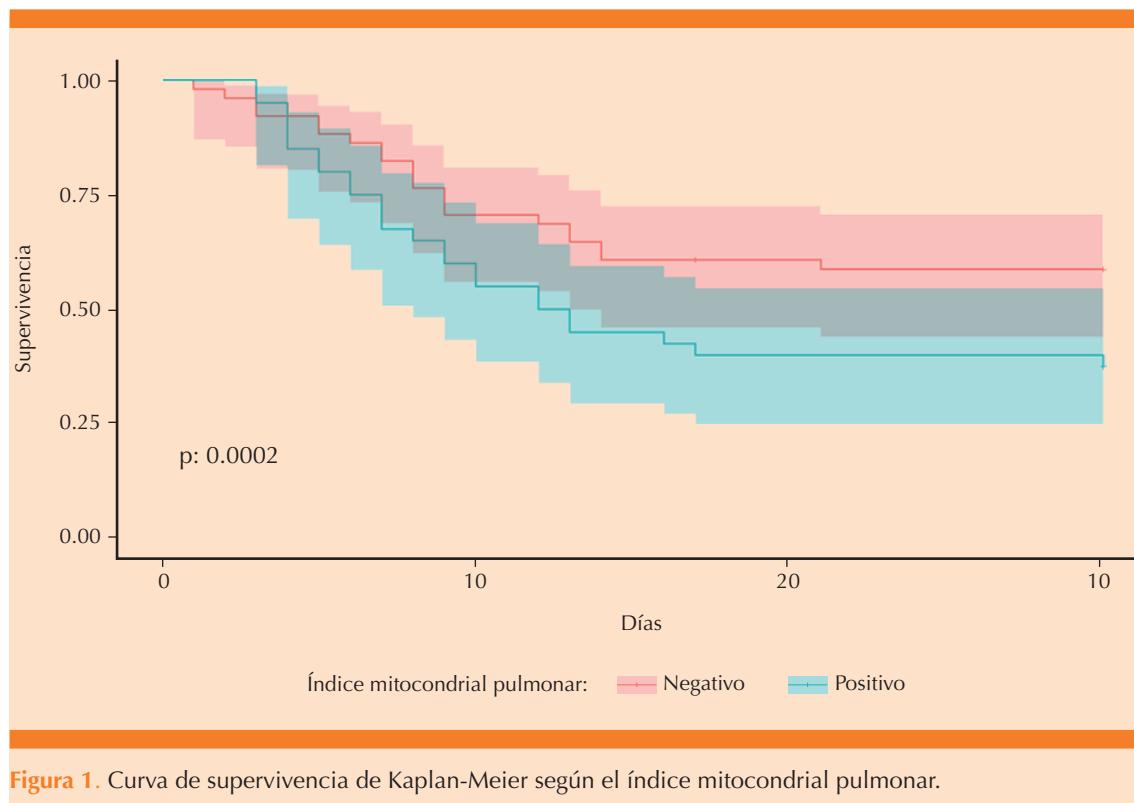


Figura 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el índice mitocondrial pulmonar.

Cuadro 3. Análisis univariado y multivariado de las variables de estudio

Variables	Univariado		Multivariado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1.01 (0.99-1.03)	0.24		
Sexo	0.93 (0.51-1.71)	0.83		
Tabaquismo	2.37 (1.32-4.24)	0.003	2.10 (1.13 - 3.89)	0.01
Diabetes mellitus tipo 2	1.56 (0.86-2.81)	0.13		
Cardiopatía	0.72 (0.17-2.97)	0.65		
Neumopatía	2.54 (0.61-10.52)	0.19		
pH	0.07 (0.005-1.038)	0.05		
PaCO ₂	1.00 (0.97-1.02)	0.86		
HCO ₃ ⁻	0.94 (0.88-1.00)	0.08		
Déficit de base	0.94 (0.88-0.99)	0.02	0.95 (0.89 - 1.00)	0.07
Índice mitocondrial pulmonar positivo	1.78 (1.00-3.20)	0.04	1.30 (0.70 - 2.42)	0.39

pH: potencial de hidrógeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻: bicarbonato de sodio.



La prioridad en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 será evitar la disoxia²³ y mantener la homeostasis circulatoria entre la macrocirculación, microcirculación y la célula.²⁴ En este estudio el rendimiento del índice mitocondrial pulmonar positivo no tuvo relevancia estadística en el análisis multivariado, lo anterior probablemente se asocie con el tamaño de la muestra porque la variable fue dicotomizada por mostrar rangos de referencia muy pequeños.

Si bien el índice mitocondrial pulmonar no es una variable de riesgo de mortalidad de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19, demostrado en este análisis multivariado, sí es un marcador que orienta no solo a mayor daño pulmonar en este grupo de pacientes, sino también a menos días de supervivencia, demostrado a través de la línea del tiempo en la historia natural de la enfermedad (síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19).

Debe considerarse que cualquier parámetro tiene limitaciones, pero le corresponde al médico escoger el mejor marcador, contextualizando a cada paciente, lo que hace imperativo el monitoreo multimodal.

Limitaciones del estudio: diseño observacional y descriptivo, el tamaño de muestra ($n = 91$) y haberse llevado a cabo en un solo centro. *Fortalezas:* es una población homogénea, todos los pacientes se encontraban en cuidados intensivos, intubados por síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19. La utilidad del índice mitocondrial pulmonar en pacientes con COVID-19 debe confirmarse mediante estudios adicionales.

CONCLUSIONES

El índice mitocondrial pulmonar positivo (> 0 mmol/L) en pacientes con síndrome de

dificultad respiratoria aguda por COVID-19, calculado a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, indica mayor daño pulmonar; sin embargo, no es factor de riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes porque otras variables influyen en el desenlace. Es necesario realizar estudios multicéntricos para establecer un punto de corte y la utilidad del índice mitocondrial pulmonar.

DECLARACIONES

Uso de inteligencia artificial

Para este estudio no se recurrió a la inteligencia artificial.

REFERENCIAS

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
2. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (7): 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. Kanoore Edul VS, Caminos Eguillor JF, Ferrara G, et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care* 2021; 61: 73-75. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.002>
5. Oliynyk OV, Rorat M, Barg W. Oxygen metabolism markers as predictors of mortality in severe COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021; 103: 452-456. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.012>
6. Mayer K, Trzeciak S, Puri NK. Assessment of the adequacy of oxygen delivery. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22 (5): 437-43. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000336>
7. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18 (3): 267-72. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283532b8a>
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
9. Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N. Pneumolysis and "silent hypoxemia" in COVID-19. *Indian J Clin Biochem*

- 2020; 36 (1): 1-5. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00935-0>
10. Arora S, Tantia P. Physiology of oxygen transport and its determinants in intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2019; 23 (Suppl 3): S172-S177. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23246>
11. Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1996; 11 (1): 2-8. [https://doi.org/10.1016/s0883-9441\(96\)90014-3](https://doi.org/10.1016/s0883-9441(96)90014-3)
12. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12 (4): 315-21. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15>
13. Zhou X, Ye Y, Tian F, Wu F. Lactate levels in arterial and venous blood may be correlated but not equivalent. *J Crit Care* 2017; 40: 267-268. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.006>
14. Viswan A, Ghosh P, Gupta D, et al. Distinct metabolic endotype mirroring acute respiratory distress syndrome (ARDS) subphenotype and its heterogeneous biology. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 2108. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39017-4>
15. De Backer D, Creteur J, Zhang H, et al. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (4): 1099-1104. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.9701048>
16. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, et al. Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* 1997; 111 (5): 1301-5. <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1301>
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (4): 344-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
18. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
19. Mallat J, Vallet B. Ratio of venous-to-arterial PCO_2 to arteriovenous oxygen content difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 10172. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89703-5>
20. Nardi G, Sanson G, Tassinari L, et al. Lactate arterial-central venous gradient among COVID-19 patients in ICU: A potential tool in the clinical practice. *Crit Care Res Pract* 2020; 2020: 4743904. <https://doi.org/10.1155/2020/4743904>
21. Rodríguez-Yanez T, Almanza Hurtado A, Martínez Ávila MC, et al. Utilidad clínica de la diferencia arterio-venosa de lactato como factor pronóstico de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. *Rev Cienc Biomed* 2022; 11 (1): 6-18. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3519>
22. Santos-Martínez LE, Olmos-Temois SG, Ramos-Enríquez Á, et al. Saturación de oxígeno y lactato sérico venoso-arterial del posoperatorio de cirugía cardiaca. *Arch Cardiol Méx* 2022; 92 (4): 469-475. <https://doi.org/10.24875/acm.21000348>
23. Kattan E, Hernández G. The role of peripheral perfusion markers and lactate in septic shock resuscitation. *J Intensive Med* 2021; 2 (1): 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.jointim.2021.11.002>
24. Valeanu L, Bubeneck-Turconi SI, Ginghina C, Balan C. Hemodynamic monitoring in sepsis: A conceptual framework of macro- and microcirculatory alterations. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (9): 1559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091559>



La ciencia de la ciencia en medicina: revisión de conceptos, dimensiones y desafíos

The science of science in medicine: A review of concepts, dimensions, and challenges.

Juan Antonio Lugo Machado,¹ Diana Isabel Espinoza Morales,² Antonio Alvidrez Labrado,¹ Araceli Zazueta Cárdenas,¹ Cinthya María Estrada Salas,² José Alberto Ibarra Quiroz²

Resumen

ANTECEDENTES: La ciencia de la ciencia, o metaciencia, ha emergido como una disciplina crítica e interdisciplinaria que busca mejorar la calidad, transparencia y utilidad del conocimiento científico, especialmente en salud. Su aplicación incluye el análisis de reproducibilidad, métricas, sesgos y estructuras de incentivo.

OBJETIVOS: Explorar, delimitar y mapear el estado actual del conocimiento acerca de la ciencia de la ciencia en el ámbito de las ciencias de la salud.

METODOLOGÍA: Revisión de alcance siguiendo la guía PRISMA-ScR. La búsqueda se efectuó en bases de datos biomédicas (PubMed, Scopus, Science Direct y BVS) entre 2000 y 2025. Se aplicó análisis cualitativo temático a los estudios seleccionados.

RESULTADOS: Se incluyeron 10 estudios que trataron dimensiones conceptuales, operativas y metodológicas de la ciencia de la ciencia. Las principales categorías identificadas fueron: diseño y métodos científicos, reporte, evaluación y métricas, reproducibilidad, cultura e incentivos. Emergieron subcampos como la metaciencia computacional, la economía política de la ciencia y la psicología de la integridad científica.

CONCLUSIÓN: La ciencia de la ciencia representa una herramienta fundamental para evaluar críticamente la producción científica en salud. Su implementación fortalece la integridad y eficacia del conocimiento generado, aunque enfrenta desafíos como la estandarización terminológica y la resistencia institucional. Consolidar este campo permitirá promover prácticas más éticas, transparentes y efectivas en la investigación biomédica.

PALABRAS CLAVE: Investigación; metodología; informe de investigación; investigación biomédica.

Abstract

BACKGROUND: Science of science, also known as metascience, has emerged as a critical and interdisciplinary discipline that seeks to improve the quality, transparency, and utility of scientific knowledge, particularly in health. Its application includes the analysis of reproducibility, metrics, biases, and incentive structures.

OBJECTIVES: To explore, delimit, and map the current state of knowledge on science of science in the field of health sciences.

METHODOLOGY: A scoping review was conducted following PRISMA-ScR guidelines. The search was carried out in biomedical databases (PubMed, Scopus, ScienceDirect, and BVS) between 2000 and 2025. A thematic qualitative analysis was applied to the selected studies.

RESULTS: Ten studies were included that addressed conceptual, operational, and methodological dimensions of science of science. The main identified categories were: scientific design and methods, reporting, evaluation and metrics, reproducibility, culture, and incentives. Emerging subfields included computational metascience, the political economy of science, and the psychology of scientific integrity.

¹ Profesor.

² Estudiante de Medicina.
Universidad de Sonora campus Cajeme,
Ciudad Obregón, Sonora.

Recibido: junio 2025

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Juan Antonio Lugo Machado
juan.lugo.imss@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Lugo-Machado JA, Espinoza-Morales DI, Alvidrez-Labrado A, Zazueta-Cárdenas A, Estrada-Salas CM, Ibarra-Quiroz JA. La ciencia de la ciencia en medicina: revisión de conceptos, dimensiones y desafíos. Med Int Méx; 2026; 42: e10562.

CONCLUSION: Science of science represents a fundamental tool for critically evaluating scientific production in health. Its implementation strengthens the integrity and effectiveness of generated knowledge, although it faces challenges such as terminological standardization and institutional resistance. Consolidating this field will foster more ethical, transparent, and effective practices in biomedical research.

KEYWORDS: Research; Methodology; Research report; Biomedical research.

ANTECEDENTES

La metainvestigación, o metaciencia, es un campo floreciente que estudia temas de gran relevancia para la ciencia de la salud, como la reproducibilidad de la investigación, la revisión por pares y el acceso abierto.¹ Si bien existen autores que la señalan como una técnica,² Ioannidis³ la describe como “una vista panorámica de la ciencia”. La metaciencia sigue encontrando muchas fallas metodológicas, ineficiencias y malas prácticas en la investigación en numerosos campos científicos. Algunos autores señalan la gran cantidad de estudios científicos que no pudieron reproducirse, particularmente en medicina y ciencias blandas. El término “crisis de replicación” se acuñó a principios de la década de 2010 como parte de una creciente conciencia del problema.⁴ La difusión se ha visto limitada por la falta de uniformidad consistente y estandarizada para categorizar el término metaciencia en las bases de datos bibliográficos como palabras claves o términos MeSH, siendo un desafío para identificar la bibliografía.

Para promover una ciencia sólida, la metaciencia utiliza un enfoque interdisciplinario para examinar las prácticas de investigación con el mismo

rigor metodológico otorgado para la elaboración de investigación científica de trabajos originales.⁵

Al examinar las prácticas de investigación, la metaciencia puede ayudar a difundir políticas de investigación eficientes y efectivas e identificar y abandonar las que son repetidas y sin trascendencia.²

Fundamentos de la ciencia de la ciencia

La ciencia de la ciencia es una disciplina interdisciplinaria que combina elementos de la cienciometría, la sociología de la ciencia, la inteligencia artificial, la estadística y la teoría de redes.^{5,6} Su objetivo es entender cómo se produce, evalúa, comunica y utiliza el conocimiento científico. Esto incluye el estudio de patrones de publicación, colaboraciones entre investigadores, financiamiento de la investigación, revisión por pares, replicabilidad de los hallazgos y su efecto social.

Uno de los pilares de esta disciplina es la evaluación de la ciencia mediante indicadores cuantitativos: cantidad de publicaciones, citas recibidas, el factor de impacto y los índices h y g. Sin embargo, estos indicadores han sido



objeto de críticas por su tendencia a favorecer la cantidad sobre la calidad.⁷

Metodologías y herramientas

Las metodologías de la ciencia de la ciencia se apoyan en el análisis bibliométrico, altmétrico y de redes. La bibliometría se utiliza para mapear la producción científica y detectar áreas emergentes del conocimiento. Por ejemplo, mediante el análisis de cocitación o coautoría pueden identificarse comunidades de investigación y nodos centrales del conocimiento.⁸ Además de las métricas alternativas, se han incorporado recientemente técnicas de extracción de texto e inteligencia artificial para analizar grandes volúmenes de datos científicos. Las altmétricas son una especialidad relativamente nueva, pero en desarrollo, dentro de la cienciometría, que se centra en extraer información de la web social acerca del efecto de la investigación académica. Su fundamento radica en que las publicaciones en la web social son escritas por el público general, por lo que los indicadores derivados de ella pueden reflejar el valor de la investigación para la sociedad, en lugar de su valor para la investigación futura. Por lo tanto, las altmétricas pueden ser útiles como fuente adicional de evidencia de impacto cuando se utilizan recuentos de citas.⁹

Con base en lo expuesto, la ciencia de la ciencia emerge como un enfoque integral y crítico para comprender y mejorar el sistema de producción científica, especialmente en el campo de la salud, donde las decisiones clínicas y políticas dependen de evidencia sólida, transparente y reproducible. En Latinoamérica el enfoque de la ciencia de la ciencia aún es incipiente y escasamente difundido, lo que justifica ampliamente esta revisión de alcance. Su propósito es contribuir a la consolidación y visibilidad de este campo entre profesionales de habla hispana, promover una comprensión crítica y metodológicamente informada de la evaluación de la producción científica en salud.

Debido al auge reciente de esta disciplina y la diversidad de enfoques teóricos y metodológicos que la componen, los objetivos de este estudio fueron: explorar, delimitar y mapear el estado actual del conocimiento acerca de la ciencia de la ciencia o metaciencia en el ámbito de las ciencias de la salud, identificar sus definiciones, fundamentos metodológicos, subcampos temáticos, herramientas analíticas y desafíos contemporáneos, a fin de proporcionar un panorama comprensivo que contribuya a su consolidación como campo científico riguroso, ético y orientado al mejoramiento continuo de la práctica investigativa.

METODOLOGÍA

Revisión de alcance (*scoping review*) con el objetivo de explorar, delimitar y mapear sistemáticamente la bibliografía científica disponible acerca del concepto de ciencia de la ciencia en el ámbito de las ciencias de la salud. Esta revisión se diseñó y ejecutó siguiendo las directrices metodológicas del marco PRISMA-Scr (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses extension for scoping reviews*),¹⁰ con el propósito de garantizar la transparencia, exhaustividad y rigurosidad del proceso.

La estrategia de búsqueda se implementó en bases de datos académicas de alto impacto y acceso reconocido en el ámbito biomédico: PubMed, Scopus, Science Direct y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Se estableció un intervalo temporal entre enero de 2000 y mayo de 2025, con el fin de abarcar 25 años de producción académica en torno al tema.

Los términos de búsqueda utilizados fueron las palabras clave en inglés: *metascience, research on research, science of science* y *scientometrics*, combinados mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT) con términos específicos como *health sciences, clinical research* y *biomedical research*. Se excluyeron explícitamente los

estudios sin aplicación directa al ámbito de la salud, como los enfocados exclusivamente en disciplinas matemáticas o ciencias básicas.

La selección de estudios la hicieron de manera independiente dos revisores, quienes aplicaron los criterios de inclusión y exclusión utilizando la plataforma Rayyan®,¹¹ lo que permitió un cribado eficiente, resolución de discrepancias y gestión transparente de los registros.

Criterio de selección: trabajos que trataran de forma explícita conceptos teóricos, fundamentos metodológicos, análisis críticos o aplicaciones empíricas de la ciencia de la ciencia en salud, sin restricción de tipo de diseño (cuantitativo, cualitativo o mixto) que versaran de ciencia de la ciencia en el ámbito de la salud.

Criterio de exclusión: artículos duplicados, editoriales, cartas al editor, comunicaciones breves y sin disponibilidad de texto completo.

Como parte del análisis de datos, se implementó un enfoque cualitativo de tipo temático, a través del que se identificaron y categorizaron dimensiones clave, patrones emergentes y enfoques recurrentes en los estudios incluidos. Este análisis permitió organizar los hallazgos en categorías conceptuales, metodológicas y aplicativas, enriquecer la interpretación crítica y sistematizada del estado del arte en ciencia de la ciencia aplicada a la investigación en salud.

RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 88 artículos relacionados con la ciencia de la ciencia. De éstos, 18 se seleccionaron para evaluación completa y, finalmente, se incluyeron 10 estudios en la revisión. **Figura 1**

Los diseños metodológicos de los estudios incluidos fueron variados: tres correspondieron a ensayos teóricos o conceptuales (Visvanathan,¹²

Krauss,¹³ Zavalis¹⁴) tres a estudios cualitativos basados en entrevistas (Tijdink,¹⁵ Warmenhoen,¹⁶ Dal Santo¹⁷), y uno fue una revisión de alcance, otro un comentario metodológico aplicado (Lund¹⁸) y tres más consistieron en ensayos argumentativos o comentarios editoriales con base conceptual (Ioannidis,² Stevens y Laynor¹ y Fuller.¹⁹

Respecto de la evaluación de la calidad metodológica, siete estudios se calificaron con alta calidad, particularmente por su profundidad teórica, claridad conceptual y uso adecuado de métodos cualitativos o filosóficos (CASP cualitativo, lista de verificación conceptual, evaluación teórico-epistemológica). En contraste, tres estudios recibieron una evaluación moderada o moderada-alta, debido a limitaciones en ausencia de validación empírica, escasa sistematización de datos o restricciones en el enfoque crítico (por ejemplo, el estudio de Krauss y el comentario metodológico de Lund). Estos resultados reflejan la diversidad metodológica y el desafío de integrar evidencia empírica en un campo en construcción, como ciencia de la ciencia. **Cuadro 1**

El análisis de los estudios seleccionados permitió estructurar los hallazgos en tres grandes categorías: 1) conceptualizaciones y definiciones, 2) dimensiones y subcampos temáticos, y 3) evolución metodológica. En conjunto, estos estudios ofrecen un panorama robusto y multidimensional del estado actual del campo, sus desafíos, límites y horizontes emergentes.

Conceptualizaciones y definiciones del campo

Los estudios revisados coinciden en que la ciencia de la ciencia es un campo interdisciplinario que busca analizar de forma crítica el sistema de producción científica, incluyendo sus actores, procesos, instituciones, incentivos y productos.^{13,20} Ioannidis²⁰ la define como un esfuerzo por identificar prácticas científicas

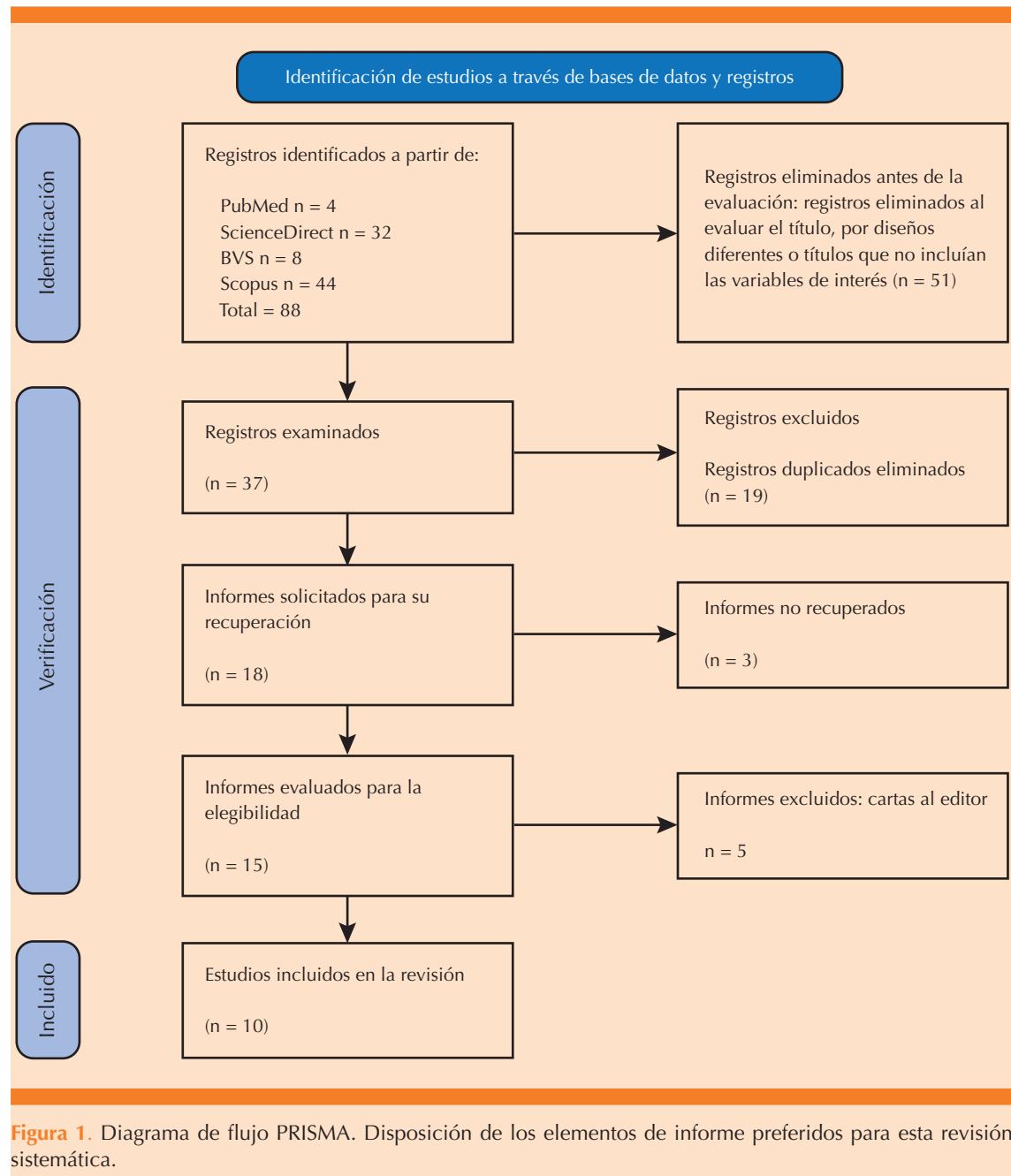


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Disposición de los elementos de informe preferidos para esta revisión sistemática.

Cuadro 1. Resultados de los diez artículos incluidos (Continúa en la siguiente página)

Núm.	Autores-año	Objetivo del estudio	Entorno del estudio, detalles de los participantes	Método incluido: diseño del estudio	Resultados	Fortalezas y limitaciones	Métodos de evaluación aplicada	Resultado de calidad metodológica
1	Dal Santo et al, 2023 ¹⁷	Evaluar la calidad del reporte metodológico en estudios de apego a guías de reporte	Estudios metodológicos publicados en biomedicina, sin población directa	Metainvestigación; revisión de alcance y análisis de reportes de estudios	La mayor parte de los estudios no informan claramente sus métodos o resultados completos	Fortaleza: primera revisión sistemática del tema. Limitación: posible sesgo por idioma y base de datos	PRISMA-ScR + AMSTAR 2	Moderada: buena identificación de guías de reporte, pero limitada en análisis crítico y transparencia de inclusión
2	Tijdink et al, 2017 ¹⁵	Explorar cómo los investigadores justifican las prácticas cuestionables en investigación (QRPs)	Investigadores biomédicos de universidades holandesas	Estudio cualitativo con entrevistas semiestructuradas	Los investigadores justifican QRPs por presiones institucionales, carrera académica y normas culturales	Fortaleza: exploración en profundidad del contexto ético. Limitación: tamaño de muestra reducido	CASP cualitativo	Alta: diseño sólido, análisis temático riguroso, adecuada saturación; posible sesgo por autorreporte
3	Visvanathan, 2002 ¹²	Reformular el campo de estudios de la ciencia desde una perspectiva política y emancipadora	No aplica (ensayo teórico-filosófico)	Análisis crítico y filosófico de ciencia y ciudadanía	Propone cuatro ejes: ciencia de la ciencia, ciencia alternativa, transciencia y ciencia interdisciplinaria	Fortaleza: marco innovador. Limitación: enfoque teórico sin validación empírica	Lista de verificación conceptual	Alta: profundidad filosófica, coherencia interna, apunta marcos nuevos; no verifica con evidencia empírica
4	Krauss, 2024 ¹³	Proponer una teoría integradora sobre cómo se genera el conocimiento científico	No aplica (revisión teórica y argumentativa)	Síntesis de 14 subcapítulos con enfoque interdisciplinario	Propone la teoría <i>new-methods-drive-science</i> como motor del avance científico	Fortaleza: amplitud multidisciplinaria. Limitación: falta de evidencia empírica directa	Lista de verificación de revisión narrativa	Moderada: integración clara de campos, pero falta validación empírica y sistematización explícita
5	Stevens y Laynor, 2023 ¹	Reclamar mayor visibilidad y categorización adecuada de la metainvestigación en bases de datos	Bibliografía en salud y bibliotecología biomédica	Comentario académico y argumentativo	Demuestra que la falta de términos controlados limita la visibilidad del campo	Fortaleza: aporte estratégico para bibliotecología. Limitación: no incluye análisis empírico	Comentario editorial	Moderada-alta: relevancia para bibliotecología, llamado a acción claro; carece de revisión estructurada de datos

**Cuadro 1.** Resultados de los diez artículos incluidos

N.º	Autores, año	Objetivo del estudio	Entorno del estudio, detalles de los participantes	Método incluido: diseño del estudio	Resultados	Fortalezas y limitaciones	Métodos de evaluación aplicada	Resultado de calidad metodológica
6	Ioannidis, 2018 ²	Destacar la importancia de la meta-investigación para mejorar la calidad científica	Revisión de bibliografía científica global	Ensayo argumentativo con base empírica	El 85% de la investigación biomédica podría estar desperdigada por problemas metodológicos	Fortaleza: alto impacto y claridad conceptual. Limitación: diagnóstico amplio sin solución específica	AMSTAR 2 (parcial) + ensayo argumentativo	Alta: fundamentación sólida, evidencia complementaria, impacto conceptual significativo
7	Warmenhoven et al, 2025 ¹⁶	Explorar las percepciones sobre guías de reporte entre investigadores y editores	Investigadores y editores de revistas en salud global	Estudio cualitativo mediante entrevistas	Identifican falta de conocimiento, formación y apoyo institucional como barreras clave	Fortaleza: perspectivas múltiples. Limitación: sesgo de selección potencial	CASP cualitativo	Alta: buen diseño cualitativo, diversidad de informantes, adecuada presentación; posible sesgo de muestreo
8	Lund et al, 2022 ¹⁸	Promover el enfoque de investigación basada en evidencia como antídoto contra la duplicación científica	Investigaciones revisadas y ejemplo práctico	Comentario metodológico con ilustraciones	Muestra que al aplicar el enfoque reduce la investigación innecesaria	Fortaleza: aplicabilidad práctica. Limitación: no evaluado en estudios experimentales	TIDieR (si aplica)-lista de verificación metodológica	Modera-dada: buena propuesta de intervención, sin validación experimental aún
9	Zavalis, 2023 ¹⁴	Explorar un marco metacientífico para detectar sesgos en investigación	No aplica (ensayo teórico)	Propuesta conceptual de teoría del sesgo	Define tipologías de sesgo estructural, contextual y epistémico	Fortaleza: propuesta innovadora. Limitación: sin validación empírica	Lista de verificación conceptual	Alta: propone una nueva tipología de sesgo con claridad; falta prueba empírica directa
10	Fuller, 2018 ¹⁹	Analizar los fundamentos filosóficos y éticos de la metaciencia	Bibliografía filosófica y científica	Ánalisis crítico y argumentación conceptual	Sistematiza principios de rigor, reflexividad, transparencia y justicia cognitiva	Fortaleza: profundización epistemológica. Limitación: poco diálogo con la práctica empírica	Evaluación teórico-epistemológica	Alta: fundamentos filosóficos sólidos, reflexión ética integral; escasa conexión con la práctica inmediata

CASP cualitativo: instrumentos del *Critical Appraisal Skills Programme*; TIDieR: *Template for Intervention Description and Replication*; AMSTAR 2: *A MeASurement Tool to Assess systematic Reviews*.

robustas, reproducibles, éticas y eficientes, con el fin de mejorar la calidad de la evidencia científica. El artículo de Stevens y Laynor¹ remarca que el campo se ha expandido más allá de la evaluación de metodologías para incluir métricas alternativas, participación ciudadana, sesgos estructurales y gobernanza de datos. Por su parte, Visvanathan¹² aporta una visión crítica desde el sur global, proponiendo que la ciencia de la ciencia también debe cuestionar las jerarquías epistémicas, promover la justicia cognitiva y adoptar enfoques más democráticos y plurales.

Desde un enfoque más operacional, Dal Santo y su grupo¹⁷ sostienen que la ciencia de la ciencia implica el análisis de cómo se efectúa la ciencia (prácticas, métodos, estándares de reporte), y de cómo se evalúa (publicaciones, revisión por pares, financiamiento), y cómo se disemina (altmétricas, políticas abiertas, medios sociales). Así, la metaciencia trasciende la frontera de la metodología para convertirse en un campo político, institucional y ético. Warmenhoven y su grupo¹⁶ complementan esta perspectiva al mostrar cómo los propios investigadores perciben y justifican las prácticas cuestionables, lo que sitúa la ciencia de la ciencia como un puente entre la psicología moral, la sociología de la ciencia y la bioética.

Dimensiones centrales y subcampos

A partir de los textos revisados, se identifican cinco grandes dimensiones que estructuran el campo de la ciencia de la ciencia:

- Diseño y métodos científicos:* Incluye la forma en que se formulan hipótesis, se seleccionan métodos y se estructuran protocolos. Lund y su grupo¹⁸ proponen que gran parte de las ineficiencias en investigación provienen de una falta de estandarización y de incentivos mal

alineados para implementar diseños robustos.

- Reporte científico:* Engloba el cumplimiento de guías: CONSORT, PRISMA o STROBE. Dal Santo y colaboradores¹⁷ evidencian que incluso los estudios que evalúan el cumplimiento de estas guías tienen déficits metodológicos en su propio reporte, lo que revela una paradoja crítica dentro de la ciencia de la ciencia.
- Evaluación y métricas:* Krauss¹³ analiza cómo las métricas de citación, los índices de impacto y las clasificaciones influyen en el comportamiento científico, generando sesgos, modas intelectuales y exclusión de voces críticas o periféricas.
- Reproducibilidad y replicabilidad:* Uno de los ejes fundacionales de la ciencia de la ciencia. Ioannidis² y Zavalis¹⁴ denuncian la alta tasa de resultados irreproducibles, proponiendo auditorías metodológicas, acceso abierto a datos y prerregistro como medidas para mitigar el problema.
- Cultura e incentivos:* Varios estudios (Tijdink¹⁵ y Warmenhoven¹⁶) se refieren a cómo la presión por publicar, el prestigio institucional, el financiamiento competitivo y la inseguridad laboral conducen a prácticas cuestionables, sesgos de confirmación y ocultamiento de resultados negativos.

Además, se identificaron subcampos específicos emergentes, como la metaciencia computacional (uso de inteligencia artificial y extracción de textos [*text mining*] para mapear bibliografía científica), la economía política de la ciencia (financiamiento, patentes, gobernanza) y la psicología de la integridad científica (motivaciones individuales, disonancia ética, racionalización de la mala praxis).



Fundamentos metodológicos y evolución

Los estudios analizados muestran una evolución clara desde enfoques teóricos y cualitativos hacia métodos mixtos y computacionales. Stevens y Laynor¹ destacan el papel creciente de bases de datos bibliométricas y de métodos de extracción de texto para identificar sesgos, redes de colaboración, opacidad en métodos o correlaciones espurias entre métricas y trascendencia. Krauss¹³ introdujo el concepto de *new-methods-drive-science*, según el cual las transformaciones en el conocimiento científico están influidas por cambios metodológicos y técnicos, más que por descubrimientos *per se*.

La propuesta de Zavalis¹⁴ es especialmente innovadora al proponer una nueva clasificación de los sesgos científicos que integra aspectos técnicos, psicológicos y estructurales. Este marco conceptual es útil para hacer operables los indicadores de calidad científica más allá de las métricas tradicionales.

Desde una perspectiva crítica, Visvanathan¹² y Fueller¹⁹ advierten que la excesiva tecnificación del análisis metacientífico puede invisibilizar las asimetrías epistémicas, las exclusiones del conocimiento no occidental y la hegemonía de paradigmas dominantes. Por ello, proponen integrar epistemologías del sur, filosofía de la ciencia y saberes situados en la evaluación de la ciencia.

Por último, se observa una transición de las revisiones sistemáticas convencionales hacia revisiones de alcance (como ésta), revisiones paraguas y evaluaciones críticas, que buscan mapear el campo sin imponer jerarquías o reducir su complejidad. Ioannidis² y Lund¹⁸ llaman a construir un sistema global de monitoreo metacientífico con indicadores armonizados, acceso abierto y colaboración transdisciplinaria.

DISCUSIÓN

La ciencia, concebida como una actividad sistemática que produce conocimiento verificable de la naturaleza humana y el entorno, ha evolucionado hacia un sistema de producción cada vez más complejo y sujeto a normas evaluativas. Esta evolución se ha intensificado desde la consolidación de la medicina basada en evidencia, que ha impulsado metodologías rigurosas, replicabilidad y uso sistemático de datos acumulados.^{3,21,22}

Los primeros antecedentes de inefficiencia científica se remontan al metanálisis acumulativo de Lau y su grupo, quienes observaron que la evidencia acerca de la eficacia de tratamientos cardiovasculares ya era concluyente desde 1973, pero continuaron publicándose estudios redundantes.²³ A partir de ello, la ciencia de la ciencia ha documentado casos similares en otras disciplinas: cardiología,^{24,25} medicina del dolor,²⁶ dermatología²⁷ y oncología pulmonar,²⁸ que revela un patrón de duplicación innecesaria.

La ciencia de la ciencia, mediante estudios metodológicos, promueve un enfoque reflexivo para mejorar la calidad de la ciencia a través del análisis de prácticas de diseño, ejecución, análisis estadístico y reporte. Los metanálisis y las revisiones sistemáticas se han convertido en herramientas clave, evaluadas por su capacidad de integrar la mejor evidencia disponible y minimizar el sesgo.²⁹

En salud esta perspectiva metacientífica toma forma concreta en la medicina basada en evidencia, que vincula efectividad clínica con evidencia objetiva, garantizando decisiones personalizadas, seguras y fundamentadas.³⁰ Este modelo traslacional refuerza la necesidad de optimizar la generación de conocimiento y su implementación.

La ciencia de la ciencia también surgió como una respuesta crítica ante el crecimiento desmedido de la producción científica, la presión por publicar y las distorsiones introducidas por métricas cuantitativas. Su expansión reciente ha sido impulsada por estudios que denuncian la falta de planificación basada en estudios previos, deficiencias metodológicas y reportes inadecuados.^{31,32,33} Esta disciplina se centra en tres funciones principales: 1) mapear la distribución del conocimiento existente; 2) analizar la heterogeneidad de los estudios y 3) controlar el sesgo y sintetizar la evidencia.³⁴ Los llamados “estudios metodológicos” representan su principal método de análisis, al evaluar diseños, reportes, sesgos y estrategias estadísticas en investigaciones previas.³⁵

Entre los temas más tratados están: sesgo sistemático,^{36,37} calidad de los reportes,³⁷ consistencia³⁸ y validez de los métodos utilizados.³⁹ También han demostrado utilidad en la detección de deficiencias como el mal cálculo del tamaño de muestra en ensayos controlados,^{40,41} la baja calidad de modelos de predicción clínica⁴² o la sobreinterpretación de resultados.^{43,44}

De este modo, la ciencia de la ciencia no sólo mejora la eficiencia científica, sino que fortalece la credibilidad del conocimiento generado. Como señalaron Macleod y colaboradores,⁴⁵ gran parte del desperdicio científico se origina en fallas evitables: desde preguntas irrelevantes y métodos inadecuados, hasta la inaccesibilidad de los resultados o reportes sesgados.

CONCLUSIONES

La ciencia de la ciencia ha emergido como un campo imprescindible para la reflexión, análisis y mejora de la práctica científica contemporánea. Su enfoque metacientífico permite observar el sistema de producción de conocimiento con una mirada crítica y estructurada, revelando sesgos, deficiencias, redundancias

y asimetrías epistémicas y metodológicas. A través de esta revisión de alcance, se evidenció que la ciencia de la ciencia no solo contribuye a mejorar la calidad del diseño, la ejecución y la diseminación de la investigación, sino que también promueve un entorno científico más ético, inclusivo y eficiente. Al integrar disciplinas como la cienciometría, la sociología de la ciencia, la estadística avanzada y la inteligencia artificial, la ciencia de la ciencia logra mapear y diagnosticar áreas problemáticas de la investigación científica con rigor técnico y con sensibilidad ética. Su aporte es especialmente valioso en el campo de las ciencias de la salud, donde los errores metodológicos, las prácticas de publicación sesgadas y la falta de replicabilidad pueden traducirse en decisiones clínicas inadecuadas y, en consecuencia, en daños para los pacientes. Esta revisión también confirmó que el desarrollo conceptual y metodológico del campo está en expansión, con una creciente diversificación de enfoques y métodos, como los estudios metodológicos, las altmétricas, los modelos predictivos y las auditorías científicas. No obstante, persisten desafíos importantes, como la estandarización del término en los sistemas de indexación, la resistencia institucional al escrutinio crítico, y la necesidad de formación especializada en evaluación de la ciencia. En definitiva, la ciencia de la ciencia debe reconocerse no como una moda pasajera, sino como una dimensión esencial de la práctica científica responsable. Su consolidación permitirá mejorar la integridad, relevancia y utilidad social del conocimiento producido, asegurando que la ciencia se convierta en un instrumento de progreso humano, no solo por sus hallazgos, sino también por la forma en que se alcanzan esos hallazgos.

DECLARACIONES

Fuentes de financiamiento

Este artículo fue financiado por los autores.



Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Limitaciones

La revisión solo incluyó artículos en el idioma inglés, no se tuvo acceso a todos los artículos encontrados.

Aspectos éticos

Este trabajo se apega a las normas éticas y transparencia para acceso a la información.

Agradecimientos

A los docentes de la Universidad de Sonora Campus Cajeme por sus asesorías para la realización de este trabajo.

Contribución de los autores

Diana Isabel Espinoza Morales, Estrada Salas Cinthya, Ibarra Quiroz José Alberto: revisión bibliográfica y redacción del manuscrito. Araceli Zazueta Cárdenas: análisis y selección de estudios de investigación y revisión del manuscrito. Antonio Alvíarez Labrado y Juan Antonio Lugo Machado: revisión, selección, análisis de los estudios de investigación.

REFERENCIAS

1. Stevens ER, Laynor G. Recognizing the value of meta-research and making it easier to find. *J Med Libr Assoc* 2023; 111 (4): 839-43. <https://doi.org/10.5195/jmla.2023.1758>
2. Ioannidis JPA. Meta-research: Why research on research matters. *PLoS Biol* 2018; 16 (3). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005468>
3. Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLoS Biol* 2015; 13 (10): 1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002264>
4. Pashler H, Harris CR. Is the replicability crisis overblown? Three arguments examined. *Perspect Psychol Sci* 2012; 7 (6): 531-6. <https://doi.org/10.1177/1745691612463401>
5. Fortunato S, Bergstrom CT, Börner K, et al.. Science of science. *Science*. American Association for the Advancement of Science; 2018; 359.
6. Mingers J, Leydesdorff L. A review of theory and practice in scientometrics. *Eur J Operational Res* 2015; 246: 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2015.04.002>
7. Bornmann L, Mutz R. Growth rates of modern science: A bibliometric analysis based on the number of publications and cited references. *J Assoc Inf Sci Technol* 2015; 66 (11). <https://doi.org/10.1002/asi.23329>
8. Hou J, Pan H, Guo T, et al. Prediction methods and applications in the science of science: A survey. *Computer Science Rev* 2019; 34. <https://doi.org/10.1016/j.cosrev.2019.100197>
9. Thelwall M. Data science altmetrics. *J Data Information Sci. Sciendo*; 2016; 1: 7-12. <https://doi.org/10.20309/jdis.201610>
10. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Vol. 169. *Ann Int Med* 2018; 467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
11. Yu F, Liu C, Sharmin S. Performance, usability, and user experience of rayyan for systematic reviews. *Proceed Assoc Information Sci Tech* 2022; 59 (1). <https://doi.org/10.1002/pra2.745>
12. Visvanathan S. The future of science studies. *Futures* 2002; 34 (1). [https://doi.org/10.1016/S0016-3287\(01\)00037-4](https://doi.org/10.1016/S0016-3287(01)00037-4)
13. Krauss A. Science of science: A multidisciplinary field studying science. *Heliyon* 2024; 10 (17). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36066>
14. Zavalis EA, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Transparency in infectious disease research: Meta-research survey of specialty journals. *J Inf Dis* 2023; 228 (3): 227-34.
15. Tijdink JK. Publish & Perish; onderzoek naar onderzoek in onderzoekers. https://www.nrin.nl/news/publish-and-perish-radio-interview/?sf_data=results&sf_paged=5
16. Warmenhoven J, Menaspà P, Borg DN, et al. Sports meta-research: An emerging discipline of sport science and medicine. *Sports Med* 2025; 55 (4): 845-856. <https://doi.org/10.1007/s40279-025-02181-x>
17. Dal Santo T, Rice DB, Amiri LSN, et al. Methods and results of studies on reporting guideline adherence are poorly reported: a meta-research study. *J Clin Epidemiol* 2023; 159: 225-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.05.017>
18. Lund H, Robinson KA, Gjerland A, et al. Meta-research evaluating redundancy and use of systematic reviews when planning new studies in health research: A scoping review. *Syst Rev* 2022; 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02096-y>
19. Fuller J. Meta-research evidence for evaluating therapies. *Philosophy Science* 2018; 85 (5):767-780.
20. Ioannidis JPA. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med* 2016; 13 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002049>
21. Enserink M. Research on research. *Science* (1979) 2018; 361 (6408): 1178-80.
22. Chiappelli F. Evidence-based dentistry: Two decades and beyond. *J Evid Based Dent Pract* 2019; 19: 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2018.05.001>
23. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327 (4): 248-54. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207233270406>

24. Ban JW, Wallace E, Stevens R, Perera R. Why do authors derive new cardiovascular clinical prediction rules in the presence of existing rules? A mixed methods study. *PLoS One* 2017; 12 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179102>
25. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268 (2): 240-8.
26. Andrade NS, Flynn JP, Bartanusz V. Twenty-year perspective of randomized controlled trials for surgery of chronic nonspecific low back pain: Citation bias and tangential knowledge. *Spine J* 2013; 13 (11): 1698-704. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.06.071>
27. Conde-Taboada A, Aranegui B, García-Doval I, et al. The use of systematic reviews in clinical trials and narrative reviews in dermatology: Is the best evidence being used? *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (3): 295-9. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2013.10.007>
28. Créquit P, Trinquet L, Yavchitz A, Ravaud P. Wasted research when systematic reviews fail to provide a complete and up-to-date evidence synthesis: The example of lung cancer. *BMC Med* 2016; 14 (1). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0555-0>
29. Khakshooy AM, Chiappelli F. Practical biostatistics in translational healthcare. Springer, 2018.
30. Chiappelli F, Balenton N. Translational research: Recent progress and future directions. Nova, 2018.
31. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374: 86-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60329-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60329-9)
32. Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: Addressing inaccessible research. *Lancet* 2014; 383: 257-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62296-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62296-5)
33. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014; 383: 166-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62227-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62227-8)
34. Bae JM. Meta-epidemiology. *Epidemiol Health* 2014; 36: e2014019. <https://doi.org/10.4178/epih/e2014019>
35. Lawson DO, Pujak L, Pieper D, et al. Reporting of methodological studies in health research: A protocol for the development of the Methodological STudy reporting Checklist (MISTIC). *BMJ Open* 2020; 10: e040478. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040478>
36. Babic A, Vuka I, Saric F, Proloscic I, Slapnicar E, Cavar J, et al. Overall bias methods and their use in sensitivity analysis of Cochrane reviews were not consistent. *J Clin Epidemiol*. 2020;119:57-64.
37. Ritchie A, Seubert L, Clifford R, et al. Do randomised controlled trials relevant to pharmacy meet best practice standards for quality conduct and reporting? A systematic review. *Int J Pharmacy Pract* 2020; 28: 220-32. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12578>
38. Rosmarakis ES, Soteriades ES, Vergidis PI, et al. From conference abstract to full paper: differences between data presented in conferences and journals. *FASEB J* 2005; 19 (7): 673-80. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3140fje>
39. Mueller M, D'Addario M, Egger M, et al. Methods to systematically review and meta-analyse observational studies: A systematic scoping review of recommendations. *BMC Med Res Methodol* 2018; 18 (1): 44. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0495-9>
40. Kovac B, Zoratti MJ, Michalopoulos S, et al. Deficiencies in addressing effect modification in network meta-analyses: a meta-epidemiological survey. *J Clin Epidemiol* 2017; 88: 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.06.004>
41. Armijo-Olivo S, Fuentes J, Da Costa BR, et al. Blinding in physical therapy trials and its association with treatment effects: A meta-epidemiological study. *Am J Phys Med Rehabil* 2017; 96 (1): 34-44. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000521>
42. Deliu N, Cottone F, Collins GS, et al. Evaluating methodological quality of Prognostic models Including Patient-reported HeAlt outcomes in oncologY (EPIPHANY): A systematic review protocol. *BMJ Open* 2018; 8: e025054. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025054>
43. Kosa SD, Mbuagbaw L, Debono VB, et al. Agreement in reporting between trial publications and current clinical trial registry in high impact journals: A methodological review. *Contemp Clin Trials* 2018; 65: 144-50. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.12.011>
44. Zhang Y, Flórez ID, Colunga Lozano LE, et al. A systematic survey on reporting and methods for handling missing participant data for continuous outcomes in randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 2017; 65: 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.12.011>
45. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: Increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014; 383: 101-4.



Fisiología de la reversibilidad de la transición de la permeabilidad mitocondrial en la isquemia reperfusión

Mitochondrial permeability transition reversibility. Theoretical and experimental approaches in the ischaemia reperfusion physiology.

Emilio Montes Isunza,^{2,5} Marco V José,² María del Carmen Martínez Escobar,¹ Roxana Olguín,³ Joaquín David Morales Solís,⁵ Rodrigo Gopar Nieto⁴

Resumen

OBJETIVO: Demostrar que la transición de la permeabilidad mitocondrial es un proceso fisiológico y reversible y un potencial blanco terapéutico en la isquemia reperfusión.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se aislaron mitocondrias de miocardio de ratas Wistar y de *Saccharomyces cerevisiae* mediante centrifugación diferencial y se evaluó su funcionalidad con oximetría por electrodo de Clark. El potencial transmembranal mitocondrial se midió por citometría de flujo (mitometría) usando DiOC2(3) en un citómetro CytoFLEX S (excitación 488 nm). Para inducir la transición de permeabilidad se expusieron mitocondrias a Ca^{2+} 50 μM y posteriormente se evaluó la reversibilidad mediante quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (equimolar) al cabo de 5 minutos. Además, se realizaron mediciones con safranina en espectrofotometría y análisis teórico con el método de distribución de afinidades.

RESULTADOS: La exposición a 50 μM de calcio produjo una caída del potencial transmembranal compatible con apertura del poro-estado de transición de permeabilidad, y la adición de ácido etilendiaminotetraacético revirtió de forma significativa este fenómeno. En el análisis global se reporta una reversibilidad del 66% del proceso al término de 5 minutos de exposición, con significación estadística ($p < 0.05$) al comparar mitocondrias expuestas a calcio en comparación con quelación.

CONCLUSIONES: La transición de la permeabilidad mitocondrial (PTPm/MPTP) se comporta como un proceso dinámico y reversible en condiciones experimentales, quizás con un papel fisiológico como mecanismo de defensa ante altos potenciales transmembranales. En levadura, el fenómeno se interpreta en términos de carga energética/estado de fosforilación, mientras que en el corazón el "lenguaje" subcelular predominante se relaciona con calcio. Los hallazgos apoyan a la transición de la permeabilidad mitocondrial como blanco terapéutico potencial para atenuar el daño por isquemia-reperfusión, y sugieren que la modulación del manejo del calcio (p. ej., quelación experimental) puede favorecer el cierre del poro.

PALABRAS CLAVE: Infarto del miocardio; isquemia-reperfusión; fisiología mitocondrial; transición de permeabilidad mitocondrial; biología teórica; mitometría de flujo; citometría de flujo; envejecimiento celular; Alzheimer; calcio; levosimendan; reversibilidad.

Abstract

OBJECTIVE: This investigation aims to demonstrate that the mitochondrial permeability transition is a physiological, reversible process and a promising therapeutic target in ischaemia-reperfusion scenarios.

METHODS AND MATERIALS: Mitochondria were isolated from the myocardium of Wistar rats and the yeast *Saccharomyces cerevisiae* using differential centrifugation. Functional evaluation was conducted using Clark electrode oximetry. The transmem-

¹Departamento de Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México.

²Biología teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

³Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

⁴Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

⁵Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-5461-3505>
<https://orcid.org/0000-0001-8497-6681>
<https://orcid.org/0000-0001-8374-1733>
<https://orcid.org/0000-0003-2976-3370>
<https://orcid.org/0000-0002-4865-4869>
<https://orcid.org/0009-0008-6463-7103>

Recibido: enero 2026

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Héctor Emilio Montes Isunza
milomontes@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Montes-Isunza E, Marco VE, Martínez-Escobar MC, Olguín R, Morales-Solís JD, Gopar-Nieto R. Fisiología de la reversibilidad de la transición de la permeabilidad mitocondrial en la isquemia reperfusión. Med Int Méx 2026; 42: e10995.

brane potential was measured using flow cytometry (mitometry) with DiOC2(3) staining on a CytoFLEX S cytometer with an excitation wavelength of 488 nm. The permeability transition was triggered by applying 50 μ M Ca^{2+} , and reversal was determined by introducing an equimolar concentration of EDTA after five minutes. These measurements were supplemented by safranin-based spectrophotometry, and a theoretical analysis was performed using the affinity distribution method.

RESULTS: Administration of 50 μ M Ca^{2+} induced a reduction in transmembrane potential, indicating pore opening and initiation of the permeability transition state. The addition of EDTA led to significant recovery of this potential. A detailed analysis revealed a 66% restoration after five minutes of calcium exposure, which was statistically significant ($p < 0.05$) compared to mitochondria treated with chelation.

CONCLUSIONS: Under these experimental conditions, the mitochondrial permeability transition (PTPm/mPTP) exhibits dynamic and reversible properties that may play a role in protecting against excessive transmembrane potentials. In yeast mitochondria, these dynamics are linked to energy demand and phosphorylation status. In cardiac tissue, however, they are principally governed by calcium homeostasis. These results support the potential of mPTP modulation as a strategy to improve ischemia-reperfusion injury and suggest that interventions targeting Ca^{2+} regulation, such as chelation therapy, may promote closure of the mitochondrial permeability transition pore.

KEYWORDS: Myocardial infarction; ischaemia-reperfusion; mitochondrial physiology; mitochondrial permeability transition; theoretical biology; flow mitometry; flow citometry; cellular ageing; alzheimer; calcium; levosimendan; reversibility.

ANTECEDENTES

La mitocondria es un organelo celular eucarionte complejo cuyo origen se remonta a 1500 millones de años cuando la presión de oxígeno se incrementó en la tierra; a cambio de energía, el ser eucarionte proporcionó refugio y alimento.^{1,2,3}

Como parte de la fisiología celular, la mitocondria lleva a cabo varias reacciones químicas: ciclo de los ácidos tricarboxílicos, beta oxidación, apoptosis y fosforilación oxidativa acoplada a la síntesis de ATP. La fosforilación oxidativa, con la maquinaria embebida en la membrana interna mitocondrial, acopla la energía del potencial redox al bombeo de protones y síntesis de ATP. Este proceso es la principal fuente de energía química en la mayor parte de los organismos eucariontes.

La fosforilación oxidativa es la cascada de reacciones químicas redox en la que ocurre una transferencia de electrones siempre hacia las moléculas con potenciales redox menores (más negativos). El último aceptor de electrones es el oxígeno, que es reducido a H_2O . Los diferentes complejos respiratorios efectúan la transferencia de electrones entre sí. Algunos de estos complejos funcionan como bombas de protones.⁴

La energía neta de potencial redox puede calcularse con la ecuación:

$$\Delta G^\circ = -n F \Delta E_0'$$

Donde n indica el número de electrones a donar, F el Faraday (23 062 cal) y $\Delta E_0'$ la diferencia en volts entre el dador y el aceptor de electrones.

El complejo I transfiere electrones del NADH a la ubiqinona o coenzima Q (CoQ). El complejo II transfiere electrones del succinato a la coenzima Q. La ubiqinona es el aceptor de electrones del complejo I y II que los transfiere al complejo III. Este último transfiere electrones al complejo IV, cuyo último aceptor es el oxígeno, reduciéndolo a H_2O .⁵⁻⁸

Los complejos respiratorios I, III y IV funcionan como bombas de protones con una estequiometría de $4H^+$, $4H^+$ y $2H^+$, respectivamente. Esto genera un gradiente de protones que, de acuerdo con la teoría quimiosmótica,⁹ acopla la cadena respiratoria. Al disiparse el gradiente de protones a través del complejo V mitocondrial o ATP sintasa, funciona como un rotor en el que se lleva a cabo la reacción. **Figura 1**



$$\Delta G^\circ = 7.3 \text{ kcal/mol.}$$

La ATP sintasa, o complejo V, contiene dos dominios: F1 es un complejo periférico mientras que F0 es una proteína de membrana por donde pasa el flujo de protones. F1 contiene los sitios de unión para Pi y ADP. En este dominio es donde se lleva a cabo la síntesis de ATP. La porción F1 aislada cataliza la hidrólisis de ATP, de ahí que al girar en sentido horario este complejo funcione como ATP-asa.¹⁰

La ATP-sintasa es un rotor molecular que gira gracias a la disipación del gradiente de protones a través de la porción F0, mientras que la porción F1 lleva a cabo la síntesis de ATP al rotar en movimientos de 120° . La síntesis de ATP se efectúa al terminar una vuelta en tres pasos: la captación de ADP y Pi, la síntesis de ATP y, finalmente, la liberación de éste en el último tercio de vuelta. En la actualidad se carece de estudios biofísicos que muestren los cambios conformacionales de la ATP-sintasa por distribución de afinidades. En cambio, sí se dispone de estudios que sugieren

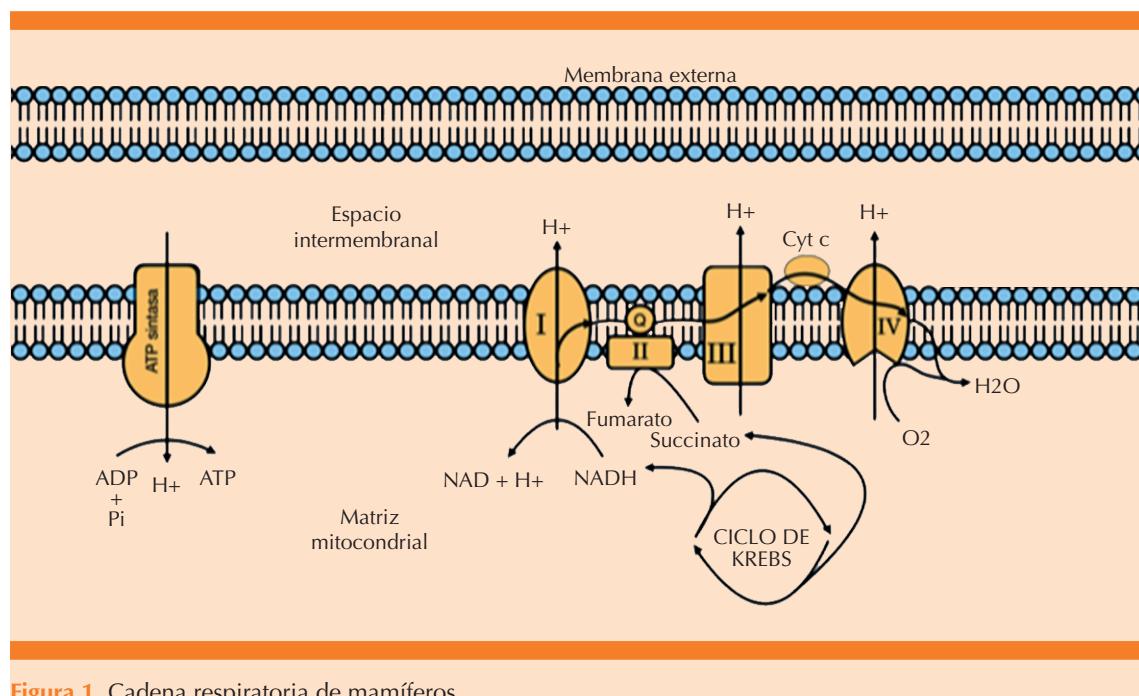


Figura 1. Cadena respiratoria de mamíferos.

que la hidrólisis de ATP es un paso crítico en este proceso reversible.¹¹ Se cree que la estequiometría necesaria para un tercio de vuelta es de tres protones, con la síntesis en el sitio beta de la porción F1 de la ATPasa. El estudio de esta estructura, así como el proceso de acoplamiento a la fosforilación oxidativa, permite entender que la mitocondria está sujeta a cambios metabólicos de manera dinámica. Esos cambios pueden reflejarse en la actividad de la cadena respiratoria de acuerdo con los cambios en las concentraciones de iones o metabolitos, como Mg²⁺, Ca²⁺, Pi, ATP y ADP, entre otros.

La cadena respiratoria de *Saccharomyces cerevisiae* (modelo utilizado para el estudio de la carga energética) difiere de la cadena respiratoria de mamíferos porque carece del complejo I. En su lugar cuenta con dos deshidrogenasas externas (Nde1p, Nde2p) y una deshidrogenasa interna (Nd1p).¹²

Si bien es un circuito no óhmico, la mitocondria tiene un comportamiento similar que permite entender cómo se lleva a cabo la síntesis de ATP gracias a un gradiente de protones.

Separados por la membrana mitocondrial interna, circularán los protones entre compartimentos. La batería o energía química es el gradiente de protones establecido por los complejos I (en el caso de mamíferos) III y IV. La resistencia será la ATP-sintasa en donde se realizará la síntesis de ATP. La energía cambia de un potencial redox a energía química almacenada en ATP.

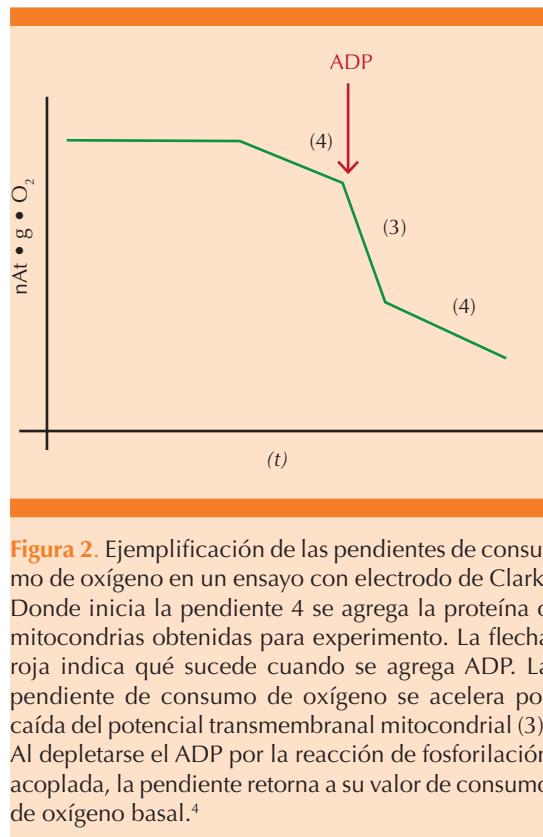
Al abrir un corto circuito (un paso de protones con mayor conductancia) la energía se disipa en calor y la cadena respiratoria se desacopla, no hay síntesis de ATP. El corto circuito puede abrirse mediante proteínas desacoplantes (UCPs), dinitrofenol o mediante la apertura del canal inespecífico mitocondrial. Este ocasiona la despolarización del organelo al permeabilizar las dos membranas mitocondriales.

En diversas especies se ha encontrado un canal inespecífico mitocondrial o poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (PTPm) que permite el paso inespecífico de solutos y la despolarización del organelo y la muerte celular. El PTPm se abre en los miocardiocitos dañados por la isquemia-reperfusión que ocasiona la muerte celular.^{13,14} Al restablecer el aporte de oxígeno en pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, el daño por isquemia-reperfusión no permite una evolución favorable e, incluso, puede extender el infarto.

El estudio de esta estructura y su función puede ayudar a dilucidar la fisiopatología del daño por isquemia-reperfusión, el fenómeno de lavado enzimático, las arritmias de perfusión y la extensión de un infarto agudo de miocardio.

El poro de transición de la permeabilidad (como su nombre lo indica) es una estructura que, al abrirse, permite el paso de solutos de hasta 1.5 kDa sin ser selectivo; es decir, funciona como un cortocircuito mitocondrial, desacoplando la cadena respiratoria. Esta se desacopla cuando la energía del potencial redox no puede utilizarse para la síntesis de ATP. Este proceso puede verse en el control respiratorio, que se obtiene al dividir el estado 3 entre el 4 de consumo de oxígeno mitocondrial (**Figura 2**). En un ensayo experimental en condiciones óptimas el estado 3 de consumo de oxígeno se acelera, al agregar ADP. Hecho esto ocurre un cortocircuito mediado por la ATP sintasa. A través de la membrana interna mitocondrial solo existe un estado cercano al equilibrio termodinámico que no puede perpetuarse más allá de ciertos valores. Esta diferencia se denomina potencial transmembranal mitocondrial.

El movimiento de menos de 1 nmol de un ion cargado de 1 mg proteína es más que suficiente para crear una diferencia mayor a 200 mV. Es decir, que el circuito de protones y la diferencia transmembranal nunca puede exceder los 1000



nmol de H⁺ min⁻¹ mg proteína⁻¹. De ahí que al agregar ADP al ensayo de consumo de oxígeno, para restablecer el potencial transmembranal, la mitocondria acelera la cadena respiratoria y, por lo tanto, el consumo de oxígeno.

A mayor acoplamiento, mayor será el control respiratorio. Cuando el poro de transición de la permeabilidad mitocondrial se encuentra abierto o semiabierto, el cociente respiratorio disminuye porque la relación entre la velocidad de consumo de oxígeno en estado 3 y 4 es cercana a 1. Por lo tanto, el desacoplamiento puede darse por un corto circuito de protones en la membrana interna mitocondrial. Este cortocircuito, forzadamente, deberá tener mayor conductancia que la ATP-sintasa. La existencia de cortocircuitos irreversibles dentro de la mitocondria invariabilmente desequilibrará al sistema, o mejor

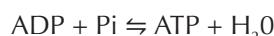
dicho, alcanzará el equilibrio termodinámico del sistema mitocondrial. El modelo cibernetico celular de Sodi Pallares (1967) es aplicable al modelo mitocondrial en donde el demonio de Maxwell mitocondrial es la cadena respiratoria y la compuerta (como concepto equívoco según Sodi Pallares) corresponde al canal inespecífico mitocondrial. En el modelo de Bernardi (2014), en el que el poro es la misma ATP-asa, el modelo mencionado se acerca más a la realidad.

Las mitocondrias de *S cerevisiae* tienen un poro de transición de permeabilidad mitocondrial que, al abrirse, permite el transporte de solutos y metabolitos de manera inespecífica, lo que origina la despolarización del organelo.^{15,16} Éste, es sensible a los moduladores ATP, ADP y carboxilattractilósido, lo que sugiere, en algunas teorías, que el translocador de nucleótidos de adenina (ANT) es uno de los componentes de este canal en la membrana interna mitocondrial. El PTPm es sensible a las concentraciones de Pi, Ca²⁺, Mg²⁺, decavanadato y alquilguanidinas que se cree interaccionan con el acarreador de fosfato (PiC) y el canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC), respectivamente.^{15,17,18} Esta evidencia haría suponer que los componentes del PTPm son el VDAC, el ANT y el PiC. Sin embargo, los nuevos estudios sugieren que el poro de transición de la permeabilidad mitocondrial está formado por dímeros de ATP-asa mitocondrial. En los mamíferos, esos dímeros pueden ser estabilizados por la ciclofilina.¹⁹

Se ha propuesto que, a altos potenciales transmembranales, el PTPm podría funcionar para disiparlos y evitar la formación de radicales libres al disminuir la velocidad de transferencia electrónica en el paso de ubiquinol para formar semiquinonada.^{20,21} Cuando esta última es inestable favorece la creación de radicales libres. Al existir una compuerta abierta (PTPm) a altos potenciales transmembranales a manera de "mitowinks" o aperturas espontáneas, se acelera el transporte de electrones y se evita el escape de radicales

semiquinona y superóxido.

El estado de fosforilación es un medio de control para la síntesis de ATP, que es equivalente para la constante acción de masa de la reacción:



Si bien Atkinson propone el nivel energético para la síntesis de ATP como punto de control, el estado de fosforilación es una aproximación al punto de control fundamentado en la relación de los sustratos:

$$\Gamma = \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ATP}] [\text{Pi}]}$$

El estado de transición de permeabilidad mitocondrial puede desempeñar un rol en el desacoplamiento fisiológico, como se demuestra más adelante.

Por lo anterior el objetivo del estudio fue: demostrar que la transición de la permeabilidad mitocondrial es un proceso fisiológico y reversible, además de ser un potencial blanco terapéutico en la isquemia reperfusión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se aislaron mitocondrias de miocardio de ratas Wistar y de *Saccharomyces cerevisiae* mediante centrifugación diferencial y se evaluó su funcionalidad con oximetría por electrodo de Clark. En un medio de cultivo (40 g/L) Kloett estéril se sembraron levaduras. A las 8 horas se ayunaron mediante lavado de las células y volvieron a suspenderse en agua destilada durante 16 horas.²²

Enseguida, las células se lavan en dos ocasiones en centrifugación a 5000 rpm. Las células de levadura se resuspenden en medios de homogenización (MES .005M, manitol 0.6M y albúmina al 1%). Posteriormente se rompen por medio

mecánico en tres ciclos de 20 x 40 segundos de descanso en cuarto frío en el *Bead Beater*. Las perlas de vidrio tienen 0.45 mm de diámetro. Las mitocondrias se obtienen por centrifugación diferencial. La cuantificación de proteínas se efectúa por medio del método de Biuret.

Aislamiento de mitocondrias de miocardio de ratas Wistar. Para abolir el sufrimiento se les administraron dosis altas de éter. Para obtener solo tejido del ventrículo izquierdo, a continuación se procedió a la disección anatómica del miocardio ventricular. Para el aislamiento de mitocondrias de corazón de rata Wistar, se homogeneizaron células de miocardio ventricular en solución de sacarosa (0.10 mM Tris (pH 7.4), 250 mM sacarosa, 1 mM EDTA) durante 15 minutos a 0 grados centígrados con homogeneizador de vidrio Potter. Enseguida de la homogeneización se centrifugaron a 1000 G durante 5 minutos para obtener la fracción microsomal de la solución sobrenadante. A continuación se centrifugaron 3 veces a 10,000 G durante 10 minutos para obtener la fracción cruda y después de cada una se resuspendió con solución de sacarosa. En la última se utilizó solución de sacarosa (10 mM Tris [pH 7.4], 250 mM sacarosa, 20 µM EDTA) aproximadamente 200 mL para la resuspensión. Para determinar la concentración de proteína por mililitro promedio obtenido de la solución con ensayo blanco a 520 nm se utilizó el método de Biuret.²³

Oximetría por electrodo de Clark. Con electrodo de Clark, en un volumen final de 2 mL de medio de homogenización, se midió el consumo de oxígeno. Si el cociente respiratorio es mayor a 2 se utilizan mitocondrias para ensayos de potencial transmembranal mitocondrial.

Potencial transmembranal mitocondrial con safranina. Se utiliza un espectrofotómetro de doble haz en modo dual, con una concentración 9.6 µM de safranina a 511 nm y 533 nm.²⁴ Enseguida de incubar las concentraciones fisiológicas de Pi, se agrega ATP a diferentes concentraciones.



Potencial transmembranal por citometría de flujo (mitometría de flujo). El reactivo utilizado para medir el potencial transmembranal mitocondrial es DiOC2(3). Antes de comenzar el experimento se colocan los reactivos de DiOC2(3) y CCCP a temperatura ambiente. Se prepararon ensayos con diferentes concentraciones máximas de calcio para transición de permeabilidad, máximos con quelante de calcio y 3 controles (CCCP, DiOC2(3), energizado sin DiOC2(3)).

Para cada ensayo se suspendieron 0.25 mg/mL de proteína (mitocondrias), 7.5 μ L de DiOC2(3), 10 μ L de succinato. El volumen requerido de medio de respiración (120 μ m KCl, 1 μ m KH₂PO₄, 10 μ m Tris [pH 7.4], 20 μ m EDTA) se filtró a través de una membrana con un tamaño de poro de 0.22 μ m. Se prepara la cantidad suficiente para diluir el cultivo en 500 μ L de la suspensión mitocondrial en tubos de citometría de flujo para cada experimento de tinción. Se preparan dos tubos adicionales para un control despolarizado, un control sin tinción y otro con CCCP. Las muestras a 37°C se incuban durante 30 minutos. Enseguida se hace el lavado de las mitocondrias mediante centrifugación a 10,000 G por 10 minutos. Se resuspende sacudiendo suavemente los tubos. Se retira el sobrenadante y se añaden 500 μ L de medio de respiración (120 μ m KCl, 1 μ m KH₂PO₄, 10 μ m Tris [pH 7.4], 20 μ m EDTA) por tubo.

Se utiliza un citómetro de flujo CytoFLEX S con excitación a 488 nm, con filtros de emisión apropiados para el colorante Alexa Fluor® 488 (FL1, GC) y el colorante Texas Red® (FL3, RC). Enseguida se hacen los ajustes para detectar partículas relativamente pequeñas, como las mitocondrias. Para evitar la contaminación de los datos por ruido electrónico, se recurre a un procedimiento para ajuste del instrumento.

Con la muestra de control no teñida se localizan las poblaciones mitocondriales en los canales de dispersión hacia adelante y hacia los lados.

Las señales se adquieren con los amplificadores configurados en amplificación logarítmica. La dispersión lateral se adecua como parámetro para ajustar el gatillo de adquisición. Se establece la amplificación de las señales de dispersión frontal y lateral para las mitocondrias que se encuentren en el medio del espacio de datos. Para minimizar el ruido electrónico que aparece en el monitor se ajusta el nivel de disparo.

Luego del ajuste del citómetro de flujo se aplica la muestra de control despolarizado, usando dispersión frontal *versus* lateral y se ajustan los voltajes del tubo fotomultiplicador de fluorescencia de manera que los valores de intensidad de fluorescencia media (MFI) verde (GC) y rojo (RC) sean, aproximadamente, iguales.

Si bien la cantidad relativa de intensidad de fluorescencia roja y verde variará con el tamaño de la célula y la agregación, la relación de la intensidad de fluorescencia roja a verde puede utilizarse como un indicador independiente del tamaño del potencial de membrana. En citometría de flujo, esta medida se aplica mejor con un parámetro que proporcione estos datos de relación para cada evento. Se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{(RC \text{ media}) - (GC \text{ media})}{(cantidad \text{ de canales por década})} + 1.5$$

La cantidad de canales por década, en este caso es de 254. Este cálculo requiere que la fluorescencia roja y verde se recopile con amplificación logarítmica. Incluye, además, un desfase de 1.5 décadas para garantizar que los valores de la relación métrica sean positivos.

En el citómetro de flujo, las mitocondrias se identifican solo con base en su tamaño y capacidad de tinción.

Se efectúan tres ensayos independientes para medición del potencial transmembranal mito-

condrial, dependientes de la concentración de calcio. Posteriormente se agrega EDTA al ensayo de máxima despolarización, para observar la reversibilidad. Esto prueba el cierre del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. A concentraciones de 50 μM se obtiene una despolarización aún mayor al control de CCCP por lo que se toma como 0 mV y máxima energización como 180 mV que es el estándar fisiológico. Las condiciones experimentales son: control, CCCP, 50 μM de calcio y 50 μM de calcio con EDTA equimolar después de 5 minutos de incubación con calcio.

Método de distribución de afinidades. Se utiliza para la unión de ligandos a PTPm y ATP-sintasa mitocondrial y para determinar los distintos estados conformatacionales de la molécula. La solución aproximada de segundo orden de la distribución acumulada de una isoterma de fijación es:

$$\Gamma = v \int_0^{\infty} \frac{N[k]kF}{1+kF} dk,$$

donde r es la fracción de ligando unido al receptor y F es la concentración de ligando libre, con lo que se obtiene la distribución de afinidades:²⁵

$$N(k) = \left| \frac{r(aF) \cdot r(F/a)}{2\log_{10}a} - \frac{a}{(a-1)^2} \cdot \frac{[r(a^2F) \cdot r(F/a^2) - 2[r(aF) \cdot r(F/a)]]}{2\log_{10}a} \right|_{F=1/k}$$

Está demostrado que en un sistema heterogéneo con receptores multivalentes (con v sitios de unión), la distribución de afinidades de sitio de fijación $N(k)$ resulta en el valor esperado del promedio de las distribuciones termodinámicas de afinidad $T(k)$ por pasos de fijación:²⁵

$$N(k) = \frac{1}{v} \sum_{i=1}^v d_i T(K_i)$$

Los datos experimentales se toman de las isotermas de fijación de la bibliografía y se ajusta una curva logística que captura interacciones positivas o negativas. Con esa curva se hace un remuestreo de los datos para construir las distribuciones de afinidad tal y como se hizo en la referencia.²⁶

RESULTADOS

Potencial transmembranal mitocondrial en mitocondrias de *S. cerevisiae*. Se realizaron ensayos para modificar el estado de fosforilación en mitocondrias energizadas de levadura durante la medición del potencial transmembranal. Estos experimentos se llevaron a cabo en solución isosmolar o en un tampón de homogeneización compuesto por MES 0.005 M, manitol 0.6 μM , KCl 20 μM , Pi 4 μM , proteína a 0.5 mg/mL y CCCP 12 μM (añadido al final de cada ensayo). En la **Figura 3** se observa que en condiciones fisiológicas con Pi a una concentración de 4 μM , la adición de ATP a 800 μM produce una reducción parcial, reversible, del potencial transmembranal.

Durante la hidrólisis de ATP, los productos ADP y Pi inducen el cierre del PTPm, restableciendo así el potencial transmembranal mitocondrial ($\Delta\Psi$). Cuando el experimento se repite ante oligomicina, se detecta una caída total del potencial transmembranal debido a la inhibición de la actividad ATPasa. Esto demuestra que ante determinadas cargas energéticas los potenciales transmembranales elevados pueden disiparse mediante el giro reversible de la ATPasa. Se incluyeron controles sin ATP para comparar el comportamiento de $\Delta\Psi$ en condiciones fisiológicas y en situaciones de depleción de Pi.

Además de las concentraciones basales de Pi de 2 μM , se hizo el mismo ensayo ajustando la concentración de ATP a 150 μM . En pulsos subsecuentes la mitocondria no pudo revertir el

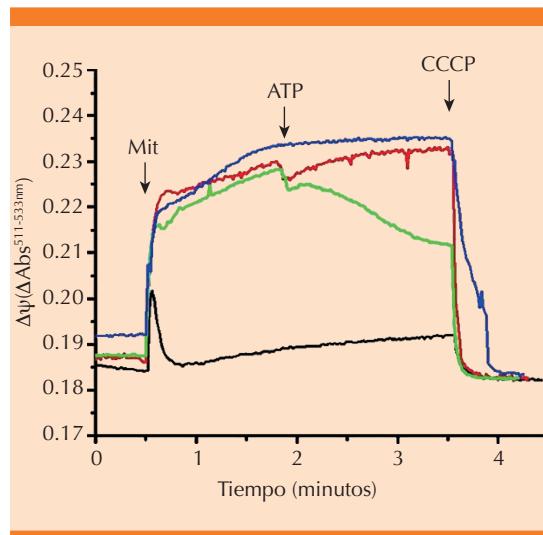


Figura 3. Ensayos de potencial transmembranal mitocondrial en *S. cerevisiae* con 3 repeticiones. El medio de ensayo fue: MES 0.005 μ M, manitol 0.6 μ M, 20 μ M KCl, 4 μ M Pi, proteína a 0.5 mg/ml y CCCP 12 μ M para tirar potencial transmembranal mitocondrial al final de cada ensayo. El trazo azul corresponde al control con Pi a concentración de 4 μ M con posterior caída del potencial a 0 mV por CCCP. El trazo rojo muestra el ensayo de reversibilidad dependiente de ATP, en la que el ATP a concentración de 800 μ M interacciona con el PTPm para despolarizar, parcialmente, la mitocondria, la hidrólisis revierte el proceso y la interacción de ADP y Pi con el PTPm cierra el PTPm. El trazo verde corresponde a mitocondrias incubadas con oligomicina a 120 μ g/mg de proteína (inhibidor de ATPasa). El descenso posterior al haber agregado 800 μ M de ATP se observa al perder el efecto de hidrólisis de ATP. El trazo negro corresponde a concentración 0.4 μ M de Pi con el PTPm abierto.

proceso, aunque luego del primer pulso la reversión fue completa. Considerando la ecuación de estado de fosforilación, la proporción obtenida es comparable. Se asume la cantidad de ADP endógeno como n y $2n$ en equivalencia experimental para 2 y 4 μ M de Pi respectivamente porque su concentración exacta se desconoce. Se presume el doble de reactante cuando Pi está al doble. Para el experimento mostrado en la **Figura 3**, el resultado es 0.1 y para la **Figura 2** es de 0.075; estos valores son similares, con

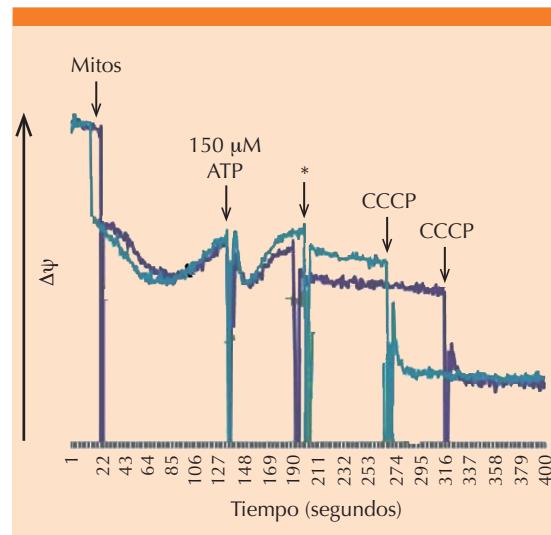


Figura 4. Ensayos de potencial transmembranal mitocondrial en *S. cerevisiae*. El medio de ensayo es: MES 0.005M, manitol 0.6 μ M, 20 μ M KCl, 2 μ M Pi, proteína a 0.5 mg/mL y CCCP 12 μ M para tirar potencial transmembranal mitocondrial al final de cada ensayo. Se observa una caída parcial reversible en ambos trazos a concentración de 150 μ M, segundo pulso en trazo azul de 250 μ M y trazo violeta 500 μ M que no revierte el proceso de la mitocondria.

una variación de 0.025 atribuible quizás a condiciones experimentales. El rango en el que el proceso es reversible en estas condiciones (*in vitro*) va de 0.075 a 0.1 según lo demostrado hasta el momento.

Curvas de distribución de afinidades. En los estudios de isotermas de fijación efectuados por Chávez acerca de la liberación de calcio inducida por diferentes concentraciones de cloruro de potasio y carboxilatrilósido en riñón de rata,²⁶ se identifican tres estados conformacionales de la molécula responsable de la liberación del calcio. Se observa que el primer y segundo modos coexisten, aunque el segundo estado es fundamental para la apertura del poro. El tercer estado, en cambio, no coexiste con el segundo y podría representar la apertura definitiva del poro para la liberación del calcio matricial. **Figura 5**

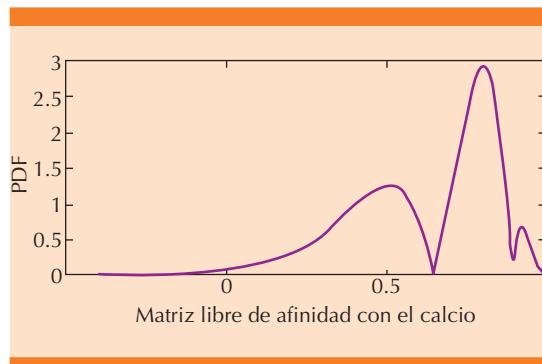


Figura 5. Curva de distribución de afinidades a diferentes concentraciones de KCl (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., eje de x: logaritmo de afinidad para calcio matricial).

En la **Figura 6** se muestra el cálculo para dímeros de ATPasa, siguiendo el modelo de Bernardi. Se evidencia la coexistencia teórica de varios estados en un punto específico, descartando algunos casos.²⁷ Cuando existe un tercer estado conformacional de un sitio de unión, este puede coexistir con los tres estados del segundo sitio; sin embargo, los cambios conformacionales del segundo sitio solo ocurren cuando el primero ha alcanzado el tercer estado.

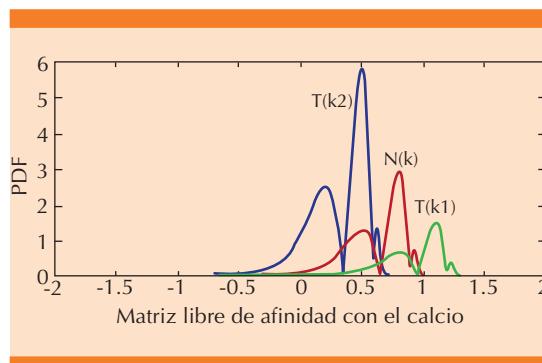


Figura 6. Curva de distribución de afinidades a diferentes concentraciones de KCl para dos sitios de unión de Ca^{2+} inducidas por desplazamiento de cargas (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., eje de x: logaritmo de afinidad para calcio matricial).

Las isotermas de fijación de síntesis de ATP, según Cortés y colaboradores, revelan dos estados: uno correspondiente a la síntesis de ATP usando ADP y Pi como sustratos, y otro, situado a la izquierda, relacionado con la liberación de ATP (**Figura 7**).⁸ En la **Figura 8** se aprecia que la rotación de la ATP sintasa permite la coexistencia de los tres estados antes de la liberación del ATP. El paso decisivo para la gráfica de distribución de afinidades es la síntesis de ATP,

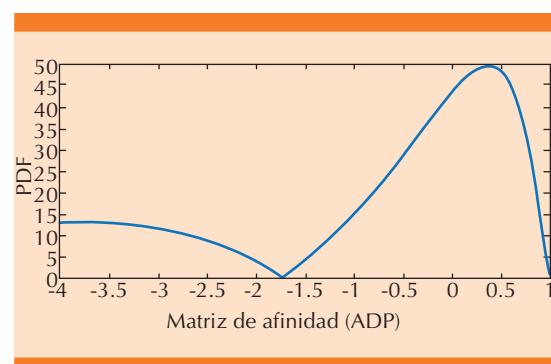


Figura 7. Curva de distribución de afinidades teórica para la síntesis de ATP en *Saccharomyces cerevisiae* (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., eje de x: logaritmo de afinidad para ADP).

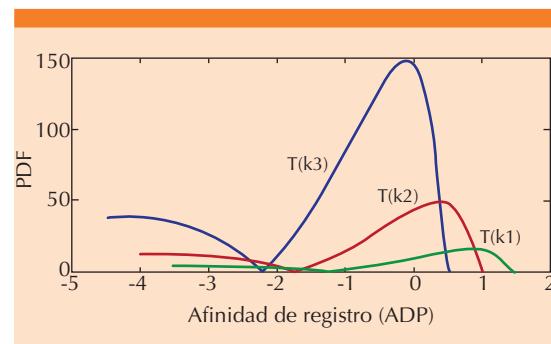


Figura 8. Curva de distribución de afinidades para la síntesis de ATP dependiente de concentraciones de ADP con tres sitios β de unión teóricos, los cuales corresponden a los tres sitios de catálisis de la ATP sintasa mitocondrial (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., eje de x: logaritmo de afinidad para ADP).

más que la captación o liberación, ya que este proceso ocurre simultáneamente con la síntesis. Además, la rotación de la ATPasa demuestra cambios conformacionales en distintos tiempos conforme aumentan las concentraciones de ADP, tal como describe nuestro modelo y respalda la bibliografía. El evento crítico en la rotación de la ATP sintasa es la propia síntesis de ATP, lo que coincide con lo reportado previamente.²⁸

En la **Figura 9** se muestran las curvas de distribución de afinidades correspondientes al dímero de ATPasas que conforman el poro. La coexistencia de diversos estados se atribuye a la rotación simultánea de ambas ATPasas. Se identifican seis modos a altas concentraciones de ADP, donde la síntesis de ATP representa el paso crítico. No obstante, la liberación de ATP en el extremo izquierdo de la figura ocurre en distintos pasos, reflejo de la rotación catalítica de la enzima.

Este proceso de rotación está asociado con los cambios conformacionales detectados mediante este método.

Mitometría de flujo. En condiciones fisiológicas, el potencial transmembranal de la membrana mitocondrial alcanza, aproximadamente, 180 mV. En la **Figura 10** se muestra el control energizado teñido con DiOC2(3). Se seleccionan, del control, las mitocondrias con mayor capacidad de fluorescencia. Para minimizar errores se descartan eventos con baja fluorescencia. Asimismo, se define la población 2 (P2) como los eventos que no alcanzan suficiente fluorescencia, lo que permite reducir el porcentaje de error analítico. Esta metodología se aplica, sistemáticamente, en todos los experimentos. En la **Figura 11**, la P2 revela una cantidad elevada de mitocondrias despolarizadas (con transición de permeabilidad

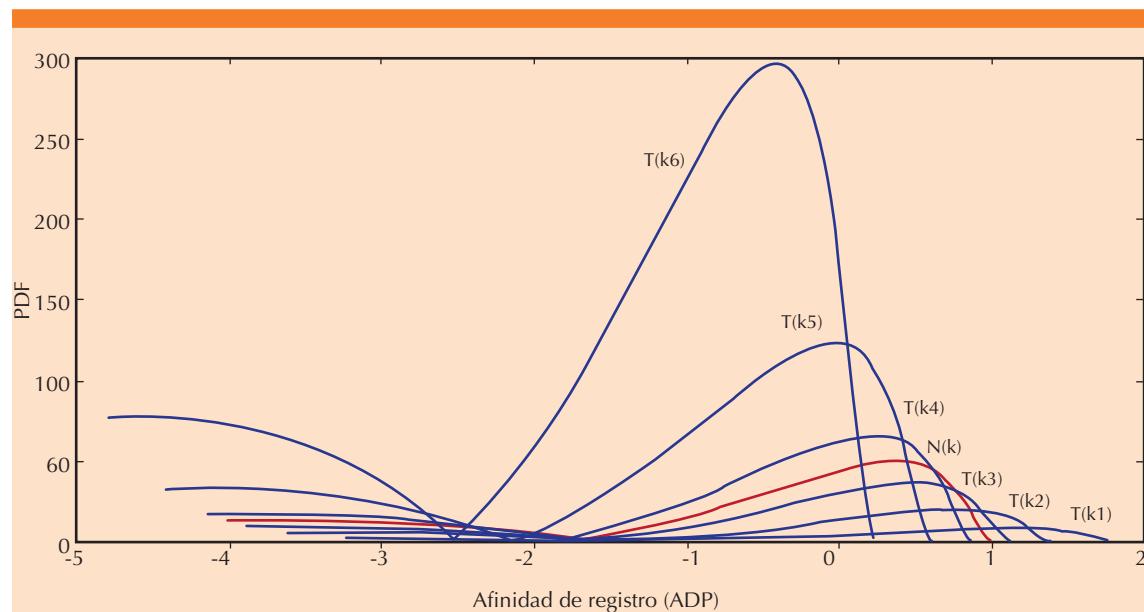
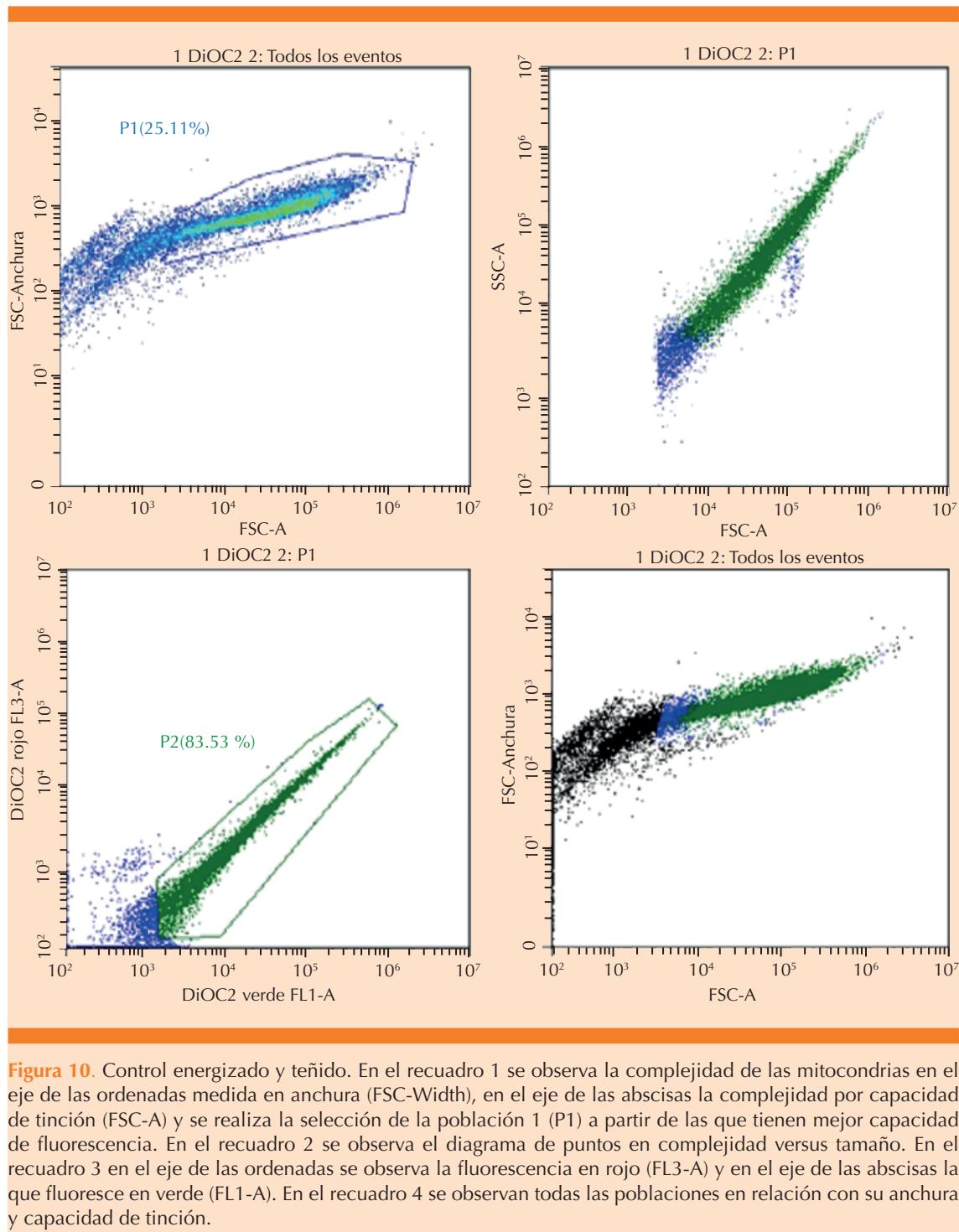


Figura 9. Curva de distribución de afinidades para la síntesis de ATP con 6 sitios β de unión teóricos, correspondientes a los dímeros propuestos por Bernardi para la transición de la permeabilidad mitocondrial. Se justifica debido a que la concentración de fosfato es 1 mM en el ensayo, donde no se logra un acoplamiento máximo debido a una apertura parcial del poro (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., eje de x: logaritmo de afinidad para ADP).



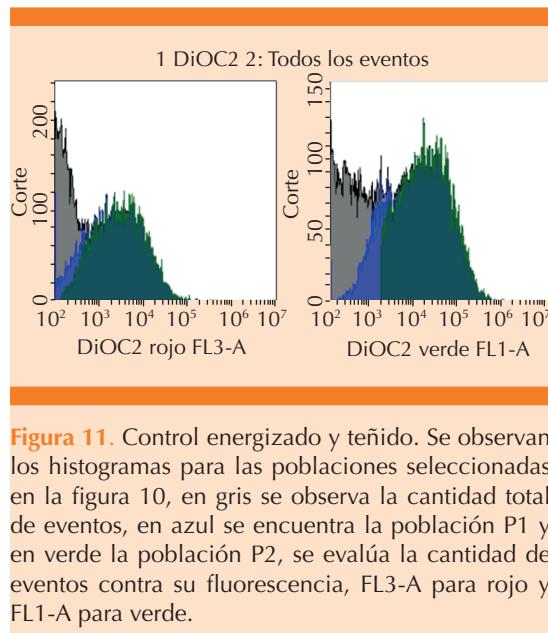


Figura 11. Control energizado y teñido. Se observan los histogramas para las poblaciones seleccionadas en la figura 10, en gris se observa la cantidad total de eventos, en azul se encuentra la población P1 y en verde la población P2, se evalúa la cantidad de eventos contra su fluorescencia, FL3-A para rojo y FL1-A para verde.

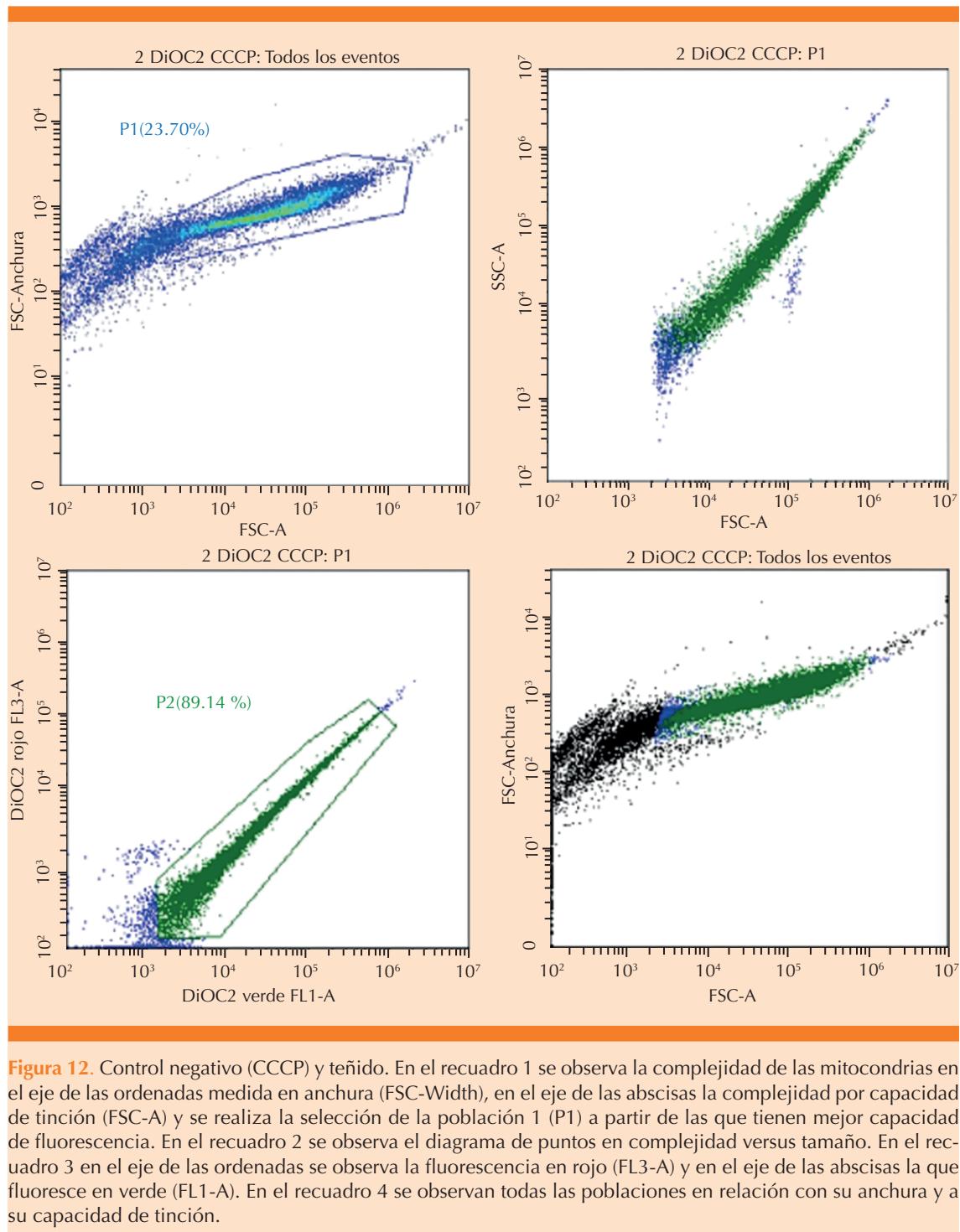
mitocondrial), y su evaluación con la fórmula previamente descrita arroja una $\Delta\Psi$ media de -287.061 (**Cuadro 1**) en los experimentos 2 y 3. Para el experimento 1, se registra una $\Delta\Psi$ media de 142.348 (**Cuadro 1**). Normalmente, el $\Delta\Psi$ de la membrana mitocondrial equivale a 180 mV, tomando el control energizado como referencia máxima para evaluar alteraciones en el $\Delta\Psi_m$.

Los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (CCCP) actúan como desacopladores de la cadena respiratoria mitocondrial, disociando la oxidación de la fosforilación y, consecuentemente, inhibiendo la síntesis de ATP. En la **Figura 12** se expone la selección de poblaciones, siguiendo el procedimiento previamente descrito. Según la **Figura 13**, la cantidad de mitocondrias despolarizadas es considerablemente menor puesto que los eventos negativos superan a los de fluorescencia significativa. La relación entre las fluorescencias roja y verde proporciona una $\Delta\Psi$ media negativa de -514.704 (**Cuadro 1**) en los experimentos 2 y 3, mientras que en el experimento 1 se obtiene una $\Delta\Psi$ media de -18.695 (**Cuadro**

1). Como era previsible en virtud de la función desacoplante conocida del CCCP, estos resultados cumplen con las expectativas. El coeficiente de la $\Delta\Psi$ media disminuye ante elevadas concentraciones de calcio, aspecto que se analizará más adelante.

El calcio activa el poro de transición mitocondrial. Existe un antiportador calcio-hidrógeno cuya saturación disminuye su actividad, y provoca un decremento en el $\Delta\Psi$. La **Figura 14** ilustra la selección de las poblaciones en estudio siguiendo el mismo método previamente descrito. Utilizando concentraciones elevadas de calcio extramembranal, se observa una disminución en la cantidad de mitocondrias despolarizadas y una caída del $\Delta\Psi$. En la **Figura 15** se ejemplifica el comportamiento de la membrana con una concentración de 50 μM de calcio, considerando la población P2. En experimentos 2 y 3, la fluorescencia para la $\Delta\Psi$ media es de -554.672, mientras que en el experimento 1 es de -18.695 (**Cuadro 1**). Esto indica que la cantidad de mitocondrias despolarizadas es superior a la del control negativo en los experimentos 2 y 3, estableciéndose el valor mínimo para la evaluación de resultados como 0 mV. En el experimento 1 el valor coincide con el control negativo, que también es el valor 0 mV.

El EDTA, un agente quelante de calcio, disminuye los efectos de este ion en la membrana cuando se utiliza en proporción equimolar, revirtiendo la caída del $\Delta\Psi$. Las poblaciones se seleccionaron según el procedimiento de los controles, definiendo P1 y P2 para usar P2 como población de estudio. El calcio satura el antiportador y provoca un descenso en el $\Delta\Psi$, obteniendo mitocondrias desacopladas. Al añadir EDTA, este agente quela el calcio e impide el desacoplamiento mitocondrial, eleva el $\Delta\Psi$ hacia valores cercanos al control energizado, lo que evidencia la reversibilidad del proceso. En la **Figura 17**, los eventos relacionados con la fluorescencia roja superan a los de fluorescencia



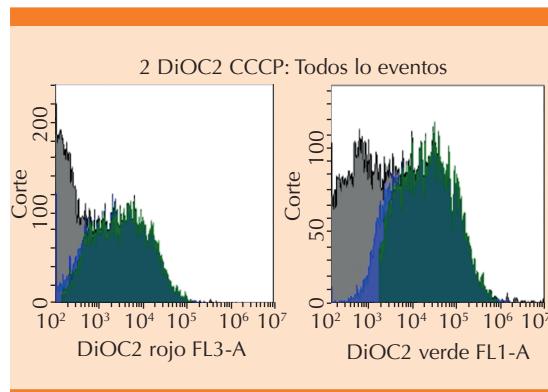


Figura 13. Control negativo (CCCP) y teñido. Se observan los histogramas para las poblaciones seleccionadas en la figura 12. En gris se observa la cantidad total de eventos, en azul la población P1 y en verde la población P2, se evalúa el número de eventos contra su fluorescencia, FL3-A para rojo y FL1-A para verde. En este caso gran número de mitocondrias no tiene actividad y el resto tienen poca o nula actividad.

verde, lo que genera una $\Delta\Psi$ media de 107.237, que, comparado con el caso de 50 μM de calcio en este experimento, demuestra que el proceso se revierte casi por completo.

La comparación de medias mediante la prueba t de Student arroja una $p < 0.05$ entre el potencial transmembranal de mitocondrias expuestas a calcio y las queladas, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa.

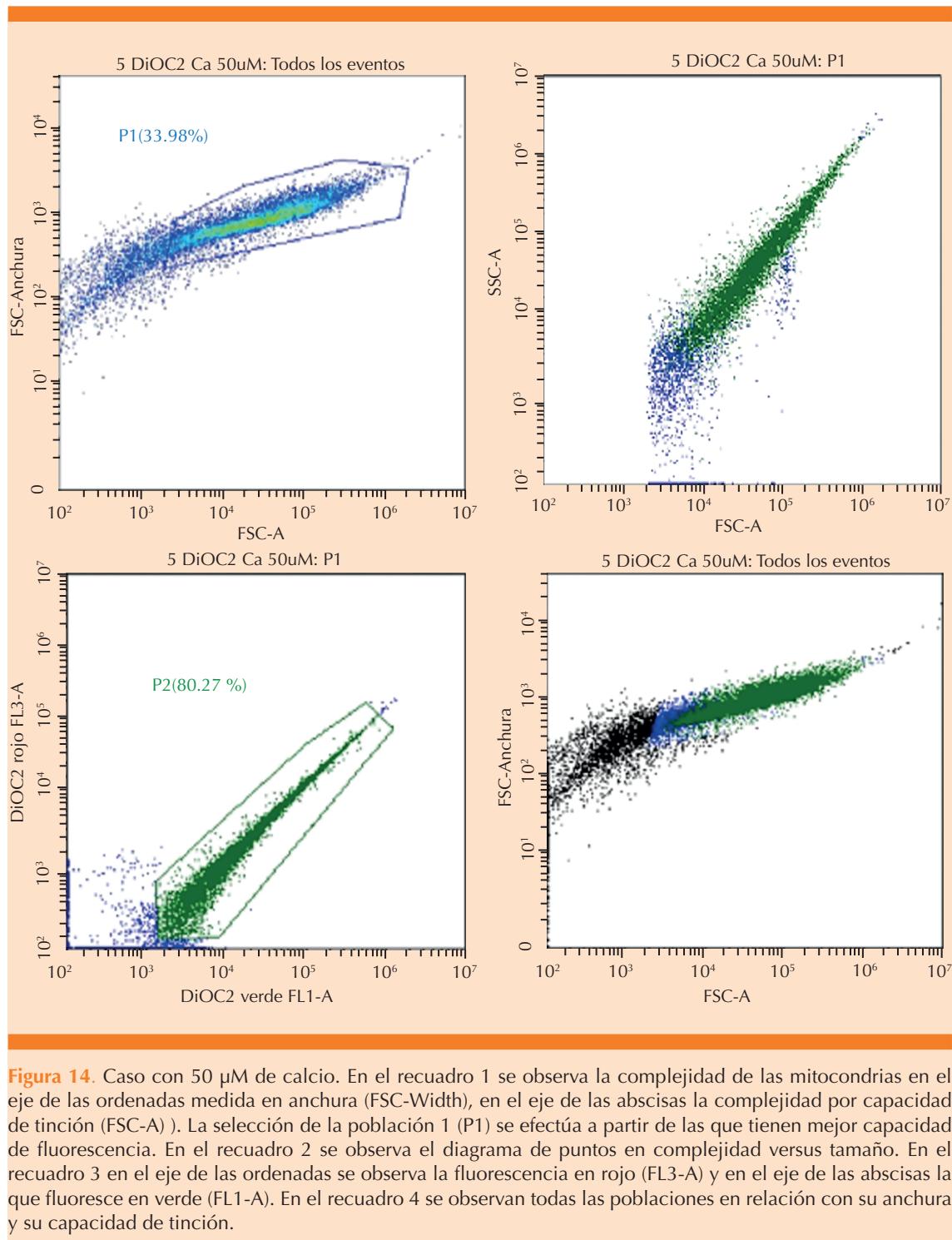
DISCUSIÓN

El magnesio y el calcio citosólico inhiben la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial mediante su interacción con el canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC) en *Saccharomyces cerevisiae*, según lo descrito por diversos autores.²⁹ Sin embargo, las teorías recientes sugieren que esta interacción hace partícipes a los dímeros de la ATP-sintasa mitocondrial.³⁰ En mamíferos, el calcio matricial favorece la apertura del poro, mientras que en

S. cerevisiae el aumento de la concentración de calcio citosólico parece inducir su cierre. Esto se debe a la ausencia de un uniportador de calcio, lo que limita el efecto del catión a ciertas concentraciones. Además, la coexistencia de un antiportador calcio-hidrógeno podría causar la saturación de las curvas de fijación y la consecuente disminución de la actividad.³¹⁻³⁵ El magnesio tiene, principalmente, un efecto inhibidor.

El acoplamiento es el uso de la fuerza protónmotriz para la síntesis de ATP. Cuando la cadena respiratoria pierde acoplamiento, el cociente estado 3-estado 4 (control respiratorio) disminuye: en tales circunstancias, el estado 3 disminuye y el estado 4 aumenta. En este estudio se observaron pulsos de apertura del poro a elevadas cargas energéticas, dependientes de la concentración de ATP. Es posible que, ante altos potenciales transmembranales, la apertura del poro facilite la disipación de energía en forma de calor; es así como se evita la formación de radicales libres. Las observaciones efectuadas en levadura ofrecen una aproximación relevante para entender los eventos que ocurren durante la isquemia-reperfusión; no obstante, en mamíferos, el proceso está más regulado por el calcio que por el ATP.

Por primera vez se ha aplicado el método de distribución de afinidades para el estudio de canales. A diferencia de las curvas de isotermas de fijación, que no proporcionan información fisiológica de manera aislada, las distribuciones de afinidad ofrecen una perspectiva más detallada de la funcionalidad del canal. Incluso sin la disponibilidad de estudios cristalográficos, este enfoque permite inferir modificaciones conformativas. Es relevante destacar que, en el canal mitocondrial, pese a existir un único sitio de fijación, se identifican diferentes modos en la distribución y no una curva gaussiana, como cabría esperar. Este modelo resulta adecuado para dilucidar la fisiología de los canales mitocondriales.



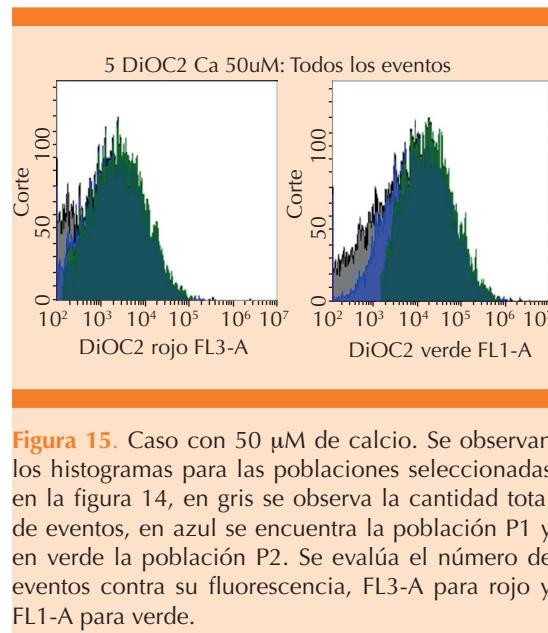


Figura 15. Caso con 50 μM de calcio. Se observan los histogramas para las poblaciones seleccionadas en la figura 14, en gris se observa la cantidad total de eventos, en azul se encuentra la población P1 y en verde la población P2. Se evalúa el número de eventos contra su fluorescencia, FL3-A para rojo y FL1-A para verde.

La transición de la permeabilidad mitocondrial posee un papel fisiológico fundamental. Se postula que la apertura y el cierre del poro de transición tengan fases reversibles e irreversibles, dependiendo de la respuesta mitocondrial ante estímulos energéticos o daños, como pueden ser la isquemia y la isquemia-reperfusión. Asimismo, cuando hay un exceso de ATP, la interacción de ese nucleótido con ANT o ATP sintasa (dependiente de clarificación respecto al ligando específico) puede conducir al desacoplamiento de la cadena respiratoria, regulando así la síntesis energética y la velocidad de fosforilación oxidativa, evaluada experimentalmente mediante el consumo de oxígeno. Un proceso contrarregulador impide el desacoplamiento permanente: ante exceso de ATP, la ATPasa mitocondrial podría hidrolizarlo para producir Pi y ADP, compuestos

Cuadro 1. Experimentos de mitometría de flujo en unidades de absorbancia arbitrarias y normalización amV.

Experimento 1				
$\mu\text{M Ca}$	Verde	Rojo	$\Delta\psi$ Media	mV
Control positivo	302.295	63.643	142.348	180
50	483.331	83.636	-18.695	0
CCCP	483.331	83.636	-18.695	0
50+EDTA	580.092	306.329	107.237	141
Experimento 2				
$\mu\text{M Ca}$	Verde	Rojo	$\Delta\psi$ Media	mV
0	787.605	119.544	-287.061	180
50	1082.136	146.464	-554.672	0
CCCP	1049.792	154.088	-514.704	27
50 + EDTA	957.7487	146.318	-430.431	83
Experimento 3				
$\mu\text{M Ca}$	Verde	Rojo	$\Delta\psi$ Media	mV
0	612.88	81.81	-150.072	180
50	704.62	14.11	-309.509	0
CCCP	586.26	81.35	-123.907	10
50 + EDTA	656.940	85.916	-190.024	135

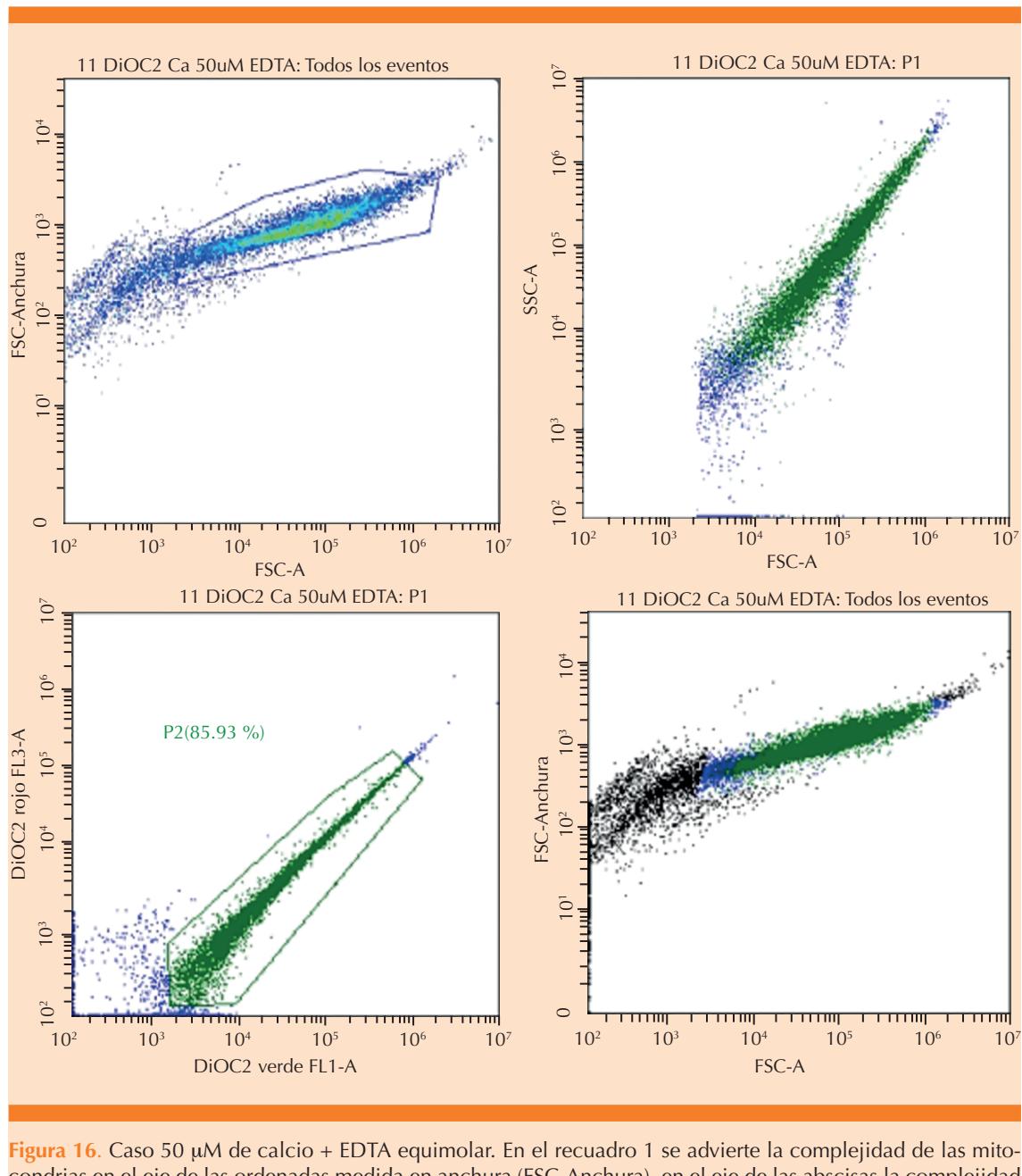


Figura 16. Caso 50 μ M de calcio + EDTA equimolar. En el recuadro 1 se advierte la complejidad de las mitocondrias en el eje de las ordenadas medida en anchura (FSC-Anchura), en el eje de las abscisas la complejidad por capacidad de tinción (FSC-A). Se efectúa la selección de la población 1 (P1) a partir de las que tienen mejor capacidad de fluorescencia. En el recuadro 2 se observa el mapa de puntos en complejidad versus tamaño. En el recuadro 3, en el eje de las ordenadas, se observa la fluorescencia en rojo (FL3-A) y en el eje de las abscisas la que fluoresce en verde (FL1-A). En el recuadro 4 se observan todas las poblaciones en relación con su anchura y a su capacidad de tinción.

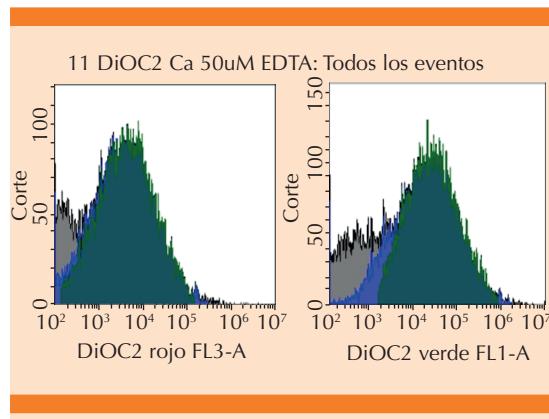


Figura 17. Caso 50 μM de calcio + EDTA equimolar. En gris se observa la totalidad de eventos, en azul la población P1 y en verde la población P2, ambas se seleccionaron para disminuir el porcentaje de error.

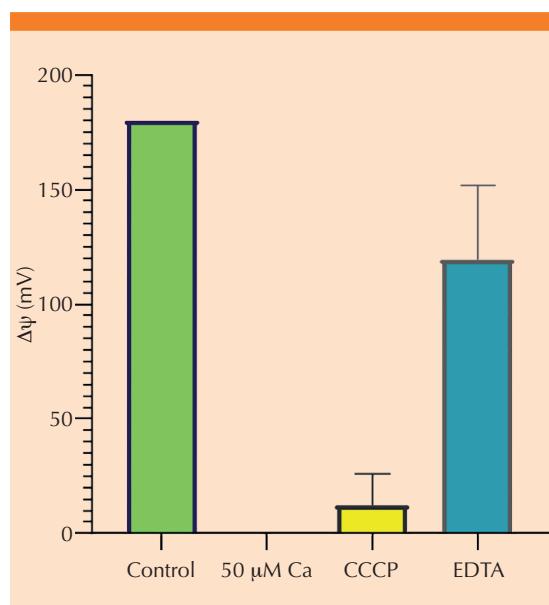


Figura 18. Medias de potencial transmembranal mitocondrial. Verde control, máxima despolarización a exposición de calcio (0 mV), CCCP en color amarillo y reversibilidad con EDTA de 66% con $p < 0.05$ (azul).

que inducen el cierre del PTPm y promueven el acoplamiento de la fosforilación oxidativa, previniendo así la muerte celular. Tanto ADP como Pi contribuyen a cerrar el poro, si bien aún se

requieren estudios para demostrar la hidrólisis de ATP *in vivo* durante la apertura del poro de transición. El fenómeno dependiente de ATP y Pi sigue dos pasos o distribuciones de afinidad previamente documentadas; específicamente, el segundo paso exhibe un modo bajo precedido por un pulso alto de afinidad, lo que sugiere la existencia de un umbral de apertura definido por concentraciones críticas de ATP.

El análisis de la fisiología mitocondrial es fundamental para comprender enfermedades asociadas con la transición de la permeabilidad, como la isquemia, la isquemia-reperfusión y las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas el Alzheimer. Incluso, el envejecimiento celular podría estar modulándose indirectamente a través de estos mecanismos.

La síntesis de ATP dependiente de ADP puede procesarse mediante el método descrito por José MV³⁵ observándose distribuciones de afinidad características y coexistencia de distintos estados, en concordancia con el mecanismo rotacional de la ATPasa mitocondrial. En todas las gráficas, la síntesis de ATP representa el paso decisivo, alcanzando un modo predominante, similar a lo observado en el centro ABC de MsdbA,³⁶ un transportador de nucleótidos de *E. coli* con actividad catalítica de ATP. El evento determinante en la hidrólisis de ATP es, precisamente, la reacción enzimática acoplada. El estado final corresponde a la liberación del ATP. Para un dímero de ATPasa con seis sitios activos, el aumento en la concentración de ATP reduce la afinidad y la cantidad de estados, lo que favorece la modalidad sintetizadora previa a la liberación temporal del ATP por la ATPasa mitocondrial.

En mitocondrias de riñón murino, el comportamiento del canal dependiente del desplazamiento iónico mediante KCl (**Figura 6**) indica que el Ca^{2+} matricial, luego de interactuar con el poro, determina tres estados conformacionales depen-

diendo de su concentración, evidenciados por las tres modas diferentes en la distribución de afinidades para la liberación de calcio.

Además, se utilizó citometría de flujo directa en mitocondrias, empleando DioC 2-3 como marcador de potencial transmembrana y apoptosis. Las mediciones consideraron la energización con succinato (complejo II), calibrando el citómetro para bacterias. La curva de titulación de calcio se ajustó a valores fisiológicos (180 mV). Se evidenció que los incrementos de calcio a 50 μ M y su reversibilidad mediante EDTA son significativos, lo que demuestra la capacidad de cerrar el PTPm con quelación artificial de calcio. Así, en mamíferos, la carga energética referida por Lehninger depende de las concentraciones de calcio y los cambios de afinidad, corroborados en este estudio.

En la célula, las concentraciones de calcio fluctúan entre 10 y 50 μ M según el ciclo cardiaco. A mayores concentraciones, el efecto Bowditch disminuye la recaptura de calcio y aumenta la contractilidad, lo que sugiere un desacoplamiento fisiológico. Por tanto, el principal sensor energético para la síntesis de ATP es el calcio intracelular, que regula el canal aniónico dependiente de voltaje en el espacio transmembranal mitocondrial. En esta investigación se muestra que el poro puede abrirse y cerrarse de manera reversible, lo que podría fundamentar el desarrollo de fármacos destinados a mitigar el daño por reperfusión, como el EDTA o levosimendán.

El paralelismo entre calcio, potenciales transmembrana elevados y potencia cardíaca refuerza los mecanismos adaptativos del metabolismo cardíaco. Los resultados demuestran que existen fluctuaciones constantes en la modalidad y afinidad, lo que explicaría los fenómenos observados durante el pre o posacondicionamiento en el infarto. Los pulsos de calcio facilitan la recaptura dependiente de ellos, entendidos como alteraciones en la afinidad. Estas observaciones

ofrecen una explicación subcelular de cómo la mitocondria y el sarcoplasma protegen a la célula frente a necroptosis, mediante una recaptura continua y variaciones de afinidad persistentes, siempre que no se alcance un punto crítico irreversible.

Fisiología de la isquemia reperfusión en el posacondicionamiento. El posacondicionamiento posterior al infarto podría permitir que, durante la reperfusión, las ráfagas de calcio favorezcan el equilibrio de sus concentraciones entre los compartimentos intracelulares, específicamente en el sarcolema, antes de que la mitocondria lo capture y ocurra la transición de permeabilidad mitocondrial. En una reperfusión abrupta, los canales mitocondriales tienen alta afinidad por el calcio, lo secuestran irreversiblemente, promueven su hinchamiento mitocondrial, la ruptura de membranas y la liberación de sustancias: citocromo C y Smac/DIABLO, mediadoras de la muerte celular. Hasta ahora, no se había propuesto una teoría que explique el mecanismo del posacondicionamiento.

La transición de permeabilidad mitocondrial podría desempeñar un papel de estructura capaz de mitigar altas cargas energéticas y potenciales transmembranales elevados para prevenir la fuga de electrones, ya sea reversa o a semiquinona para la generación de radicales libres, lo que contribuiría a disminuir la velocidad de envejecimiento. No obstante, se requieren más estudios en bioenergética para confirmar esta hipótesis.

CONCLUSIONES

La transición de permeabilidad mitocondrial se caracteriza por ser un proceso dinámico y reversible, quizás como una respuesta adaptativa a elevados potenciales transmembranales. En levaduras, la carga energética y el estado de fosforilación constituyen los parámetros clave; en contraste, el calcio es el principal mediador energético a nivel subcelular en el tejido



cardíaco. La reversibilidad del fenómeno, al cabo de cinco minutos de exposición, alcanza el 66%. Este estudio ofrece una aproximación a los mecanismos fisiológicos relacionados con el postacondicionamiento y preacondicionamiento isquémico, propone a la transición de permeabilidad mitocondrial como posible objetivo terapéutico para disminuir el daño producido por la isquemia-reperfusión. Asimismo, la transición de permeabilidad mitocondrial evidencia la reversibilidad cuando se simula la recaptura de calcio mediante el ácido etilendiaminotetraacético, función que en condiciones *in vivo* corresponde al sarcolema. El aumento en la sensibilización inducida por levosimendán sugiere alteraciones en la afinidad al calcio, lo que podría contribuir, teóricamente, a la minimización del daño asociado a la isquemia-reperfusión.

Se plantea la hipótesis de que existen distintas poblaciones de poros, cada una con diferentes umbrales de agresión, capaces de revertir la transición de permeabilidad. Sin embargo, al incrementarse la agresión, permanecen abiertas ciertas poblaciones de poros, lo que obliga a la mitocondria a aumentar la fosforilación oxidativa para mantener los potenciales previamente requeridos. Este mecanismo podría desempeñar un papel relevante en el envejecimiento y en las enfermedades vasculares degenerativas. Por último, la capacidad del *buffer* energético mitocondrial para restaurar completamente el potencial transmembranal podría estar vinculada con la longevidad celular.

DECLARACIONES

Agradecimientos: Manuel Gutiérrez Aguilar.

Financiamientos: Ninguno.

Contribuciones:

Emilio Montes Isunza: Conceptualización, análisis de los datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto.

Marco V José: Conceptualización, análisis de los datos, análisis formal, investigación, validación.

Roxana Olguín Alor: Análisis formal, investigación, recursos, validación.

Rodrigo Gopar Nieto: Conceptualización, análisis formal, metodología.

Joaquín D. Morales Solís: Redacción, revisión y edición

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno al no haber recibido financiamiento para llevar a cabo la investigación.

REFERENCIAS

1. Margulis L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol* 1967; 14 (3): 225-74. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(67\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0022-5193(67)90079-3)
2. Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria of proof. *Symp Soc Exp Biol* 1975; 29: 21-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/822529/>
3. Vesteg M, Krajčovič J. The falsifiability of the models for the origin of eukaryotes. *Curr Genet* 2011; 57 (6): 367-90. <https://doi.org/10.1007/s00294-011-0357-z>
4. Hunte C, Palsdottir H, Trumppower BL. Protonmotive pathways and mechanisms in the cytochrome bc1 complex. *FEBS Lett* 2003; 545 (1): 39-46. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00391-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00391-0)
5. Bunoust O, Devin A, Avéret N, Camougrand N, et al. Competition of electrons to enter the respiratory chain. *J Biol Chem* 2004; 280 (5): 3407-413. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)76205-8/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)76205-8/fulltext)
6. Boyer PD. A research journey with ATP synthase. *J Biol Chem* 2002; 277 (42): 39045-9061. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)72254-6/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)72254-6/fulltext)
7. Richter OMH, Ludwig B. Cytochrome c oxidase-structure, function, and physiology of a redox-driven molecular machine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 147: 47-74. <https://doi.org/10.1007/s10254-003-0006-0>
8. Yagi T, Matsuno-Yagi A. The proton-translocating NADH-quinone oxidoreductase in the respiratory chain: the secret unlocked. *Biochemistry* 2003; 42: 2266-74. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/bi027158b>
9. Mitchell P, Moyle J. Activation and inhibition of mitochondrial adenosine triphosphatase by various anions and other agents. *Journal of Bioenergetics* 1971; 2 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1007/BF01521319>
10. Akerman KE, Wikström MK. Safranine as a probe of the mitochondrial membrane potential. *FEBS Lett*. 1976; 68 (2): 191-97. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(76\)80434-6](https://doi.org/10.1016/0014-5793(76)80434-6)
11. Atkinson DE. Energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* 1968; 7: 4030-34.

12. Saks V. Molecular System Bioenergetics. Wiley-VCH, 2007.
13. Halestrap AP, McStay GP, Clarke SJ. The permeability transition pore complex: another view. *Biochimie* 2002; 84 (2-3): 153-66. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(02\)01375-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(02)01375-5)
14. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J.* 1999; 341 (2): 233-49. <https://doi.org/10.1042/bj3410233>
15. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? *Front Physiol* 2013; 4: 95. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00095>
16. Azzolin L, von Stockum S, Basso E, Petronilli V, Forte MA, Bernardi P. The mitochondrial permeability transition from yeast to mammals. *FEBS Lett* 2010; 584 (12): 2504-509. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579310002930#:~:text=https%3A//doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.023>
17. Jung DW, Bradshaw PC, Pfeiffer DR. Properties of a cyclosporin-insensitive permeability transition pore in yeast mitochondria. *J Biol Chem* 1997; 272 (34): 21104-112. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)65729-7/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)65729-7/fulltext)
18. Bradshaw PC, Jung DW, Pfeiffer DR. Free fatty acids activate a vigorous Ca^{2+} : $2H^+$ antiport activity in yeast mitochondria. *J Biol Chem* 2001; 276 (44): 40502-40509.
19. Cabrera-Orefice A, Guerrero-Castillo S, Luévano-Martínez LA, Uribe-Carvajal S. Mitochondria from the salt-tolerant yeast *Debaryomyces hansenii* (halophilic organelles?). *J Bioenerg Biomembr* 2010; 42 (1): 11-19. <https://doi.org/10.1007/s10863-009-9264-0>
20. Cabrera-Orefice A, Guerrero-Castillo S, Díaz-Ruiz R, Uribe-Carvajal S. Oxidative phosphorylation in *Debaryomyces hansenii*: physiological uncoupling at different growth phases. *Biochimie* 2014; 102: 124-36. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.03.003>
21. Cabrera-Orefice A, Ibarra-García-Padilla R, Maldonado-Guzmán R, Guerrero-Castillo S, et al. The *Saccharomyces cerevisiae* mitochondrial unselective channel behaves as a physiological uncoupling system regulated by Ca^{2+} , Mg^{2+} , phosphate and ATP. *J Bioenerg Biomembr* 2015; 47 (6): 477-91. <https://doi.org/10.1007/s10863-015-9632-x>
22. Chávez E, Moreno-Sánchez R, Zazueta C, Reyes-Vivas H, et al. Intramitochondrial K^+ as activator of carboxyatractylamide-induced Ca^{2+} release. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1070 (2): 461-66. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0025987684&doi=10.1016%2f0005-2736%2891%2990087-O&partnerID=40&md5=0d520bc9621b26ef87bb637c86229c97>
23. Cortés P, Castrejón V, Sampedro J, Uribe S. Interactions of arsenate, sulfate and phosphate with yeast mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1456 (2-3): 67-76. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(99\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(99)00109-7)
24. Gutiérrez-Aguilar M, Pérez-Vázquez V, Bunoust O, Manon S, et al. In yeast, Ca^{2+} and octylguanidine interact with porin (VDAC) preventing the mitochondrial permeability transition. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 2007; 1767 (10): 1245-51. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-34848881611&doi=10.1016%2fbbabio.2007.07.002&partnerID=40&md5=de0b29a24b875b7c06ecd0e4e41d2660>
25. Gutiérrez-Aguilar M, Pérez-Martínez X, Chávez E, Uribe-Carvajal S. In *Saccharomyces cerevisiae*, the phosphate carrier is a component of the mitochondrial unselective channel. *Arch Biochem Biophys* 2010; 494 (2): 184-91. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.12.002>
26. Rocou X, Manon S, Guérin M. ATP opens an electrophoretic potassium transport pathway in respiring yeast mitochondria. *FEBS Lett* 1995; 364 (2): 161-64. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00380-R](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00380-R)
27. Roucou X, Manon S, Guérin M. Conditions allowing different states of ATP- and GDP-induced permeability in mitochondria from different strains of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1324 (1): 120-32. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(96\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(96)00215-5)
28. Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2009; 104 (2): 181-88. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135929>
29. Baines CP. The cardiac mitochondrion: nexus of stress. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 61-80. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135929>
30. Boengler K, Heusch G, Schulz R. Mitochondria in postconditioning. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14 (5): 863-80. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3309>
31. Fröhlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J* 2013; 34 (23): 1714-22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht090>
32. Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature* 2005; 434 (7033): 652-58. <https://doi.org/10.1038/nature03317>
33. Minamikawa T, Williams DA, Bowser DN, Nagley P. Mitochondrial permeability transition and swelling can occur reversibly without inducing cell death in intact human cells. *Exp Cell Res* 1999; 246 (1): 26-37. <https://doi.org/10.1006/excr.1998.4290>
34. Lemasters JJ, Theruvath TP, Zhong Z, Nieminen AL. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 2009; 1787 (11): 1395-401. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.06.009>
35. Parra E, Cruz D, García G, Zazueta C, et al. Myocardial protective effect of octylguanidine against the damage induced by ischemia-reperfusion in rat heart. *Mol Cell Biochem* 2005; 269 (1): 19-26. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-2989-0>



Evolución del síndrome metabólico: revisión de la historia, definición y criterios diagnósticos

Evolution of metabolic syndrome: review of history, definition, and diagnostic criteria.

Víctor Hugo Córdova Pluma,¹ Eva María Perusquía Frías,² Luis Montiel López,³ Laura Angélica Luckie Duque,⁴ Virginia Hipólita Sánchez Hernández,⁵ José Enrique Cruz Aranda⁶

Resumen

El síndrome metabólico agrupa obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes, cuyas raíces históricas se remontan a la antigüedad, aunque su reconocimiento como enfermedad es reciente. El concepto evolucionó con múltiples definiciones; destaca el papel central de la resistencia a la insulina y la influencia de factores genéticos, ambientales y epigenéticos. El síndrome metabólico es multifactorial: la obesidad central, la disfunción hepática (MASLD/MASH), la inflamación crónica, la hiperuricemia, los cambios protrombóticos y la alteración de la microbiota intestinal contribuyen a su compleja fisiopatología. Los criterios diagnósticos varían entre organizaciones (OMS, ATP III, AACE, IDF), pero coinciden en la importancia de identificar los factores de riesgo combinados. El enfoque actual reconoce la influencia de la nutrición, el ambiente y el estilo de vida, además de la interacción genes-ambiente desde etapas tempranas (epigenética), lo que explica la heterogeneidad clínica. Asimismo, la disfunción metabólica no solo afecta al corazón y al riñón (constructo cardio-nefro-metabólico), sino también al hígado, cerebro, sistema inmunológico y endocrino, lo que refleja la multimorbilidad y la necesidad de una visión integradora. La intervención temprana y personalizada, basada en mecanismos fisiopatológicos y epigenéticos, es decisiva para prevenir y tratar el síndrome metabólico de manera efectiva, superando los límites de criterios estáticos y fenotípicos tradicionales.

PALABRAS CLAVE: Síndrome metabólico; obesidad; hipertensión; dislipidemia; diabetes; epigenética; nutrición.

Abstract

Metabolic syndrome encompasses obesity, hypertension, dyslipidaemia and diabetes. Although its historical roots date back to ancient times, it has only recently been recognised as a disease. The concept has evolved to encompass multiple definitions, with the central role of insulin resistance and the influence of genetic, environmental, and epigenetic factors standing out. Metabolic syndrome is multifactorial, with central obesity, liver dysfunction (MASLD/MASH), chronic inflammation, hyperuricaemia, prothrombotic changes and altered gut microbiota all contributing to its complex pathophysiology. Although diagnostic criteria vary between organisations (WHO, ATP III, AACE, IDF), they all agree on the importance of identifying combined risk factors. The current approach recognises the influence of nutrition, the environment and lifestyle, as well as gene-environment interaction from early stages (epigenetics), which explains clinical heterogeneity. Furthermore, metabolic dysfunction affects not only the heart and kidneys (the cardio-nephro-metabolic construct), but also the liver, brain, immune system and endocrine system. This reflects multimorbidity and the need for an integrative approach. Early, personalised intervention based on pathophysiological and epigenetic mechanisms is crucial for the effective prevention and treatment of metabolic syndrome, overcoming the limitations of traditional static and phenotypic criteria.

KEYWORDS: Metabolic syndrome; Obesity; Hypertension; Dyslipidemia; Diabetes; Epigenetics; Nutrition.

¹Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

²Médica internista, Clínica de Salud del Valle de Salinas, California, USA.

³Médico internista, maestro en ciencias, servicio de medicina interna, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

⁴Médica internista con especialista en obesidad.

⁵Médica internista, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

⁶Médico internista y geriatra, profesor de asignatura, Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México.

Todos los autores son miembros del Grupo Internacional de Expertos para el Estudio del Síndrome Metabólico.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0000-6105-3980>

<https://orcid.org/0000-0003-2611-6485>

<https://orcid.org/0009-0004-2249-597X>

<https://orcid.org/0000-0003-4978-9930>

Recibido: enero 2026

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Víctor Hugo Córdova Pluma
vhcordova@huggocordova.org

Este artículo debe citarse como:

Córdova-Pluma VH, Perusquía-Frías EM, Montiel-López L, Luckie-Duque LA, Sánchez-Hernández VH, Cruz-Aranda JE. Evolución del síndrome metabólico: revisión de la historia, definición y criterios diagnósticos. Med Int Méx; 2026; 42: e11000.

ANTECEDENTES

Según lo descrito en el artículo “Breve crónica de la definición del síndrome metabólico”, la conceptualización del síndrome metabólico se originó a partir de cuatro elementos fundamentales: obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes, todos reconocidos históricamente como afecciones relevantes para la salud.¹

Respecto a la obesidad, Hipócrates (460-370 aC) ya señalaba que “la muerte súbita es más común en los que son naturalmente gordos”, relacionándola adicionalmente con infertilidad y fatiga. Sin embargo, fue hasta 1930, cuando estudios actuariales y el sector asegurador aceptaron la obesidad como un problema de salud asociado con el aumento de la mortalidad.²

La hipertensión, identificada históricamente como “la enfermedad del pulso fuerte”, fue tratada mediante acupuntura, flebotomía y sanguijuelas desde aproximadamente el año 2600 aC. Sin embargo, no fue hasta 1896, con la contribución de Riva-Rocci y la invención del esfigmomanómetro, que se reconoció como una enfermedad. Posteriormente, en 1913, Janeway la definió como “enfermedad vascular hipertensiva”.^{3,4}

En cuanto a la dislipidemia, su origen data de 1769 cuando Poulletier de la Salle aisló el colesterol por primera vez, seguido por los análisis químicos realizados por Michel-Eugéne Chevreul en 1815. Fue durante el siglo XIX cuando la investigación científica estableció la asociación entre el colesterol elevado y las enfermedades arteriales (aterogénesis), lo que culminó con el inicio en 1948 del “Estudio del Corazón de Framingham”, que demostró en 1961 la relación entre las concentraciones de colesterol, la presión arterial y las alteraciones electrocardiográficas con el aumento del riesgo de enfermedad cardiaca.⁵

En lo que respecta a la diabetes mellitus, el primer registro histórico data del año 1552 aC, en el Papiro de Ebers, donde el médico egipcio Hesy-Ra describió una afección caracterizada por poliuria acompañada de pérdida de peso. Posteriormente, en el año 600 aC, Sushruta definió esta enfermedad como un padecimiento asociado con una producción excesiva de orina dulce, denominándola *madhumeha*, cuyo significado es “orina semejante a miel”.^{6,7} Por su parte, Areteo de Capadocia realizó la primera descripción médica integral de esta enfermedad alrededor del año 120 dC, utilizando el término “diabetes”, derivado del griego “diabaino” (sifón), en alusión a la abundante emisión urinaria consecuencia del efecto osmótico de la glucosa en el sistema renal.

El vocablo “mellitus”, que significa “de sabor a miel”, fue introducido por el médico inglés Thomas Willis (1621-1675) tras sus estudios organolépticos de la orina de pacientes, aunque observaciones similares ya habían sido documentadas por civilizaciones como la griega clásica, egipcia, china, india y persa.⁸

La relación entre diabetes y enfermedad cardiovascular es antigua; Sushruta en la India ya vinculaba la diabetes con la obesidad y con problemas cardíacos en el año 600 aC.^{6,9}

Historia del síndrome metabólico

La asociación entre los distintos componentes que integran esta enfermedad ha sido reconocida desde tiempos antiguos. En la época moderna, diversos autores, entre 1875 y la década de 1980, analizaron este síndrome utilizando diferentes denominaciones para referirse a la misma afección. **Cuadro 1**

En 1977, Haller introdujo el término “síndrome metabólico” para describir una relación entre obesidad, diabetes mellitus e hígado graso, así



Cuadro 1. Evolución de las denominaciones del síndrome metabólico

Nombre	Autor; año
Hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia	Kylin, 1923
Tri síndrome metabólico	Camus, 1966
Síndrome plurimetabólico	Avogaro y Crepaldi, 1967
Síndrome de afluencia	Mehnert y Kuhlmann, 1968
Síndrome metabólico	Hanefeld y Leonhardt, 1981
Obesidad diabetógena	Vague, 1987
Síndrome X	Reaven, 1988
El cuarteto de la muerte	Kaplan, 1989
Síndrome X plus	Serjenston y Zimmet, 1991
Síndrome de resistencia a la insulina	DeFronzo y Ferrannini, 1991
Diabesidad	Shafrir, 1996
Síndrome de la grasa visceral	Matsuzawa, 1997

como los factores de riesgo asociados con la ateroesclerosis. Posteriormente, en 1981, Hanefeld y Leonhardt emplearon dicho término para definir un padecimiento caracterizado por diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y trombofilia, considerados sobre una base genética y bajo influencias ambientales como la sobrealimentación, el sedentarismo y la ateroesclerosis.¹⁰

En 1988, Gerald Reaven introdujo el término "síndrome X" durante su conferencia en Banting ante la American Diabetes Association, refiriéndose a la coexistencia frecuente de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina. Reaven denominó a este conjunto de enfermedades el "cuarteto de la muerte", estableciendo la resistencia a la insulina como el mecanismo fisiopatológico subyacente común.¹¹

Posteriormente, en 1998, la Organización Mundial de la Salud formalizó la definición

funcional de este cuadro clínico con el nombre de "síndrome metabólico", reemplazando así la denominación original de Reaven.^{12,13}

Breve historia de las definiciones

De acuerdo con la definición funcional propuesta por la Organización Mundial de la Salud para el síndrome metabólico, el equipo de estudio reconoció la relevancia central de la resistencia a la insulina e implementó criterios específicos para su diagnóstico (**Cuadro 2**). Puesto que la resistencia a la insulina resulta compleja de evaluar de manera directa, se consideraron válidos indicadores indirectos: glucosa alterada en ayunas, alteración de la glucosa postcarga oral y diabetes mellitus tipo 2. Para establecer el diagnóstico, el paciente debe tener marcadores de resistencia a la insulina junto con al menos dos factores de riesgo adicionales: obesidad (identificada mediante el índice de masa corporal o la relación cintura-cadera), hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, baja concentración de colesterol HDL y microalbuminuria.

Ante la ausencia de criterios universalmente aceptados para definir los componentes del síndrome metabólico, diversos grupos de investigación han sugerido en las últimas décadas modificaciones en la terminología y los elemen-

Cuadro 2. Definición del síndrome metabólico en adultos. OMS 1999

Diabetes o intolerancia a la insulina o resistencia a la insulina más dos de los siguientes parámetros	
Dislipidemia	Triglicéridos 150 mg/dL o HDL menos de 35 mg/dL en hombres más de 37.7 mg/dL en mujeres
Hipertensión	Tensión arterial mayor de 140-90 mmHg o necesidad de medicamento
Obesidad	IMC mayor de 30 kg/m ² o ICC mayor de 90 cm en hombres ICC mayor de 85 cm en mujeres

HDL: colesterol de alta densidad (High density cholesterol); IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera.

tos diagnósticos considerados, basándose en los avances de la fisiopatología.

Entre los esfuerzos efectuados por diversos grupos de estudio sobresalen:

1. Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina. Se propone renombrar esta enfermedad como “síndrome de resistencia a la insulina”, abarcando a personas no diabéticas con hiperinsulinemia en ayuno junto con al menos dos de los parámetros siguientes: hiperglucemia (glucosa en ayuno ≥ 6.1 mmol/L), hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento), dislipidemia (triglicéridos > 2.0 mmol/L o colesterol HDL < 1.0 mmol/L o en tratamiento) y obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres). Los autores concluyeron que la obesidad determinada por índice de masa corporal no formaba parte del síndrome y que la microalbuminuria debía excluirse debido a la falta de relación con las concentraciones de insulina.¹⁴
2. Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Elevado en Sangre, propuesto por el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación del Colesterol (ATP III) en 2001, publicados como criterios ATP III en 2002.

Este comité eliminó la recomendación de medir, rutinariamente, la resistencia a la insulina (medida por insulina plasmática en ayunas), estados proinflamatorios (medidos por la proteína C reactiva), o estados protrombóticos (medidos por el fibrinógeno o PAI-1) asumiendo que la mayor parte de los pacientes con 3 o más criterios las tendrán, pero conservaron los 5 criterios mayores: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo,

presión arterial mayor de 130-85 mmHg y glucosa en ayuno mayor a 110 mg/dL.

Esta propuesta fue apoyada por los hallazgos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III).¹⁵

3. Asociación Americana de Endocrinólogos y Colegio Americano de Endocrinología 2003. Reconocen los criterios ATP III, pero añaden a la determinación de glucosa en ayunas la de glucosa 2 horas post carga oral y el índice de masa corporal como medida de obesidad. Este grupo considera a la obesidad un factor de riesgo entre otros y no como criterio. Además, excluyeron a los diabéticos de la definición y propusieron, igualmente, el nombre “síndrome de resistencia a la insulina-síndrome metabólico”.¹⁶
4. Federación Internacional de Diabetes. En el taller de junio de 2004 llegó a un consenso global (2020) que reconoce al síndrome metabólico con características comunes de: distribución anormal de grasa corporal, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, aumento en la presión arterial, un estado proinflamatorio con aumento de la proteína C reactiva y un estado protrombótico con aumento del inhibidor del plasminógeno 1 y el fibrinógeno.¹³

En 2006, la Federación publicó en *Lancet* nuevos criterios que denominó “estándares de platino” donde la obesidad es un componente central, con insistencia en que la mejor medida es el perímetro abdominal, por su alta correlación con la resistencia a la insulina.¹⁶

5. American Heart Association (AH) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) publicaron sus criterios en 2005,



similares a los del ATP III, con insistencia en que deben cumplirse 3 de los 5 criterios: obesidad central por perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, presión arterial mayor de 130-85 mmHg, glucosa en ayunas elevada. Sobresale, además, que consideran que en personas con perímetro abdominal limítrofe (94-101 cm en hombres y 80-67 cm en mujeres) pueden exhibir características de resistencia a la insulina como: diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado con inicio antes de los 60 años, síndrome de ovario poliquístico, hígado grado, proteína C reactiva mayor a 3 mg/dL, microalbuminuria, glucemia poscarga oral alterada y apo B elevada.¹⁷

En el **Cuadro 3** se concentran los criterios de los diferentes grupos de estudio mencionados.

Nuevas consideraciones en síndrome metabólico

La discusión entre los distintos grupos de estudio ha evidenciado que los valores de corte carecen de una definición precisa y bases para incluir o excluir ciertos criterios que no se encuentran claramente establecidos. Asimismo, diversos estudios han señalado que el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con el síndrome metabólico no sería superior a la suma de los riesgos individuales de sus componentes, que requieren tratamiento intensivo por separado; en consecuencia, diagnosticar el síndrome como tal podría carecer de utilidad clínica.¹⁸

Durante la última década, los avances tecnológicos y en el conocimiento científico han permitido identificar la relevancia de otros elementos previamente no considerados, consolidando así al síndrome metabólico como un problema de salud complejo y multifactorial.

Las definiciones vigentes del síndrome metabólico, si bien resultan útiles en la práctica

clínica, se enfocan principalmente en umbrales bioquímicos y antropométricos que no reflejan adecuadamente los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Es posible observar que pacientes con criterios similares pueden tener antecedentes clínicos disímiles, lo que indica que factores no contemplados en la definición clásica influyen de manera significativa en la evolución del riesgo cardiometabólico.¹⁹ Además, el procedimiento tradicional tiende a conceptualizar al síndrome como una afección estática, cuando en realidad corresponde a un proceso dinámico, influido de manera continua por la nutrición, la actividad física, el estrés psicosocial, el sueño y la exposición a factores ambientales adversos.²⁰

La resistencia a la insulina continúa considerándose el principal factor relacionado con las alteraciones observadas en el síndrome metabólico. Sin embargo, las investigaciones recientes destacan la participación fundamental de mecanismos moleculares aún no esclarecidos, así como la relevancia del metabolismo posprandial, que puede contribuir al aumento del estrés oxidativo y la inflamación, ambos procesos involucrados en la génesis y avance del síndrome.

Entre los mecanismos moleculares asociados con la resistencia a la insulina se incluyen: malnutrición fetal y bajo peso al nacer, anomalías genéticas en una o más proteínas de la cascada de señalización de la insulina, disminución de las concentraciones de receptores de insulina, alteraciones en la actividad tirosina-cinasa en el músculo esquelético, defectos posreceptor, alteraciones en la señalización de PI3-cinasa, lo que genera una reducción en la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática, inflamación crónica, incrementos de fibrinógeno, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, así como elevación en las concentraciones de ácido úrico secundarias a dietas con alto contenido de fructosa.

Cuadro 3. Evolución histórica y definiciones del síndrome metabólico y constructos afines

Año	Autor/grupo	Término empleado	Criterios o componentes clave	Mecanismo central relevante	Comentario clínico breve
1988	Reaven	Síndrome X, resistencia a la insulina	Intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión	Resistencia a la insulina	Concepto pionero; difícil de aplicar por la necesidad de medir la resistencia a la insulina
1998	OMS	Síndrome metabólico	Diabetes, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina con más de 2 factores: obesidad, dislipidemia, hipertensión, microalbuminuria	Resistencia a la insulina y tolerancia alterada a la glucosa	Incluye microalbuminuria; complejo para uso rutinario
1999	EGIR	Síndrome de resistencia a la insulina	Resistencia a la insulina más anormalidades de glucosa, obesidad central, dislipidemia, hipertensión	Resistencia a la insulina en población no diabética	Acentúa la fisiopatología, pero requiere mediciones específicas
2001 2005	ATP III / AHA – NHLBI	Síndrome metabólico	Obesidad central, triglicéridos altos, HDL bajo, hipertensión, glucosa en ayuno elevada	Agregado de factores de riesgo clásicos cardiometaabólicos	Definición práctica, ampliamente utilizada; puntos de corte algo arbitrarios
2005	IDF	Síndrome metabólico (con hincapié en obesidad central)	Obesidad central obligatoria con más de dos factores: triglicéridos, HDL, presión arterial, glucosa	Obesidad central como eje clínico principal	Otorga relevancia a la circunferencia de cintura; discusión de puntos de corte según la etnia
2005 2010	AHA / NHLBI	Síndrome metabólico armonizado	Cualquier combinación de más de 3 factores de riesgo (obesidad central, glucosa, lípidos, presión arterial)	Carga global de factores cardiometaabólicos	Facilita la comparación de estudios; mantiene enfoque dicotómico
2023	AHA	Síndrome cardiometaabólico cardio-nefro-metabólico	Exceso adiposo, factores de riesgo metabólicos, ERC y ECV en un continuo de estadios	Eje integrado de obesidad, metabolismo, riñón y corazón	Introduce estandarización CKM y un enfoque a lo largo del curso de la vida

Asimismo, la leptina se ha relacionado como componente de disfunción hormonal y marcador de la cantidad de tejido adiposo corporal, con participación en la modulación de la acción y sensibilidad a la insulina, disminución de triglicéridos en adipocitos y como regulador hipotalámico de la saciedad.^{21,22}

Enseguida se examinan algunos de los factores relacionados con la disfunción metabólica que deben considerarse en el proceso de establecer una nueva definición para el síndrome metabólico:

La epigenética y su implicación en la clínica

En los últimos años, la epigenética se ha consolidado como un marco conceptual integrador que permite el análisis de la interacción entre factores ambientales, estilos de vida y predisposición genética en la modulación de la expresión génica y en la determinación del riesgo metabólico individual.²³ Considerar los procesos epigenéticos en la definición del síndrome metabólico no solo amplía su fundamento fisiopatológico, sino que también ofrece instrumentos para una medicina preventiva, dinámica y personalizada, lo que es



especialmente relevante para los profesionales de la salud.

La epigenética comprende modificaciones heredables y reversibles en la expresión génica que no involucran alteraciones en la secuencia del ADN. Los mecanismos epigenéticos principales abarcan la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de histonas y la regulación mediada por ARN no codificador, destacándose el papel de los microARN.²⁴

Estos mecanismos actúan como sensores biológicos del entorno, haciendo posible que los estímulos ambientales modifiquen las redes génicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y lípidos, la inflamación y la homeostasis energética. En el contexto del síndrome metabólico esa regulación epigenética explica cómo exposiciones crónicas, como las dietas hiper calorías o el sedentarismo, pueden provocar alteraciones metabólicas persistentes.²⁵

Entre los principales aportes de la epigenética al entendimiento del síndrome metabólico destaca el concepto de programación temprana. Diversos estudios han evidenciado que la nutrición materna, la obesidad, la diabetes gestacional y el estrés intrauterino generan cambios epigenéticos duraderos en genes clave relacionados con el metabolismo.²⁶

Asimismo, existe evidencia que indica que factores ambientales, particularmente nutricionales, durante períodos de alta plasticidad genética, que comprenden los primeros 1000 días de vida, incluida la etapa gestacional, pueden predecir la salud futura. Esto sustenta la denominada "teoría de la nutrición temprana"; es decir, que una ingesta elevada de proteínas y baja en grasas durante este período se asocia con una desregulación del apetito a través de insulina y leptina, aumentando la prevalencia de obesidad por programación metabólica.²⁷

Las investigaciones recientes han evidenciado que las influencias materna y paterna contribuyen a la trasmisión epigenética en la descendencia.²⁸ El padre puede transferir marcas epigenéticas al cigoto, como la metilación del ADN, modificaciones de histonas, ARN no codificador, factores que pueden heredarse por generaciones. De este modo, la línea paterna aporta elementos adicionales más allá de la información genética convencional.²⁹

Estas variaciones incrementan la predisposición a la obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia en etapas posteriores, incluso cuando las exposiciones ambientales son moderadas. Para el especialista, resulta indispensable integrar la historia perinatal y los determinantes tempranos de salud en la evaluación de pacientes con síndrome metabólico.³⁰

La obesidad, componente central del síndrome metabólico, se vincula con alteraciones epigenéticas en genes que regulan la adipogénesis, el almacenamiento energético y la secreción de adipocinas. Las investigaciones en tejido adiposo humano han revelado patrones específicos de metilación en genes como PPARG y ADIPOQ, relacionados con inflamación y resistencia a la insulina.³¹

La inflamación crónica de bajo grado, distintiva del síndrome metabólico, se mantiene mediante mecanismos epigenéticos que perpetúan la activación de macrófagos y la producción de citocinas proinflamatorias, circunstancia que favorece el daño vascular y eleva el riesgo cardiovascular.³²

La resistencia a la insulina constituye un elemento fisiopatológico clave del síndrome metabólico y se asocia, estrechamente, con modificaciones epigenéticas en el músculo esquelético, hígado y páncreas.³³ La hipermetilación de genes involucrados en la señalización de la insulina y el transporte de glucosa correlacionan con

menor sensibilidad a la insulina y avance hacia diabetes tipo 2.

Estos descubrimientos consolidan la noción de que el síndrome metabólico representa una manifestación de regulación génica alterada acumulada a través del tiempo, más allá de las modificaciones metabólicas contemporáneas.

Incluir aspectos epigenéticos en la definición del síndrome metabólico implica reconocerlo como un fenotipo dinámico resultante de la interacción continua entre genes y ambiente desde etapas tempranas de la vida hasta la adultez, lo que justifica la heterogeneidad clínica observada y hace posibles las definiciones basadas en riesgo biológico.³⁴

Para el médico especialista, esta perspectiva hace hincapié en la importancia de intervenciones tempranas y sostenidas en el estilo de vida, demostradas para inducir cambios epigenéticos favorables que mejoran el perfil metabólico y disminuyen el riesgo cardiovascular.

En síntesis, la epigenética es fundamental para comprender el síndrome metabólico y sus diversas manifestaciones clínicas. Integrarla en su definición permite superar enfoques exclusivamente fenotípicos, facilita un modelo más integrador, preventivo y personalizado. Este avance conceptual fortalece la participación del especialista en la gestión integral del riesgo metabólico a lo largo de la vida del paciente y constituye un paso esencial hacia una atención clínica más efectiva basada en mecanismos.³⁵

Enfermedad hepática esteatósica (MASLD) y esteatohepatitis (MASH) asociadas con disfunción metabólica

Uno de los procesos patológicos de mayor relevancia en el contexto del síndrome metabólico es la acumulación de grasa ectópica en los hepatocitos. La enfermedad de hígado graso representa

una afección multisistémica compleja, asociada con resistencia a la insulina, y constituye la manifestación hepática del síndrome metabólico.³⁵

Por años, la acumulación de grasa en el hígado se llamó NAFLD, en particular en personas sin consumo de alcohol.³⁶ En 1980, Ludwing y su grupo definieron NASH para casos con inflamación.³⁷ En 1986, Sacher y Thaler propusieron NAFLD como una categoría diferenciadora relacionada con enfermedades metabólicas.³⁸ En 2020, los especialistas adoptaron MASLD para enfermedad hepática vinculada con trastornos metabólicos, y MASH para casos con esteatosis, inflamación y evolución hacia fibrosis o cirrosis.^{38,39}

La prevalencia global de MASLD reportada en 2022 fue de 32.4%, convirtiéndose en la principal causa de enfermedad hepática mundial;⁴⁰ en América Latina alcanza hasta el 44.4%.⁴⁰ Existe una estrecha asociación con la pandemia de obesidad, porque aproximadamente el 50% de quienes tienen sobrepeso u obesidad resultan con MASLD, lo que confiere un riesgo hasta 3.5 veces superior al promedio.^{39,40,41} En sujetos con diabetes mellitus, el riesgo de padecer MASLD se duplica, lo que puede conducir, eventualmente, a carcinoma hepatocelular.^{42,43}

MASLD incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática y neoplasias intra y extrahepáticas, como el carcinoma hepatocelular.^{44,45} El hallazgo histopatológico más relevante es la balonización hepatocelular y la inflamación lobular observable en la biopsia.

Desde el enfoque molecular, la lipotoxicidad secundaria a disfunción del tejido adiposo es la teoría predominante de la génesis de resistencia a la insulina en el hígado.⁴⁶ Esto aumenta la expresión del gen SREBP1, favorece la acumulación de triacilgliceroles, producción de ceramidas, estrés del retículo endoplásmico y bloqueo de



la beta-oxidación, lo que resulta en esteatosis hepática por incremento en la movilización de ácidos grasos libres, inflamación, lipogénesis y gluconeogénesis de novo.^{47,48}

El incremento de grasa hepática ocurre por alteración en el equilibrio entre ácidos grasos, lipólisis y triglicéridos; para compensar, se eleva la secreción de VLDL y la beta-oxidación.^{48,49} La acumulación de lípidos origina lipotoxicidad, activa vías y señales relacionadas con el estrés oxidativo, trasmite entre células mediante vesículas extracelulares o difusión, induce la muerte celular, la esteatosis, la inflamación y la fibrosis. El estrés oxidativo adicional, generado por esta grasa, daña las células hepáticas, exacerba la inflamación y la fibrosis hepática.⁵⁰

En la esteatohepatitis asociada con disfunción metabólica (MASH), la activación del sistema inmunológico y las citcinas, mediadas por ácidos grasos libres, provoca daño celular, vinculado además con alteraciones mitocondriales y activación del citocromo p450, lo que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y disfunción del peroxisoma, procesos elevados en enfermedad hepática y diabetes tipo 2, que contribuyen a un ambiente aterogénico.^{32,51}

La permanencia y avance de la inflamación resulta en fibrosis hepática, agravada por el aumento en marcadores inflamatorios ante la obesidad.⁵² Hay estudios que demuestran que la esteatosis induce la activación de la vía NF-κB, lo que a su vez estimula la liberación de mediadores proinflamatorios: TGF-β, ligando Fas, TNF-α, leptina, IL-1β, IL-6 e IL-8, todos contribuyentes a la aparición de la lesión hepatocelular mediada por ROS.⁵³ Un hígado esteatósico es particularmente vulnerable a la inflamación porque el exceso de grasa promueve el síndrome hepatocelular, incrementa la producción de ROS y satura las defensas antioxidantes.^{42,53}

La leptina, hormona liporreguladora, controla la homeostasis de los lípidos durante períodos de sobresaturación nutricional, regula la homeostasis de ácidos grasos intracelulares y previene la lipotoxicidad. Si bien representa un mecanismo antiesteatósico, en pacientes obesos se observa hiperleptinemia y resistencia a la leptina, lo que conduce a lipotoxicidad y disfunción mitocondrial y facilita la aparición de esteatosis hepática.

Las variantes genéticas PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 y HSD17B13 influyen en el desarrollo heterogéneo del hígado graso. PNPLA3 I148M y TM6SF2 E167K aumentan la acumulación de grasa hepática al modificar la movilización de triglicéridos y la secreción de VLDL, respectivamente. MBOAT7 y GCKR afectan el metabolismo lipídico y la síntesis de novo de lípidos, mientras HSD17B13 regula los lípidos y la señalización estrogénica. Estas variantes, junto con factores epigenéticos, predicen el avance a MASLD.⁵³

La microbiota y los factores intestinales

La microbiota intestinal está conformada por bacterias, hongos, arqueas y virus que desempeñan un papel fundamental en la regulación de procesos metabólicos y en el mantenimiento de la barrera epitelial. La disbiosis, definida como el desequilibrio de esta comunidad microbiana, puede afectar la homeostasis metabólica, la inflamación y la inmunidad mediante su interacción con metabolitos dietéticos.⁵⁷

Diversos estudios sugieren que la disbiosis podría estar implicada en la fisiopatogenia de la enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica (MASLD) porque la microbiota interviene en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas no digeridas que sirven de sustrato para la fermentación bacteriana.⁵⁸ Los microorganismos descomponen estos nutrientes en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta, que afectan el equilibrio energético, la regulación del apetito y la expre-

sión génica relacionada con el almacenamiento energético y la lipogénesis hepática.⁵⁸

Los ácidos grasos de cadena corta, generados a partir de la fermentación de fibra, modulan la captación de energía, la secreción de hormonas de saciedad y la homeostasis glucémica. Asimismo, el microbioma participa en el metabolismo de polifenoles, ácidos biliares y vitaminas, repercutiendo en la salud del huésped.

El desequilibrio microbiano puede facilitar la translocación bacteriana y la endotoxemia metabólica, lo que contribuye a la aparición de inflamación sistémica y resistencia a la insulina.⁵⁹ La dieta, los tratamientos con antibióticos, fármacos, consumo de alcohol, edad, afecciones gastrointestinales y el estilo de vida pueden inducir disbiosis y sobrecrecimiento bacteriano, lo que aumenta la permeabilidad intestinal, la absorción de ácidos grasos y altera el metabolismo de ácidos biliares y favorece la aparición de obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y daño hepático.⁶⁰

Por último, la disbiosis se asocia con una disminución en la diversidad y cantidad de microorganismos intestinales, modifica funciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas y promueve la acumulación de lípidos hepáticos en MASLD mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares.^{61,62}

El consumo de alimentos con elevado contenido de grasa y azúcar, junto con la disbiosis intestinal y las alteraciones metabólicas, contribuyen al desarrollo de MASLD y a la persistencia de un estado inflamatorio.⁶³ A medida que avanza MASLD, el microbioma intestinal aumenta en *Proteobacteria*, *Clostridium* y *Streptococcus* y disminuye en cantidad de bacterias benéficas, como *Eubacterium* y *Faecalibacterium*.⁶⁴

La evolución de MASLD hacia esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular está estrechamente relacionada con la disbiosis microbiana intestinal y la disfunción en el eje del intestino delgado.⁶⁵ Además, se ha observado una asociación entre la microbiota intestinal y la diabetes tipo 2 con el avance de la esteatohepatitis no alcohólica, aunque los mecanismos subyacentes aún requieren mayor elucidación. Las diferencias en la composición microbiana pueden afectar a pacientes con diabetes tipo 2 y esteatohepatitis no alcohólica, evidenciándose las bajas concentraciones de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y concentraciones altas de *Proteobacteria* y *Actinobacteria*. Una dieta rica en grasas y azúcares induce esteatosis hepática, reduce la diversidad alfa bacteriana, incrementa *Blautia producta* y favorece la formación de 2-oleoylglicerol.

Hiperuricemia

El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico, resultado del metabolismo de las purinas, estimula la producción de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la disfunción endotelial, incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), intensificación de la respuesta inflamatoria y daño vascular.⁶⁶ Existe evidencia de elevada incidencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperuricemia, sobre todo en los que padecen gota. Está demostrada la correlación lineal entre las concentraciones de ácido úrico y la resistencia a la insulina, lo que sugiere que la hiperuricemia promueve el inicio y evolución del síndrome metabólico al actuar, también, como factor concomitante en etapas avanzadas.⁶⁷

Cambios proinflamatorios y protrombóticos

El síndrome metabólico se caracteriza por un estado protrombótico que eleva el riesgo cardio-



vascular, incluidas las alteraciones endoteliales, trastornos de coagulación y fibrinolisis, y activación plaquetaria. La obesidad visceral, además de las alteraciones metabólicas y hemodinámicas, se asocia con fenómenos protrombóticos de aumento en la producción de trombina, activación plaquetaria y reducción de la fibrinolisis, lo que contribuye a la aterogénesis y a eventos aterotrombóticos secundarios.^{60,68}

Las anomalías en la cascada de la coagulación y fibrinolisis están vinculadas al proceso inflamatorio de bajo grado, lo que representa un elemento decisivo para los fenómenos aterotrombóticos previos a la cardiopatía coronaria y a eventos cerebrovasculares.^{61,68} El endotelio funciona como un órgano endocrino multifuncional: regula diversos procesos fisiológicos pero en situaciones de disfunción asociada, principalmente con insulinorresistencia, expresa moléculas de adhesión, disminuye la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, y aumenta la liberación de endoperóxidos, producción de ROS y secreción de endotelina-1, lo que favorece el desequilibrio entre factores protrombóticos y aterotrombóticos.⁶⁹

Se han documentado alteraciones de la coagulación en el síndrome metabólico, como concentraciones elevadas de fibrinógeno, aumento de factores dependientes de vitamina K e hiperfibrinogenemia.⁶⁶⁻⁷⁰ Asimismo, existe incremento del inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), directamente relacionado con la cantidad de grasa visceral, lo que provoca la formación de coágulos más densos y de lisis prolongada.^{71,72} La fetuina-A secretada por el hígado favorece el proceso inflamatorio y la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 y otras enfermedades.⁷³

La actividad plaquetaria en el síndrome metabólico deriva en una mayor formación de trombos y liberación de micropartículas plaquetarias y marcadores de activación, como el aumento de su volumen.^{74,75}

El constructo cardio-nefro-metabólico

La comprensión del riesgo cardiometabólico ha evolucionado desde el síndrome metabólico clásico hacia el constructo cardio-nefro-metabólico. El modelo tradicional, con enfoque en obesidad central, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión limitaba el enfoque principalmente a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las nuevas perspectivas integraron la interacción entre corazón, riñón y metabolismo, desarrollando una clasificación de cinco etapas según la American Heart Association.⁷⁶

Ahora, se reconoce un continuo de riesgo donde la disfunción metabólica inicial (obesidad visceral, prediabetes-diabetes tipo 2-hipertensión, dislipidemia) se integra con enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular.^{76,77} El riñón es parte central del síndrome en virtud de su relación directa con eventos cardiovasculares y mortalidad.

Sin embargo, este esquema sigue centrado en la afectación cardiaca y renal, relegando otras manifestaciones orgánicas. Recientemente, la enfermedad hepática esteatósica y sus formas inflamatorias y fibróticas se identifican como expresiones centrales del riesgo cardiometabólico, ubicando al hígado en el mismo plano fisiopatológico que el corazón y el riñón.⁷⁸

El fenotipo respiratorio también evidencia esta relación: apnea obstructiva del sueño, hipovenitilación por obesidad e hipertensión pulmonar que aparecen en pacientes con obesidad visceral y resistencia a la insulina, lo que contribuye a la disfunción endotelial, hipertensión e inflamación sistémica.^{79,80}

En el ámbito neurológico la diabetes, prediabetes y obesidad se asocian con deterioro cognitivo y demencia; la neuropatía autonómica cardiovascular está relacionada con sobrecarga inflamatoria y metabólica.⁸⁰ Por lo que hace al aspecto inmuno-

lógico, la obesidad induce inflamación crónica, genera inmunodeficiencia funcional y mayor susceptibilidad a infecciones, todo vinculado por la adiposidad disfuncional, resistencia a la insulina y la inflamación sostenida.^{81,82}

El eje endocrino ginecológico es relevante para el síndrome de ovario poliquístico con fenotipo metabólico, que se asocia con obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión e inflamación crónica. Los estudios recientes muestran que estas mujeres tienen mayor riesgo cardiometabólico durante su vida reproductiva, integrándose en el continuo de disfunción metabólica del síndrome cardio- nefro-metabólico.^{83,84}

DISCUSIÓN

El eje tiroideo se incluyó en esta discusión debido a la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en personas con obesidad y síndrome metabólico.^{85,86,87} Existe una asociación bidireccional entre estos factores, mediada por adiposidad, resistencia a la insulina, inflamación y alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, lo que sugiere que la disfunción tiroidea es otra manifestación de la disfunción metabólica sistémica.

La definición tradicional del síndrome metabólico, así como el término cardio nefro metabólico, resultan insuficientes ante la complejidad clínica actual. Si bien el síndrome metabólico ha sido útil para identificar la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular y diabetes tipo 2, su enfoque en parámetros estáticos ignora los aspectos dinámicos de inflamación, genética, epigenética y determinantes sociales o ambientales. Además, deja fuera los marcadores emergentes (resistencia a la insulina, disfunción endotelial, microbiota, ritmo circadiano) y no integra de manera adecuada la influencia de factores de pobreza alimentaria, sueño deficiente o estrés crónico.

El término "cardio-nefro-metabólico" resalta la integración cardiorrenal pero excluye otros órganos afectados por la disfunción metabólica, como el hígado, el pulmón y el sistema nervioso. Su utilidad clínica es limitada porque no guía intervenciones personalizadas, funciona solo como recordatorio de factores de riesgo.

Se propone evolucionar hacia el concepto de disfunción metabólica multisistémica, que implica biomarcadores, índices dinámicos y tecnologías avanzadas, lo que permite un proceso individualizado y la evaluación integral del daño multiorgánico, incluso antes de las manifestaciones clínicas evidentes. Así, el cardio-nefro-metabólico sería solo un subfenotipo dentro de este espectro, coexistiendo con otros fenotipos según los órganos implicados.

Este enfoque favorece estrategias transversales, algoritmos de tamizaje integradores y el desarrollo de biomarcadores multiorgánicos, alineándose mejor con la fisiopatología actual y las necesidades de prevención e investigación frente a la multimorbilidad cardiometabólica compleja. **Cuadro 4**

En síntesis, la definición actual de síndrome metabólico, aunque históricamente útil, se ha vuelto obsoleta frente a la evidencia contemporánea. Limitar la comprensión de la enfermedad metabólica a cinco parámetros rígidos ignora los avances en fisiología, inmunología y medicina de sistemas. Resulta imperativo redefinir el constructo con una visión integradora que considere la interacción entre factores genéticos, ambientales, inmunológicos, metabólicos y conductuales tomando en cuenta los nuevos biomarcadores, que representen una verdadera integración sistémica. (**Cuadro 5**). Solo así podrá describirse, con precisión, la compleja red de procesos que constituyen el verdadero trastorno metabólico del siglo XXI.



Cuadro 4. Mecanismos y ejes fisiopatológicos en la transición hacia la nueva definición (Continúa en la siguiente página)

Mecanismo fisiopatológico	Vías principales implicadas	Órganos y sistemas predominantes	Manifestaciones clínicas	Biomarcadores	Implicaciones para nueva definición
Epigenética y programación temprana	Nutrición materna y paterna, ambiente intrauterino y primeros años de vida	Tejido adiposo, páncreas, hígado, músculo, sistema cardiovascular	Mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cerebrovascular en la edad adulta	Marcadores epigenéticos en tejidos y sangre, antecedente de bajo peso al nacer, ganancia acelerada de peso	Subraya la necesidad de prevención temprana y explica la susceptibilidad diferencial al síndrome
Adiposidad disfuncional y adipocinas	Hipertrofia del tejido adiposo visceral, lipólisis aumentada, liberación de ácidos grasos, desequilibrio de leptina y otras adipocinas	Tejido adiposo, hígado, músculo, endotelio	Obesidad visceral, resistencia a la insulina, dislipide-mia aterogénica, hipertensión	Leptina elevada, adiponectina baja, ácidos grasos libres, circunferencia de cintura aumentada	Refuerza cambiar el foco desde el IMC hacia la obesidad visceral y la disfunción de la adiposidad
Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica	Esteatosis, inflamación y fibrosis hepática mediadas por resistencia a la insulina, lipotoxicidad y estrés oxidativo	Hígado, sistema cardiovascular, riñón	Esteatosis hepática, MASH, cirrosis de causa metabólica, mayor riesgo de enfermedades cerebrovascular y renal crónica	Transaminasas, índices no invasivos de fibrosis, elastografía hepática	Integra hígado como órgano diana central y exige tamizaje de fibrosis en personas con riesgo metabólico
Microbiota intestinal y eje intestino-hígado-metabolismo	Disbiosis, aumento de permeabilidad intestinal, endotoxemia metabólica, metabolitos bioactivos	Intestino, hígado, sistema inmunitario, endotelio	Mayor inflamación sistémica, avance de enfermedad hepática metabólica, resistencia a la insulina, posibles efectos cerebrovasculares	Perfiles de microbiota, marcadores de permeabilidad y endotoxemia, ácidos grasos de cadena corta	Apoya un enfoque integral que incluye: dieta, microbiota y ejes intestino-hígado-metabolismo en la definición de riesgo
Hiperuricemia y ácido úrico	Producción aumentada y menor excreción renal, estrés oxidativo, disfunción endotelial	Riñón, vasculatura, articulaciones	Hiperuricemia, gota, mayor riesgo de hipertensión, ERC y eventos cardiovasculares	Ácido úrico sérico, función renal, presión arterial	Sugiere incluir ácido úrico como marcador de riesgo metabólico e inflamatorio en ciertos fenotipos
Estado proinflamatorio y protrombotico	Activación crónica de las vías inflamatorias, aumento de PAI 1, fibrinógeno, fentuina A, activación plaquetaria	Endotelio, sistema hemostático, tejido adiposo, hígado	Mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular, eventos trombóticos, avance de enfermedades renal crónica y hepática metabólica	Proteína C reactiva ultrasensible, PAI 1, fibrinógeno, ferritina, marcadores de activación plaquetaria	Obliga a reconocer el componente inflamatorio trombótico como núcleo del síndrome, no solo como consecuencia
Constructo cardio-nefro-metabólico	Interacciones recíprocas entre exceso adiposo, factores de riesgo metabólicos, enfermedad renal crónica y cerebrovascular en un continuo de estadios	Corazón, riñón, sistema vascular, metabolismo	Enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, alto riesgo cardiovascular global	Estimaciones de riesgo cardiovascular, tasa de filtrado glomerular, albuminuria	Es un paso intermedio hacia un marco más amplio que debe integrar otras manifestaciones multisistémicas

Cuadro 4. Mecanismos y ejes fisiopatológicos en la transición hacia la nueva definición

Mecanismo fisiopatológico	Vías principales implicadas	Órganos y sistemas predominantes	Manifestaciones clínicas	Biomarcadores	Implicaciones para nueva definición
					
CARDIACO	RENAL	METABOLICO	HEPATICO	TEJIDO ADIPOSO	INFLAMACION
NT-Pro BNP Troponina us	Cistatina C KIM-1 Microalbuminuria/ Rel ACR NGAL FGF 23	Col-T Col HDL Col LDL Col No HDL TG Apo B Lip A Glucosa HbA1c Glucosa 1 h posprandial Glucosa 2 h posprandial Insulina	FIB-4 ELF ET	Leptina Adiponectina	PCR us IL-6 FNT a
En un continuo de estadios			Manifestaciones multisistémicas		

Cuadro 5. Comparación entre síndrome metabólico clásico, constructo cardio-nefro-metabólico y síndrome de disfunción metabólica multisistémica (continúa en la siguiente página)

Dimensión	Síndrome metabólico clásico	Constructo cardio-nefro-metabólico (CKM)	Síndrome de disfunción metabólica multisistémica (propuesto)
Dimensión conceptual	Agregado de factores de riesgo cardiométricos definidos por puntos de corte	Marco integrador que une factores de riesgo metabólicos, enfermedades renal crónica y cerebrovascular en un continuo de estadios	Síndrome sistémico basado en factores de riesgo metabólicos, enfermedades renal crónica y cerebrovascular en una función metabólica con afectación multiorgánica explícita
Órganos explícitamente incluidos	Metabolismo (glucosa, lípidos), sistema vascular, corazón de forma indirecta	Corazón, riñón y metabolismo (especialmente obesidad y diabetes)	Corazón, riñón, hígado, pulmón, cerebro, sistema inmunológico, ejes endocrinos y otros órganos diana
Mecanismo unificador central	Resistencia a la insulina y agregación de factores de riesgo clásicos	Interacciones entre adiposidad, disfunción metabólica, enfermedades renal crónica y cerebrovascular	Disfunción metabólica multisistémica con adiposidad disfuncional, inflamación crónica, activación neuro hormonal y disfunción inmunitaria
Tipo de criterios; variables	Criterios dicotómicos basados en umbrales de glucosa, lípidos, presión y obesidad central	Combinación de factores de riesgo y enfermedades renal crónica y cerebrovascular en estadios progresivos	Composición del núcleo metabólico más evidencia de daño o disfunción en múltiples órganos diana



Cuadro 5. Comparación entre síndrome metabólico clásico, constructo cardio-nefro-metabólico y síndrome de disfunción metabólica multisistémica

Dimensión	Síndrome metabólico clásico	Constructo cardio-nefro-metabólico (CKM)	Síndrome de disfunción metabólica multisistémica (propuesto)
Enfoque temporal	Fotografía estática en un momento determinado	Continuo a lo largo del curso de vida con estadiificación CKM 0 a 4	Trayectoria evolutiva multisistémica con hincapié en la detección temprana de fenotipos de órgano
Manifestaciones extra cardiorrenales	No se consideran de manera formal, solo como comorbilidades	Se reconocen, pero no forman parte del núcleo del constructo	Incluidas explícitamente (MASLD, AOS, deterioro cognitivo, SOP, disfunción tiroidea, entre otras)
Utilidad clínica principal	Identificar sujetos con mayor riesgo cardiovascular basado en agregación de factores	Ordenar la multimorbilidad cardio-renal-metabólica y guiar la prevención integrada	Guiar la evaluación y el tratamiento de la multimorbilidad sistémica asociada con disfunción metabólica
Limitaciones clave	Puntos de corte arbitrarios, definición dicotómica, visión centrada en enfermedad cerebrovascular clásica	Nombre y énfasis aun cardio céntricos, visibilidad limitada de otros órganos diana	Requiere validación formal, criterios operativos y consensos, pero alinea mejor la nomenclatura con la fisiopatología
Implicaciones para prevención y tamizaje	Foco en factores de riesgo clásicos y prevención cardiovascular primaria y secundaria	Integra el tamizaje de enfermedades renal crónica y cerebrovascular en personas con disfunción metabólica	Promueve el tamizaje estructurado de hígado, riñón, corazón, pulmón, cerebro, sistema inmunológico y ejes endocrinos en sujetos con riesgo metabólico
Implicaciones para investigación	Ensayos centrados en factores de riesgo y enfermedad cerebrovascular como desenlace principal	Estudios que incluyen desenlaces cardiorrenales combinados	Desarrollo de biomarcadores y escalas que capturen la carga global de disfunción metabólica multisistémica y desenlaces multiorgánicos

CONCLUSIONES

El síndrome metabólico clásico aportó un avance conceptual, pero su explicación es limitada ante la multimorbilidad actual. Los métodos dicotómicos basados en umbrales no reflejan el riesgo continuo ni las complejas relaciones genéticas, epigenéticas, ambientales y conductuales.

El concepto cardio-nefro-metabólico representa un progreso parcial. Es necesario ampliar el marco hacia una perspectiva multisistémica. Factores como la programación epigenética, adiposidad visceral disfuncional, hepatopatía metabólica, disbiosis intestinal, hiperuricemia, estado proinflamatorio y protrombótico, y disfunción inmunológica forman una red de alteraciones que afectan múltiples órganos a la vez.

En clínica, la disfunción metabólica se manifiesta como daño multiorgánico, más allá del ámbito cardiom metabólico. Por ello, se propone llamar “síndrome de disfunción metabólica multisistémica” al nuevo enfoque integrador. Este término prioriza el mecanismo fisiopatológico y permite desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento enfocadas en la multimorbilidad, alineando investigación y atención clínica.

La conceptualización favorece la medicina de precisión, adapta la prevención, diagnóstico y tratamiento según los distintos fenotipos, además de mejorar la predicción de riesgo y las políticas públicas sanitarias. Este enfoque requiere especialistas capaces de integrar sistemas y coordinar intervenciones multidisciplinarias para garantizar una atención cohesionada y eficaz.

REFERENCIAS

1. Córdova Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. *Med Int Méx* 2014; 30: 312-328.
2. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; (13): 421-27. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.07.002>
3. Postel-Vinay N. A century of arterial hypertension (1a ed.). Wiley, 1997.
4. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance. *Diabetes* 1997; 37: 1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
5. Esunge P. From blood pressure to hypertension: The history of research. *JR Soc Med* 1991; 4-621. <https://doi.org/10.1177/014107689108401019>
6. King KR. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* 2003; (12): 1091-95. <https://doi.org/10.12968/bjon.2003.12.18.11775>
7. Bhattacharya S. Sushruta-our proud heritage. *Indian J Plast Surg* 2009; (42): 223-225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368862/>
8. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J Medical* 2013 (13): 368-70. <https://doi.org/10.12816/0003257>
9. Polonski KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367-70.1332-1340. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1110560>
10. Historia de la diabetes. *Encyclopedia*. <https://academia-lab.com/encyclopedia/historia-de-la-diabetes/>
11. Tipton C. Sushruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *J Appl Physiol* 2008; (104): 1553-1556. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00925.2007>
12. Hanefeld MLW. Das metabolische syndrome. *Dt Gesundh Wesen* 1981; 36: 545-51.
13. Vanamal JKP, Sivaramakrishnan, Mummidi S. Editorial: Integrated multi-omic studies of metabolic syndrome, diabetes and insulin-related disorders: mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets. *Front Endocrinol* 2025; 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1537554>
14. Stern M. The insulin resistance syndrom. En: KZ Alberti (Ed.), International, 2nd ed., Wiley: 1997; 255-83.
15. Alberti KZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998; (15): 539-553. http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm
16. Balkau BCM. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med* 1999; (16): 442-443. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>
17. Ford ES, Giles HW. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; (26): 575-81. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.575>
18. Einhorn DRG. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003 (9): 236-252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12924350/>
19. Grundy SB, Brewer HB, Cleeman BB, Smith SC, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association. Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004 (109): 433-438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000011245.75752.C6>
20. Alberti KZ. IDF Epidemiology Task Force consensus group. The metabolic syndrome: a new world-wide definition. *Lancet* 2005; (366): 1059-1062.
21. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Medicine* 2019; 17: 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>
22. Alberti KZ. Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 (5): 469-80. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
23. Abhijit A GA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine* 2019; 121: 154735. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154735>
24. Hernández-Díaz YOA. Increased Leptin Levels in Plasma and Serum in Patients with Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mole Sciences* 2024; (25): 12668. <https://doi.org/10.3390/ijms252312668>
25. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metabolism* 2019; 29 (5): 1028-44. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4620418/>
26. Allis CD, Caparros ML, Jenuwein T, Reinberg D. *Epigenetics* (2nd ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015.
27. Barres R, Zierath JR. The role of DNA methylation in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology* 2026; 12 (8): 449-59.
28. Hjort L, Novakovic B, Grunnet LG, et al. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms—Evidence from human studies. *Clinical Epigenetics* 2028; 10: 131. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30078-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30078-6)
29. Kappil M, Wright R, Sanders A. Developmental origins of common disease: Epigenetic contributions to Obesity. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2016; 31; (17): 177-92. <https://doi.org/10.1146/annurevgenom-090314-050057>
30. Qiaoyu Shi, Kemin Qi. (2023) Developmental origins of health and disease: Impact of paternal nutrition and lifestyle. *Pediatr Investig*. Jun; 7(2): 111-131
31. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, et al. Epigenetics and human obesity. *International Journal of Obesity* 2015; 39 (1): 85-97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.34>



32. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, et al. Relevance of epigenetics in obesity and metabolic syndrome. *Nutrition* 2019; 64: 1-8. <https://doi.org/10.3390/nu1112664>
33. Nilsson E, Ling C. DNA methylation links genetics, fetal environment, and lifestyle to the development of type 2 diabetes. *Clinical Epigenetics* 2017; 9: 105. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0399-2>
34. Caryn C, Heather A. Lawson. Epigenetics of metabolic syndrome. *Physiol Genomics* 2018; 50: 947-55. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00072.2018>
35. Pirola CJ, Gianotti TF, Burgueño AL. Epigenetic modifications in metabolic diseases. *World Journal of Diabetes* 2018; 9 (6): 115-23.
36. Carey, Nessa. The epigenetics Revolution. How modern biology is rewriting our understanding of genetics, disease and inheritance. Columbia University Press, 2012; ISBN 978-0-231-16117-6
37. Denham J, Marques FZ. Lifestyle intervention and epigenetic outcomes: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 2016; 29: 1-11.
38. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, et al. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>
39. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55 (7): 434-438. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(24\)00530-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(24)00530-5)
40. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, et al. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (16). <https://doi.org/10.3390/ijms21165888>
41. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158 (7): 1999-2014. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
42. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202-209.
43. Eslam M, El-Serag HB, Francque S, et al. Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19(10):638-651.
44. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (9): 851-861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)
45. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77 (4): 1335-1347. 10.1097/HEP.0000000000000004
46. Le Garf S, Nègre V, Anty R, et al. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines* 2021; 9 (12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121915>
47. Teng PC, Huang DQ, Lin TY, et al. Diabetes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver* 2023; 17 (1): 24-33. <https://PMC.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9840929/>
48. Kosekli MA. Diabetes mellitus and hepatosteatosis: a narrative review. *Explor Endocr Metab Dis* 2025; 2:101446. <https://doi.org/10.37349/eemd.2025.101446>
49. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet* 2022; 399 (10319): 61-116.
50. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; 79 (6): 1542-56. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
51. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
52. Li L, Guo Z, Zhao Y, Liang Ch. The impact of oxidative stress on abnormal lipid metabolism-mediated disease development. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2025; 766: 110348. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2025.110348>
53. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis* 2024; 23 (1): 117. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02108-x>
54. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci* 2013; 14: 20704-728. <https://doi.org/10.3390/ijms141020704>
55. Yang J, Fernández-Galilea M, Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients* 2019; 11: 872. <https://doi.org/10.3390/nu11040872>
56. Varra FN, Varras M, Varra VK, Theodosis-Nobelos P. Mechanisms linking obesity with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases (CVDs). The role of oxidative stress. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2025, 47, 766. <https://doi.org/10.3390/cimb47090766>
57. Kostallari E, Schwabe R, Guillot A. Inflammation and immunity in liver homeostasis and disease: a nexus of hepatocytes, nonparenchymal cells and immune cells. *Cellular & Molecular Immunology* 2025; 22: 1205-25; <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01313-7>
58. Chen V, Kuppa A, Oliveri A, Chen Y et al. Human genetics of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from variants to cause precision treatment. *J Clin Invest* 2025; 135 (7): e186424. <https://doi.org/10.1172/JCI186424>.
59. Baratta F, Ferro D, Pastori D, et al. Open Issues in the Transition from NAFLD to MAFLD: The Experience of the

- Plinio Study. Int J Environ Res Public Health 2021; 18 (17). <https://doi.org/10.3390/ijerph18178993>
60. Mainick SD, Ohayon MS. The Intestinal Microbiome and the metabolic syndrome—how its manipulation may affect metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Curr. Issues Mol Biol* 2023; 45 (9): 7197-7211. <https://doi.org/10.3390/cimb45090455>
61. Kim H, Nelson P, Nzabarushimana E, et al. Multi-omic analysis reveals transkingdom gut dysbiosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Metab* 2025; 7, 1476-92. <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01318-6>
62. Torres N. La esteatosis hepática puede ser generada en parte por el eje intestino microbiota-hígado a través de 2- oleoil glicerol y revertida por una combinación de alimentos funcionales. Academia Nacional de Medicina 2025; 10-13
63. Sasidharan PS, Gagnon CA, Foster C, Ashraf A. Exploring the gut microbiota: key insights into its role in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab* 2024; 109: 2709-2719. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae499>
64. Cheuk-Hay LH, Zhang X, Yu J. Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025; 22 (9): 619-38. <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01089-1>
65. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (43): 16079-194. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16079>
66. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ: Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003, 108: 2054-2059. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED>.
67. Bowden RG, Richardson KA, Richardson LT. Uric acid and metabolic syndrome: findings from national health and nutrition examination survey. *Front Med* 2022; 9:1039230
68. Zhang Zhichao et al. The new definition of metabolic syndrome including hyperuricemia improves its prognostic value: results from NHANES database. *BMC Cardiovascular Disorders* 2025; 25: 93. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04529-7>
69. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med* 2006; 18: 969-74. PMID: 17016629.
70. Russo I. The Prothrombotic Tendency in Syndrome Metabolic: Focus on the Potential Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolitic Balance. *Scientifica*. 2012, 10: 17. <https://doi.org/10.6064/2012/525374>
71. Viles-Gonzalez JF, Fuster V and Badimon J. Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis. *Current Molecular Medicine* 2006; 6 (5): 489-99. <https://doi.org/10.2174/156652406778018707>
72. Chen K, Pittman RN, Popel AS. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1185-98. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1959>
73. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 4. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4>
74. Isezu SA. The metabolic syndrome: Review of current concepts. *Niger Postgrad Med J*. 2006 Sep;13(3):247-55. PMID: 17278322.
75. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2200-7. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68>.
76. Chekol AE, Tilahun MZ, Behaile T, Mariam A, et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. *Front. Cell Dev. Biol* 2022; 10: 945287. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.945287>
77. Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, et al. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007; 120: 245-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.005>
78. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular Kidney Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2023; 148 (20): 1606-35. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>
79. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78 (6): 1966-86. <https://doi.org/10.1097/HEP.000000000000520>
80. Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (10): 591-604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622755/>
81. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, et al. Obesity: A chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus* 2022; 14 (2): e22711. <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>
82. Gkrinia EMM, Vamvakou G, et al. The mechanisms of chronic inflammation in obesity and potential therapeutic strategies: a Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol* 2025; 47 (5): 357. <https://doi.org/10.3390/cimb47050357>
83. Vamvakou G, et al. Obesity-related inflammatory biomarkers in the elderly population. *Cells* 2025; 14 (21): 1733. <https://doi.org/10.3390/cells14211733>
84. De Frei DL, Atsma DE, Pijl H, Seidell JC, et al. The impact of obesity and lifestyle on the immune system and susceptibility to infections such as COVID-19. *Front Nutr* 2020; 7: 597600. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.597600>
85. Pililis S, Manolakou S, Tsivavou A, et al. The cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): From pathophysiology to diagnosis and treatment.



- Medicina 2024; 60 (10): 1656. <https://doi.org/10.3390/medicina60101656>
86. Tay CT, Moran LJ, Teede HJ, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2023; 189 (2): G43-G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>
87. Biondi B. Subclinical hypothyroidism in patients with obesity and metabolic syndrome: A narrative review. Nutrients 2023; 16 (1): 87. <https://doi.org/10.3390/nu16010087>

Los artículos publicados, recibidos a través de la plataforma de la revista, con fines de evaluación para publicación, una vez aceptados, aun cuando el caso clínico, un tratamiento, o una enfermedad hayan evolucionado de manera distinta a como quedó asentado, nunca serán retirados del histórico de la revista. Para ello existe un foro abierto (**Cartas al editor**) para retractaciones, enmiendas, aclaraciones o discrepancias.

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.



<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10938>

Perfil cognitivo temprano en adultos con características compatibles con diabetes tipo 3: estudio piloto

Early cognitive profile in adults with characteristics compatible with type 3 diabetes: pilot study.

Víctor Hugo Córdova Pluma,¹ Diana Gutiérrez Buenabad,² Pamela Morán Nogueira,³ Edgar Omar Herrera Cognos,⁴ José Enrique Cruz Aranda⁵

Resumen

OBJETIVO: Describir el rendimiento cognitivo y los síntomas depresivos en un grupo preliminar de adultos con sospecha de diabetes tipo 3, identificar subpruebas cognitivas vulnerables y explorar la relación entre cognición y depresión.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal y descriptivo de un proyecto mayor orientado a caracterizar el perfil cognitivo y emocional en pacientes con límites de edad de 55 y 75 años y sospecha de diabetes mellitus tipo 3. El análisis solo incluye los datos correspondientes a la evaluación basal, sin intervención alguna. Se aplicaron el NEUROPSI para la evaluación cognitiva y la escala de Hamilton (HAM-17) para síntomas depresivos. Se calcularon descriptivos, dominios cognitivos compuestos, subpruebas vulnerables (menos de 10 puntos) y correlaciones de Spearman entre cognición y síntomas depresivos.

RESULTADOS: Se estudiaron 50 adultos en relación con el desempeño cognitivo global y se encontraron en parámetros de normalidad; esto sin dejar de lado que se identificaron subpruebas vulnerables en atención compleja, codificación verbal y visual, evocación y funciones ejecutivas. Los dominios compuestos mostraron valores en de en normalidad, aunque con tendencia a la vulnerabilidad en funciones ejecutivas y de codificación. Los análisis correlacionales exploratorios no evidenciaron asociaciones significativas entre el puntaje total de la escala HAM-17 y la cognición global ni los dominios compuestos; sin embargo, la gravedad de los síntomas depresivos se asoció con el desempeño en subpruebas específicas de memoria y funciones ejecutivas.

CONCLUSIONES: Si bien la cognición global se preserva, los participantes tuvieron vulnerabilidades selectivas en procesos de atención, memoria y ejecutivos, consistentes con modelos recientes de resistencia a la insulina cerebral. Estos hallazgos preliminares subrayan la importancia de las evaluaciones neurocognitivas detalladas en individuos con características de diabetes tipo 3 y justifican la necesidad de estudios posteriores, con muestras más amplias y diseño longitudinal.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; diabetes tipo3; resistencia a la insulina; deterioro cognitivo; depresión.

Abstract

OBJECTIVE: To describe cognitive performance and depressive symptoms in a preliminary group of adults with suspected type 3 diabetes, identify vulnerable cognitive subtests, and explore the relationship between cognition and depression.

MATERIALS AND METHODS: Observational, cross-sectional, descriptive study of a larger project aimed at characterizing the cognitive and emotional profile in patients aged between 55 and 75 years with suspected type 3 diabetes mellitus. The analysis only includes data from the baseline assessment, without any intervention. The NEUROPSI was used for cognitive assessment and the Hamilton scale (HAM-17) for depressive

¹Médico internista, unidad de neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

²Psicóloga, titular de la Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

³Maestra en psicología clínica, coordinadora de Psicología Clínica, unidad de neurociencias, Hospital Ángeles Puebla, Puebla.

⁴Doctorado en neurociencias del comportamiento, coordinador del área de neurometría de la unidad de neurociencias, Hospital Ángeles Puebla, Puebla.

⁵Médico internista y geriatra, profesor de asignatura, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0000-6105-3980>
<https://orcid.org/0009-0008-7222-4210>
<https://orcid.org/0000-0003-4978-9930>

Recibido: enero 2026

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Víctor Hugo Córdova Pluma
vhcordova@huggocordova.org

Este artículo debe citarse como: Córdova-Pluma VH, Gutiérrez-Buenabad D, Morán-Nogueira P, Herrera-Cognos EO, Cruz-Aranda JE. Perfil cognitivo temprano en adultos con características compatibles con diabetes tipo 3: estudio piloto. Med Int Méx 2026; 42: e10938.

symptoms. Descriptives, composite cognitive domains, vulnerable subtests (less than 10 points), and Spearman correlations between cognition and depressive symptoms were calculated.

RESULTS: Fifty adults were studied in relation to overall cognitive performance and were found to be within normal parameters; however, vulnerable subtests were identified in complex attention, verbal and visual coding, recall, and executive functions. The composite domains showed values within the normal range, although with a tendency toward vulnerability in executive and coding functions. Exploratory correlational analyses did not reveal significant associations between the total HAM-17 scale score and global cognition or composite domains; however, the severity of depressive symptoms was associated with performance on specific memory and executive function subtests.

CONCLUSIONS: Although global cognition is preserved, participants had selective vulnerabilities in attention, memory, and executive processes, consistent with recent models of cerebral insulin resistance. These preliminary findings underscore the importance of detailed neurocognitive assessments in individuals with type 3 diabetes characteristics and justify the need for further studies with larger samples and longitudinal designs.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; Type 3 diabetes; Insulin resistance; Cognitive impairment; Depression.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales problemas de salud pública mundial, con prevalencia en continuo aumento, sobre todo en países de ingresos medios, como México. Además de sus complicaciones metabólicas, vasculares y sistémicas, la diabetes mellitus tipo 2 se asocia, consistentemente, con deterioro cognitivo, incremento en el riesgo de demencia y alteraciones neurobiológicas progresivas.^{1,2,3} Los estudios recientes muestran que el riesgo de deterioro cognitivo leve o demencia es entre 1.2 y 1.6 veces mayor en los diabéticos tipo 2, incluso después de controlar por factores cardiovasculares tradicionales.⁴

En los últimos años ha cobrado relevancia el concepto de resistencia a la insulina cerebral, entendido como la alteración en la señalización de insulina en el sistema nervioso central. Este fenómeno se ha relacionado con un metabo-

lismo disminuido de la glucosa, disfunción mitocondrial, neuroinflamación y déficit en la plasticidad sináptica, procesos que afectan de manera particular al hipocampo y la corteza prefrontal.^{5,6,7} A partir de esta evidencia, diversos autores han propuesto el término de diabetes tipo 3 para describir un estado de resistencia a la insulina en el cerebro asociado con deterioro cognitivo progresivo y cambios neuropatológicos similares a los observados en la enfermedad de Alzheimer.^{8,9,10}

Los análisis sistemáticos de neuroimagen y biomarcadores muestran alteraciones en los receptores de insulina, menor captación de la glucosa cerebral y patrones de conectividad anormales en personas con diabetes mellitus tipo 2 o con resistencia a la insulina central, incluso en etapas tempranas de la enfermedad.^{6,11,12} De manera complementaria, la evidencia histopatológica indica que la disfunción de la vía IR-IRS-PI3K y la disminución en la señalización



de la proteína que juega un papel decisivo en el crecimiento y desarrollo y en la regulación de los efectos de la hormona del crecimiento en el cuerpo (IGF-1) contribuyen a la acumulación de proteína tau y β -amiloide, así como a la disminución en la integridad sináptica.¹³

En población latinoamericana, la caracterización de la diabetes tipo 3 ha comenzado a discutirse recientemente como un modelo integrador entre metabolismo, envejecimiento cerebral y neurodegeneración. Las revisiones actuales destacan que la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central podría explicar, en parte, la alta carga de deterioro cognitivo en personas con larga evolución de diabetes mellitus tipo 2, particularmente cuando coexisten procesos inflamatorios crónicos y aumento del estrés oxidativo.^{9,14}

En el ámbito clínico son múltiples los estudios que han documentado que los dominios cognitivos más afectados en personas con diabetes mellitus tipo 2 o con resistencia a la insulina central son los de atención compleja, la velocidad de procesamiento, la memoria episódica y diversas funciones ejecutivas.^{4,15,16,17} Estas alteraciones pueden manifestarse, incluso, en ausencia de deterioro cognitivo global, lo que subraya la importancia de utilizar métodos sensibles para su detección temprana.

El NEUROPSI Atención y Memoria, desarrollado y estandarizado en población hispanohablante, permite evaluar de manera breve y efectiva diversos dominios cognitivos relevantes, incluidos la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, con normas ajustadas por edad y escolaridad.¹⁸ La escala de Hamilton para depresión (HAM-17) es ampliamente utilizada para cuantificar los síntomas depresivos en contextos clínicos y de investigación.¹⁹ La relevancia de evaluar síntomas depresivos en esta población radica en que la depresión es de alta prevalencia en personas con diabetes y se asocia con peor desempeño

cognitivo y mayor deterioro de las alteraciones neuropsicológicas.^{20,21,22}

A pesar de estas evidencias, los estudios que describan el perfil cognitivo y emocional en población mexicana, con características compatibles con diabetes tipo 3, son muy escasos. La falta de datos locales limita la comprensión de la manifestación clínica y neuropsicológica de este fenómeno metabólico en grupos con alta prevalencia de diabetes, como la población mexicana.

En este contexto, la investigación que aquí se comunica se plantea como un estudio piloto, derivado de un proyecto mayor orientado a caracterizar el deterioro cognitivo asociado con la diabetes tipo 3. El objetivo de esta fase inicial fue: describir el rendimiento cognitivo y los síntomas depresivos en un grupo preliminar de pacientes adultos con características compatibles con diabetes tipo 3, mediante la aplicación del NEUROPSI y la escala de Hamilton. Este análisis preliminar busca identificar patrones cognitivos sutiles, subpruebas vulnerables y posibles asociaciones entre cognición y estado emocional, con el fin de generar hipótesis y bases para futuras investigaciones con muestras más amplias.

Con base en lo anterior y en los pocos estudios que describan el perfil cognitivo y emocional en población mexicana con características compatibles con diabetes mellitus tipo 3, resulta necesario generar evidencia preliminar que permita identificar patrones neuropsicológicos potencialmente relacionados con este estado metabólico. En este sentido, la investigación aquí publicada se concibe como un estudio piloto que busca describir el rendimiento cognitivo y los síntomas depresivos en una muestra inicial de pacientes con sospecha de diabetes tipo 3, aplicando instrumentos neuropsicológicos estandarizados y culturalmente validados. Los objetivos específicos del estudio se describen enseguida.

Objetivos

El objetivo general de este estudio piloto fue: describir el perfil cognitivo y los síntomas depresivos en un grupo preliminar de adultos con características compatibles con diabetes mellitus tipo 3, mediante la aplicación del NEUROPSI y la escala de depresión de Hamilton. De manera específica, se buscó caracterizar el rendimiento cognitivo global y por dominios, aplicando las puntuaciones normalizadas del NEUROPSI; identificar subpruebas con rendimiento vulnerable en los dominios evaluados. Además, examinar de forma exploratoria la relación entre los síntomas depresivos y el desempeño cognitivo, tanto a nivel global como por dominios y en las subpruebas identificadas como vulnerables.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y descriptivo de un proyecto mayor orientado a caracterizar el perfil cognitivo y emocional en pacientes con sospecha de diabetes mellitus tipo 3. El análisis solo incluye los datos correspondientes a la evaluación basal, sin intervención alguna.

Criterios de inclusión: adultos con límites de edad de 55 y 75 años y con al menos tres años de escolaridad formal, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con una evolución mínima de 15 años, capaces de comprender y firmar el consentimiento informado, y que completaron íntegramente la evaluación neuropsicológica y emocional diseñada para esta fase basal del proyecto. *Criterios de exclusión:* individuos con antecedentes de enfermedades neurológicas mayores: evento vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico moderado o agudo, epilepsia o enfermedad de Parkinson, con diagnóstico previo de trastorno neurocognitivo mayor, consumo actual de sustancias psicoactivas o trastornos psiquiátricos graves no controlados. Además, los pacientes con alteraciones sensoriales significativas (visuales o auditivas) que pudieran interferir

con la adecuada aplicación de las pruebas cognitivas o con la calidad de los datos obtenidos.

Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI atención y memoria

Se utilizó el NEUROPSI atención y memoria, un conjunto de pruebas neuropsicológicas breves, estandarizadas, en población hispanohablante que evalúa: orientación, atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visuoperceptuales y lenguaje. Para este estudio se utilizaron las puntuaciones normalizadas por edad y escolaridad y los puntajes por subpruebas y dominios. Las variables de dominio se calcularon como el promedio de las subpruebas correspondientes, siguiendo las recomendaciones del instrumento.

Síntomas depresivos: escala de depresión de Hamilton (HAM-17)

Se administró la *Hamilton Depression Rating Scale* en su versión de 17 ítems, ampliamente utilizada en investigación y práctica clínica para cuantificar la gravedad de los síntomas depresivos. Para los análisis se empleó la puntuación total y su conversión a percentiles según los criterios clínicos.

Procedimiento

Los participantes se evaluaron en una sesión única, presencial, con duración aproximada de 60 a 90 minutos. La sesión fue conducida por personal adiestrado en neuropsicología clínica, siguiendo el protocolo institucional. Se registraron datos sociodemográficos básicos (edad, sexo, escolaridad, peso, talla, lateralidad) y se aplicaron el NEUROPSI y la escala de Hamilton. Posteriormente, las puntuaciones se capturaron en una base de datos y se verificó la consistencia interna de los registros.

Para el análisis del desempeño cognitivo se construyeron dominios compuestos a partir de las



subpruebas del NEUROPSI, mediante el cálculo de promedios aritméticos por área funcional. El dominio de orientación se conformó con las subpruebas de orientación en tiempo, espacio y persona. El dominio de atención incluyó dígitos progresivos, cubos progresivos, detección visual y auditiva y series sucesivas. El dominio de memoria de trabajo se integró con las tareas de dígitos regresivos y cubos regresivos. El dominio de codificación agrupó las subpruebas de curva de memoria, pares asociados con la fase de aprendizaje, memoria lógica, copia de la figura de Rey y reconocimiento de caras. El dominio de evocación incluyó la de pares asociados, la memoria lógica diferida, la evocación de la figura de Rey y el reconocimiento de caras diferido. Finalmente, el dominio de funciones ejecutivas se conformó con las subpruebas de clasificación de fluidez verbal semántica, fonológica y no verbal, función motora y las condiciones de tiempo y aciertos del Stroop. Además, se identificaron como “subpruebas vulnerables” las que en el promedio grupal se situaron por debajo de la media poblacional (puntajes normalizados menores de 10, considerando una media de 10 y una desviación estándar de 3).

Análisis estadístico

Para todas las variables sociodemográficas, cognitivas y emocionales se hicieron análisis descriptivos. Las puntuaciones del NEUROPSI se describieron mediante medias y desviaciones estándar.

Se generaron perfiles cognitivos por dominio y se identificaron las subpruebas con desempeño por debajo de la media poblacional.

La relación entre síntomas depresivos (puntuación de Hamilton) y el desempeño cognitivo global, por dominios y subpruebas vulnerables, se evaluó mediante coeficientes de correlación de Spearman debido al tamaño de muestra pequeño y a la naturaleza no paramétrica de

los datos.

Se elaboraron tablas descriptivas, gráficas de perfil cognitivo y un mapa de calor de correlaciones.

Todos los análisis se procesaron en R versión 4.4.1.

RESULTADOS

La muestra se integró con 50 participantes adultos, con edad promedio de 67.6 años (DE \pm 9.6). La escolaridad media fue de 13.0 años (DE \pm 4.0). En características antropométricas, la talla promedio fue de 158.6 cm (DE \pm 7.4) y el peso promedio de 69.7 kg (DE \pm 11.8). Respecto al sexo, la muestra estuvo compuesta mayoritariamente por mujeres (35 de 50). Todos los participantes tuvieron lateralidad diestra. Las características sociodemográficas de los participantes se encuentran en el **Cuadro 1**.

El desempeño cognitivo global, evaluado mediante la puntuación total normalizada del NEUROPSI, se ubicó en límites normativos ($m = 88.8$, DE ± 15.6), aunque con una amplitud considerable en los valores observados, lo que refleja heterogeneidad interindividual en el funcionamiento cognitivo.

Al analizar el rendimiento por dominios cognitivos, las puntuaciones promedio se situaron cercanas a la media poblacional esperada (media teórica = 10, DE \pm 3) en todos los dominios evaluados. Los valores medios se ubicaron entre 9.2

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los participantes.

Variable	Media (DE)
Edad (años)	68.89 (9.87)
Escolaridad (años)	13.84 (3.96)
Talla (cm)	158.74 (6.24)
Peso (kg)	71.54 (11.84)

y 9.8, con desviaciones estándar moderadas. El dominio de funciones ejecutivas mostró la media más baja ($m = 9.23$, $DE \pm 1.14$), mientras que los dominios de atención y memoria de trabajo tuvieron medias ligeramente superiores (**Cuadro 2**). En conjunto, estos resultados sugieren un perfil cognitivo globalmente conservado a nivel de dominios amplios.

Subpruebas con rendimiento vulnerable

A pesar del rendimiento normativo a nivel de dominios, el análisis de subpruebas específicas permitió identificar un conjunto de tareas con puntuaciones promedio consistentemente más bajas, concentradas en el rango normal-bajo. En particular, la fluidez no verbal tuvo la media más baja ($m = 6.97$, $DE \pm 2.61$), seguida de las tareas de series sucesivas, codificación de pares asociados, codificación de la figura compleja de rey y evocación de pares asociados. Estas subpruebas mostraron, además, una mayor variabilidad, lo que indica diferencias individuales relevantes en procesos de atención, ejecutivos y mnésicos finos. **Cuadro 3**

Síntomas depresivos

Los síntomas depresivos, evaluados mediante la escala de depresión de Hamilton, mostraron una puntuación promedio de 14.9 ($DE \pm 7.6$), correspondiente a un rango de síntomas leves a moderados. El percentil promedio se ubicó en

Cuadro 2. Descriptores de las puntuaciones normalizadas de NEUROPSI

Dominio	Media (DE)	Mínimo-máximo
Orientación	9.31 (1.84)	1.67-11.83
Atención	9.83 (1.52)	5.60-12.50
Memoria de trabajo	9.83 (2.17)	6.35-15.65
Codificación	9.53 (1.84)	3.20-13-14
Evocación	9.73 (1.45)	5.71-13.43
Funciones ejecutivas	9.23 (1.14)	5.71-11.00

Cuadro 3. Subpruebas cognitivas vulnerables

Subprueba	Media (DE)	Mínimo-máximo
Series sucesivas	7.29 (3.61)	1.00-17.10
Pares asociados (codificación)	7.65 (2.36)	2.30-12.00
Figura de Rey (codificación)	7.89 (4.78)	1.00-17.10
Pares asociados (evocación)	8.07 (2.44)	1.90-13-00
Reconocimiento de caras	7.95 (2.85)	2.00-14.20
Fluidez no verbal	6.97 (2.61)	1.00-13.40

Se reportan medias, desviaciones estándar y clasificación cualitativa del rendimiento.

valores intermedios, con una dispersión amplia, lo que sugiere la coexistencia en la muestra de distintos niveles de daño afectivo. **Cuadro 3**

Relación entre síntomas depresivos y desempeño cognitivo

Las correlaciones de Spearman revelaron asociaciones significativas entre el rendimiento cognitivo global y algunos dominios específicos. En particular, el puntaje total del NEUROPSI se correlacionó de manera positiva y moderada con el dominio de funciones ejecutivas ($\rho = 0.43$, $p = 0.002$) y con el dominio de codificación ($\rho = 0.31$, $p = 0.026$), lo que indica que un mejor desempeño global se asocia, principalmente, con procesos ejecutivos y de adquisición de nueva información.

El dominio de atención mostró una correlación fuerte con la subprueba de series sucesivas ($\rho = 0.68$, $p < 0.001$), lo que respalda la coherencia interna del dominio construido. Asimismo, se observaron asociaciones consistentes entre subpruebas de memoria dentro de los dominios de codificación y evocación, como la correlación entre el dominio de codificación y la codificación de la figura de Rey ($\rho = 0.74$, $p < 0.001$).

En relación con los síntomas depresivos, no se identificaron asociaciones significativas con el rendimiento cognitivo global ni con gran parte



de los dominios cognitivos. Sin embargo, se observó una correlación negativa moderada entre la puntuación de Hamilton y la subprueba de codificación de pares asociados ($\rho = -0.40$, $p = 0.004$), lo que sugiere que más síntomas depresivos podrían vincularse con un menor desempeño en procesos específicos de aprendizaje verbal.

La matriz de correlaciones entre dominios cognitivos, subgrupos vulnerables y síntomas depresivos puede consultarse en el **Cuadro 4**. El patrón global de asociaciones se representa de manera visual en el *heatmap* de correlaciones de Spearman (**Figura 1**), donde se observa un agrupamiento funcional entre los dominios cognitivos y asociaciones débiles entre los síntomas depresivos y gran parte de las variables cognitivas.

En conjunto, los resultados muestran que aunque el rendimiento cognitivo global y por dominios permanece en límites de normalidad, el análisis por subpruebas revela un patrón de vulnerabilidad en procesos cognitivos específicos, particularmente en tareas que demandan control ejecutivo, atención secuencial y codificación mnésica. Asimismo, los síntomas depresivos, si bien no se asociaron de manera robusta con el desempeño cognitivo global, sí tuvieron relaciones puntuales con subpruebas específicas de memoria verbal, lo que sugiere una interacción compleja entre afecto y cognición.

Estos hallazgos, obtenidos en una muestra preliminar, aportan evidencia de la importancia de hacer evaluaciones neuropsicológicas detalladas en etapas tempranas de la diabetes mellitus tipo 3 porque los perfiles globales pueden ocultar alteraciones sutiles, pero clínicamente relevantes. En la siguiente sección se discuten estos resultados a la luz de la bibliografía actual, sus posibles mecanismos neurobiológicos y sus implicaciones clínicas y metodológicas para estudios posteriores de mayor alcance.

DISCUSIÓN

Este estudio aporta evidencia preliminar del perfil neuropsicológico en pacientes con características compatibles con diabetes mellitus tipo 3, un constructo que ha adquirido relevancia recientemente debido al creciente cuerpo de investigaciones que vinculan la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central con deterioro cognitivo y riesgo de neurodegeneración.^{5,7} Si bien la muestra es pequeña, los hallazgos permiten identificar patrones cognitivos que podrían representar manifestaciones tempranas de afectación cerebral relacionada con procesos metabólicos.

En la muestra aquí estudiada, los puntajes compuestos por dominios derivados del NEUROPSI permanecieron en límites de normalidad, lo que sugiere un perfil cognitivo global conservado. Sin embargo, varias subpruebas vinculadas con atención compleja, codificación verbal y visual, evocación y funciones ejecutivas mostraron medias por debajo de la puntuación poblacional esperada. Este tipo de vulnerabilidad selectiva coincide con la evidencia reciente que indica que, en etapas iniciales de resistencia a la insulina central o diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, pueden observarse alteraciones discretas en atención, memoria episódica y funciones ejecutivas, incluso cuando la cognición global permanece intacta.^{23,24,25}

El patrón observado en este estudio es coherente con modelos neurobiológicos contemporáneos que describen cómo la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central afecta vías esenciales para la plasticidad sináptica y la regulación de redes fronto-hipocampales, particularmente las implicadas en la memoria episódica y el control ejecutivo. Los estudios en humanos y modelos animales han demostrado que la disfunción de la señalización insulinérgica afecta de manera preferente al hipocampo y la corteza prefrontal, estructuras fundamentales para los dominios

Cuadro 4. Matriz de correlaciones entre dominios cognitivos, subpruebas vulnerables y síntomas depresivos

Variable	NEUROPSI total	Orientación	Atención	Memoria de trabajo	Codificación	Evocación	Funciones ejecutivas	Series sucesivas	Pares asociados (codificación)	Figura de Rey (codificación)	Pares asociados (evocación)
NEUROPSI total	-										
Orientación	0.12	-									
Atención	0.32*	-0.07	-								
Memoria de trabajo	0.13	0.11	0.17	-							
Codificación	0.31*	0.16	0.08	-0.03	-						
Evocación	0.11	0.16	0.23	0.18	-0.04	-					
Funciones ejecutivas	0.43**	0.11	0.30*	0.00	0.02	-0.04	-				
Series sucesivas	0.24	0.11	0.68***	0.01	0.23	0.30*	0.02	-			
Pares asociados (codificación)	0.25	0.02	0.15	0.22	0.26	0.01	-0.01	0.08	-		
Figura de Rey (codificación)	0.10	0.14	-0.15	0.05	0.74***	-0.22	0.02	-0.10	0.04	-	
Pares asociados (evocación)	-0.10	0.25	0.23	0.33*	0.16	0.43**	-0.15	0.29*	0.16	0.06	-
Reconocimiento de caras	0.06	-0.03	-0.06	-0.16	0.08	0.34*	-0.14	-0.00	-0.02	-0.16	0.13
Fluidez no verbal	0.22	0.17	0.26	-0.09	0.15	-0.01	0.33*	0.21	0.01	0.03	0.14
Hamilton (puntuación)	0.12	0.13	0.12	0.01	0.12	0.21	0.25	0.11	-0.40*	0.22	0.12
Hamilton (percentil)	0.13	0.06	-0.12	0.01	0.03	-0.13	-0.07	-0.17	0.07	-0.01	-0.04

Correlaciones de Spearman entre puntajes compuestos de dominios cognitivos, subpruebas vulnerables y la puntuación de depresión (HAM-17). Nota. Coeficientes p de Spearman. $p < .05$, $*p < .01$, $**p < .001$. Se muestra la matriz triangular inferior.

cognitivos vulnerables aquí identificados.^{12,26} El deterioro sutil en estos dominios podría representar un marcador temprano de daño neurocognitivo asociado con diabetes tipo 3.

En relación con la síntomas depresivos, el análisis exploratorio no mostró asociaciones significativas con el rendimiento cognitivo global ni con gran parte de los dominios compuestos

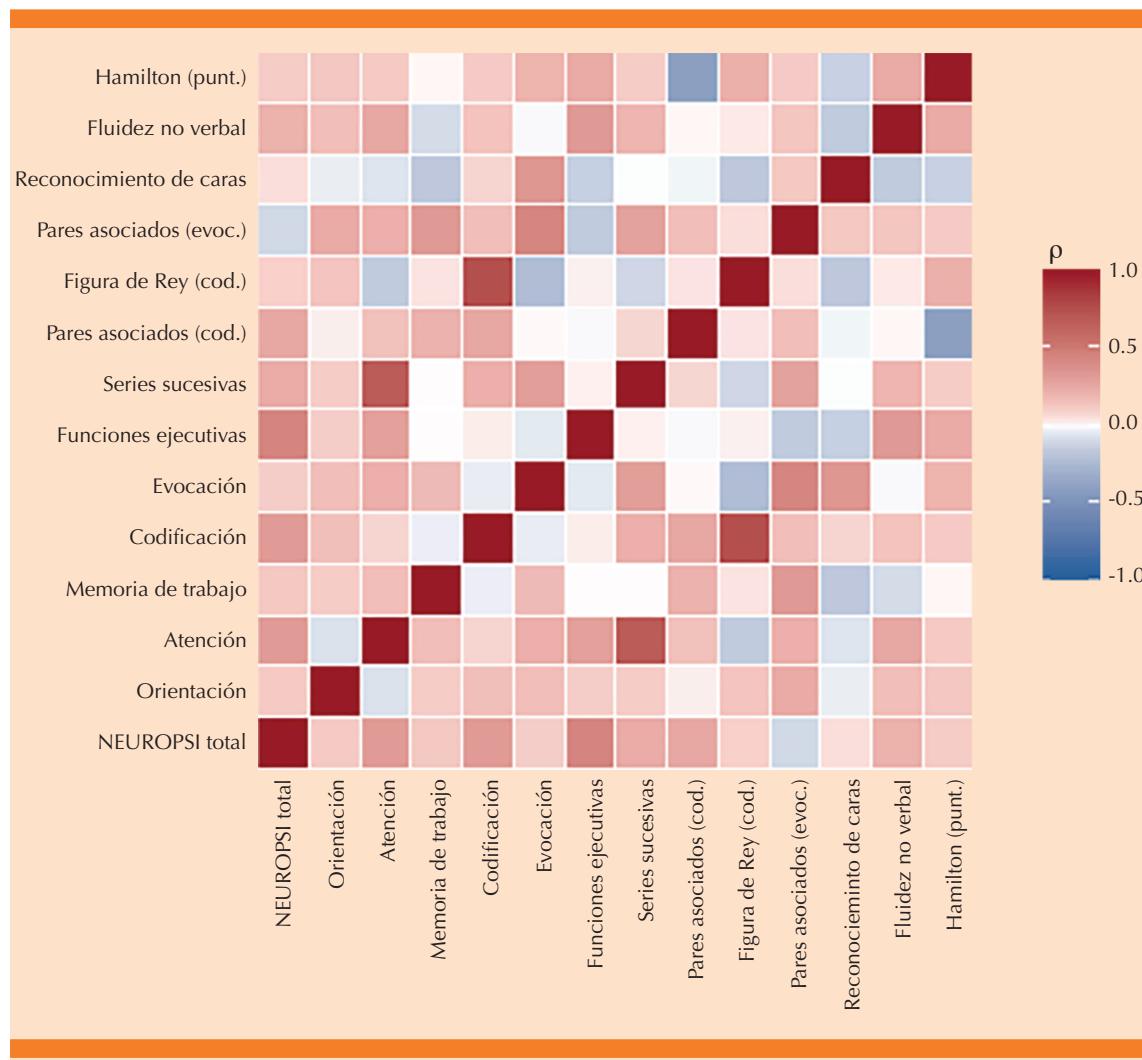


Figura 1. Matriz de correlaciones de Spearman entre dominios cognitivos, subpruebas vulnerables y síntomas depresivos.

del NEUROPSI. No obstante, se identificaron correlaciones específicas entre la gravedad de los síntomas depresivos y el desempeño en subpruebas particulares de memoria verbal, especialmente pares asociados, así como con medidas de funciones ejecutivas. Este patrón sugiere que la depresión podría ejercer un efecto modulador selectivo en procesos cognitivos específicos, más que en el funcionamiento cognitivo general, particularmente en contextos de vulnerabilidad metabólica cerebral.

Estos hallazgos son consistentes con la evidencia reciente que indica que la depresión en pacientes con diabetes o resistencia a la insulina se asocia, preferentemente, con alteraciones en la memoria episódica y el control ejecutivo, influidas por mecanismos de inflamación sistémica de bajo grado, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y alteraciones en la señalización de la insulina en circuitos fronto-límbicos.^{26,27} En estudios longitudinales se señala que la coexistencia de síntomas depresivos y alteraciones

metabólicas incrementa el riesgo de deterioro cognitivo futuro, aun cuando las manifestaciones cognitivas iniciales sean sutiles.^{28,29}

En este sentido, la ausencia global de asociaciones robustas, junto con las correlaciones puntuales en subpruebas específicas, refuerza la necesidad de asumir la depresión no solo como una comorbilidad emocional, sino como un posible factor que interactúa con mecanismos neurobiológicos compartidos en la diabetes tipo 3.

Este estudio tiene implicaciones importantes. Primero: refuerza la necesidad de evaluaciones neuropsicológicas detalladas en individuos con diabetes de larga evolución o con características compatibles con resistencia a la insulina cerebral, aun cuando el rendimiento global permanezca en parámetros normales. Segundo, sugiere que la identificación temprana de subpruebas vulnerables podría ayudar a detectar perfiles cognitivos en riesgo, antes de que se manifiesten deterioros mayores. Por último, destaca la urgencia de ampliar la investigación a la población mexicana, donde la carga de diabetes es alta y son pocas las investigaciones centradas en la diabetes tipo 3 como constructo neuro-metabólico.

Entre las limitaciones del estudio destacan: el diseño transversal, la ausencia de un grupo control y la falta de mediciones metabólicas específicas o biomarcadores de resistencia insulinérgica central. No obstante, la naturaleza exploratoria del estudio permite generar hipótesis relevantes para investigaciones posteriores.

En conjunto, los resultados sugieren que la diabetes tipo 3 podría asociarse con alteraciones cognitivas sutiles en dominios específicos, incluso antes de que se manifieste un deterioro cognitivo global. Este tipo de investigación es fundamental para replantear al cerebro como un órgano blanco en la diabetes y para desa-

rrollar estrategias de detección e intervención tempranas.

REFERENCIAS

1. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia* 2020; 63 (1): 3-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
2. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, et al. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2015; 38 (10): 1868-75. <https://doi.org/10.2337/dc15-0491>
3. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019; 55: 100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>
4. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report. *Lancet* 2020; 396 (10248): 413-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
5. Andrade LJO, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGC, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2024; 18: e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>
6. Reid G, Sargent B, Bauermeister S, Adler A, et al. A systematic review of in vivo brain insulin resistance biomarkers in humans. *Biomarkers in Neuropsychiatry* 2025; 12: 100125. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2025.100125>
7. de Galan BE. Diabetes and brain disorders, a new role for insulin? *Neurosci Biobehav Rev* 2024; 163: 105775. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105775>
8. Chapple B, Bayliss E, Woodfin S, Smith M, et al. Type 3 diabetes: linking insulin resistance to cognitive decline. *Diseases* 2025; 13 (11): 359. <https://doi.org/10.3390/diseases13110359>
9. Andrade LJO, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGC, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2024; 18: e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>
10. Andrade LJO, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGC, et al. Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2024; 18: e20230032. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0032>
11. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritzsche A, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 2016; 96 (4): 1169-209. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>
12. Rhea EM, Leclerc M, Yassine HN, Capuano AW, et al. State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Aging and Disease* 2023; 15 (4). <https://doi.org/10.14336/ad.2023.0814>



13. Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122 (4): 1316-38. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>
14. Pluma VHC, Campos VZ, Weber FLR, Jardines RC, et al. Una nueva propuesta: diabetes tipo 3, una revisión narrativa. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2025; 23 (1): 52-8. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032025000100052
15. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19 (9): 758-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
16. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública Mex*. 2023;65(supl 1):S163-S168. <https://doi.org/10.21149/14832>
17. Liao X, Chen Y, Li J, et al. Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Biomedicines* 2025; 13 (2): 473.
18. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5 (5): 413-33.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurol Neurol Psychiatry* 1960; 23 (1): 56-62.
20. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes. *J Affect Disord* 2020; 274: 397- 404.
21. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29 (2): 147-55. <https://doi.org/10.1016/j.genhospsych.2006.11.005>
22. Chow YY, Rajendran T, de Boer IH, et al. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment, and dementia in persons with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109813.
23. Kan W, et al. A review of type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment. *Front Endocrinol* 2025; 16: 1624472. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1624472>
24. Biswas R, et al. Associations of diabetes and insulin resistance with cognitive decline and dementia. *Diabetes Metab Res Rev* 2025; 41 (2): e3576. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1624472>
25. Zeidan O, Jaragh N, Tama M, et al. Insulin Resistance and Cognitive Decline: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2025; 26 (16): 8078.
26. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018; 14 (3): 168-81. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>
27. Orquera AGM. Resistencia insulínica y enfermedad de Alzheimer. *Scientific Sapiens Med J* 2025; 3 (1): 1-12.
28. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (10): 591-604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
29. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015; 72 (6): 612-19. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0082>



Componentes principales del trastorno post COVID-19: ansiedad-depresión, atención-memoria, y expresión génica

The main components of post COVID-19 disorder are anxiety, depression, attention and memory, and gene expression.

Víctor Ricardo Aguilera Sosa,¹ Gerardo Leija Alva,¹ Paulina Aguilar Lázaro,¹ Angélica Serena Alvarado García,¹ María Magdalena Valencia Gutiérrez,² César Ochoa Martínez,³ Víctor Hugo Córdova Pluma,⁴ Ramón Jesús Barrera Cruz,⁵ Eduardo Meneses Sierra⁶

Resumen

OBJETIVO: Analizar los principales componentes que permitan acortar la dimensión de variables sociodemográficas, clínicas, genéticas, psiquiátricas y neuropsicológicas de un grupo de adultos con trastorno post COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio clínico y descriptivo de componentes principales, y a conveniencia por bola de nieve. Se aplicaron los cuestionarios HADS de ansiedad-depresión, Neuropsi, clínico basado en la NANHES y se realizó la expresión génica de genes blanco.

RESULTADOS: Se estudiaron 65 pacientes en quienes, inicialmente, se identificaron las medidas de tendencia central y de dispersión (IC95%) de los factores analizados: ansiedad 8.33 ± 5.04 , depresión 5.18 ± 4.03 , memoria 97.76 ± 17.30 , atención y memoria 107.21 ± 31.45 , días enfermo 17.55 ± 18.05 , dosis de vacuna 2.73 ± 0.91 , IMC 25.75 ± 4.26 , peso 70.30 ± 14.76 kg, tensión arterial sistólica 115.24 ± 17.10 mmHg, tensión arterial diastólica 73.70 ± 11.80 mmHg, IL-4: 0.30 ± 0.24 , IL-1b: 0.21 ± 0.27 , SOCS3: 0.41 ± 0.31 ; ILF13: 0.28 ± 0.24 ; IFNL4: 0.24 ± 0.21 , saturación de oxígeno: 95.17 ± 1.59 , días enfermo: 17.80 ± 17.65 .

CONCLUSIÓN: La evidencia sugiere que las secuelas neuropsiquiátricas observadas luego de la infección por COVID-19: ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas tienen un origen multifactorial que hace partícipe a la desregulación inmunológica, inflamación sistémica, alteración de neurotransmisores y factores genéticos específicos.

PALABRAS CLAVE: Componentes principales; post COVID-19; factores clínicos; factores neuropsicológicos; factores genéticos.

Abstract

OBJECTIVE: This study aimed to examine the principal components contributing to the reduction of sociodemographic, clinical, genetic, psychiatric, and neuropsychological variables in a cohort of adults diagnosed with post-COVID syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A clinical, descriptive principal components analysis was conducted utilizing a snowball convenience sampling strategy. Participants completed the HADS anxiety and depression questionnaires, the Neuropsi, and a clinical questionnaire adapted from NANHES; targeted gene expression was also evaluated.

RESULTS: A total of sixty-five patients were analyzed. The initial measures of central tendency and dispersion (95% CI) for the assessed variables were as follows: anxiety (8.33 ± 5.04), depression (5.18 ± 4.03), memory (97.76 ± 17.30), attention and memory (107.21 ± 31.45), days sick (17.55 ± 18.05), vaccine dose (2.73 ± 0.91), BMI (25.75 ± 4.26), weight (70.30 ± 14.76 kg), systolic blood pressure (115.24 ± 17.10 mmHg), diastolic blood pressure (73.70 ± 11.80 mmHg), IL-4: 0.30 ± 0.24 , IL-1b: 0.21 ± 0.27 , SOCS3: 0.41 ± 0.31 ; ILF13: 0.28 ± 0.24 ; IFNL4: 0.24 ± 0.21 , oxygen saturation: 95.17 ± 1.59 , days sick: 17.80 ± 17.65 .

¹ Doctor en ciencias en investigación en medicina, SNI Nivel I 2025-2029, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

² Maestra en ciencias de la salud, Hospital General de Zona 83, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Michoacán.

³ Médico internista y endocrinólogo, doctorado en Medicina, Clinical Research Center at Western U Medical Center, Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA.

⁴ Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

⁵ Médico internista, Universidad Anáhuac-Mayab, Mérida, Yucatán.

⁶ Médico internista, especialista en medicina crítica y anestesiología, jefe de servicio de medicina interna, Hospital General del ISSSTE, Saltillo, Coahuila de Zaragoza.

Recibido: enero 2026

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Víctor Hugo Córdova Pluma
vhcordova@huggocordova.org

Este artículo debe citarse como:
Aguilera-Sosa VR, Leija-Alva G, Aguilar-Lázaro P, Alvarado-García AS, Valencia-Gutiérrez MM, Ochoa-Martínez C, Córdova-Pluma VH, Barrera-Cruz RJ, Meneses-Sierra E. Componentes principales del trastorno post COVID-19: ansiedad-depresión, atención-memoria, y expresión génica. Med Int Méx; 2026; 42: e10993.

\pm 4.26), weight (70.30 ± 14.76 kg), systolic blood pressure (115.24 ± 17.10 mmHg), diastolic blood pressure (73.70 ± 11.80 mmHg), IL-4 (0.30 ± 0.24), IL-1 β (0.21 ± 0.27), SOCS3 (0.41 ± 0.31), IL-13 (0.28 ± 0.24), IFNL4 (0.24 ± 0.21), oxygen saturation (95.17 ± 1.59), and days ill (17.80 ± 17.65).

CONCLUSION: The findings indicate that neuropsychiatric sequelae following SARS-CoV-2 infection—including anxiety, depression, and cognitive impairment—are of multifactorial origin, implicating immune dysregulation, systemic inflammation, neurotransmitter alterations, and specific genetic factors.

KEYWORDS: Principal components; Post COVID-19; Clinical factors; Neuropsychological factors; Genetic factors.

ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la mayoría de quienes padecieron la COVID-19 recuperó la salud, aunque algunos aún reportaron síntomas semanas y meses posteriores a la infección, con fluctuaciones de agudización en el tiempo pero remisión al fin; en otros se estableció el cuadro como una constante.^{1,2} Esta situación se denomina trastorno post COVID-19, caracterizado por persistencia de signos y síntomas que surgen durante o después de haber padecido la COVID-19, y que permanecen durante tres meses o más.³

Cualquier persona que se haya contagiado con el SARS-CoV-2 está en riesgo de padecerla nuevamente; sin embargo, hay factores que influyen en los síntomas: susceptibilidad genética, edad, vía de infección, producción de células y proteínas antiinflamatorias, índice de masa corporal, comorbilidades y las infecciones concurrentes, entre otras.^{4,5} Oronsky y colaboradores usan la analogía del trastorno post COVID como el síndrome post sepsis, cuyo mecanismo fisiopatológico se inicia con la infección, seguido de una respuesta antiinflamatoria compensatoria

que lleva a un estado de inmunosupresión postinfecciosa.⁶ Los estudios reportan una variedad de síntomas crónicos durante semanas o meses luego de la infección, con mayor frecuencia de índole neurológica, cognitiva o psiquiátrica.⁷

Los síntomas neurológicos de fatiga, deterioro cognitivo y niebla mental son los más reportados, todos con ocurrencia superior a 12 semanas posteriores al diagnóstico.^{8,9} Tudoran y su grupo explican que existe un peor pronóstico neurológico del COVID-19 en personas con obesidad y síndrome metabólico, con retardo en la recuperación y mayor probabilidad de trastorno post COVID-19.¹⁰ Sudre y coautores analizaron los síntomas de forma prospectiva en 4182 pacientes con trastorno post COVID-19 y encontraron que el 13.3% padecía síntomas con duración más o menos mayor a 28 días, 4.5% más de 8 semanas y un 2.3% más de 12 semanas. Los síntomas reportados de mayor prevalencia fueron: fatiga, cefalea, disnea y anosmia, con correlato con mayor edad, IMC elevado, y en mujeres.¹¹ En relación con las vacunas, los datos arrojan un riesgo de 29% menor de post COVID-19, comparado con los no vacunados, pues aumentan la barrera protectora con más de una dosis, y



menores síntomas cognitivos, de mialgia y de trastornos del sueño.¹²

Genes

La persistencia viral de COVID-19 suele asociarse con desregulación inmunitaria, inflamación crónica y sobreproducción de la tríada interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α).¹³ Se ha propuesto un papel para los interferones de tipo I en fases tempranas de la enfermedad y los graves resultados clínicos que se producen en los pacientes. La señalización por interferón de tipo II y NF- κ B (particularmente asociada con el TNF) parecen ser las vías de señalización más diferencialmente enriquecidas.^{14,15} La inflamación crónica puede provocar daño a los tejidos y contribuir a la persistencia de síntomas de fatiga y dolor muscular.¹⁶

Las moléculas asociadas con la neuroinflamación son las interleucinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-3, SOCS3 y TGF alfa.^{17,18,19} En el periodo posagudo, los marcadores inflamatorios, como la IL-6, el factor de necrosis tumoral α y la proteína inducida por interferón (IFN)- γ (IP)-10 se asocian con síntomas continuos. En seguimiento a más de 90 días de la IL-6, esta permaneció elevada (1.38; IC95%: 1.07-1.77), el INF- γ fue menor 0.70 (IC95%: 0.55-0.91). En estados de enfermedad inflamatoria, relacionada con la inflamación tisular sistémica, la desregulación de IL-6 y TNF- α es potencialmente mortal.^{20,21,22} Otras moléculas coligadas son: aumento de la expresión del miARN-21 (4.50 ± 1.03) en comparación con pacientes sin síndrome post COVID-9 (12.60 ± 3.52); $p < 0.0001$, así como aumento en las concentraciones del transcripto del gen regulador de TGF- β (0.56 ± 0.27 comparado con 1.83 ± 0.98).²³

En el papel que desempeñan las proteínas supresoras de la señalización de citocinas en la regulación inmunitaria se ha descubierto su

asociación con el herpes simple, hepatitis B, hepatitis C, Zika, virus sincitial respiratorio, Ébola, virus de la gripe A y con el SARS-CoV-2. El secuestro, y posterior aumento de la regulación de las proteínas de SOCS posterior a la infección viral, suprime las actividades de señalización JAK-STAT asociadas con menor respuesta antiviral del huésped y con mayor replicación viral.^{23,24} Se han estudiado ampliamente dos miembros de la familia de proteínas SOCS, SOCS1 y SOCS3 y sus funciones en la vía de señalización JAK-STAT, que se definen como atenuantes de la señalización del interferón en caso de infección.

La regulación al alza de la proteína SOCS por el SARS-CoV-2, durante las primeras fases de la infección, implica similitud con el SARS-CoV-2, por su organización genómica estrechamente relacionada.²³

Las alteraciones en el funcionamiento del sistema inmunológico se están considerando posibles factores desencadenantes de los síntomas del trastorno de COVID-19 persistente. Claro está que aún hace falta información útil para entender las relaciones de estos cambios en las proteínas del sistema inmunológico y los síntomas descritos. Por ello, el objetivo de la investigación fue: analizar los principales componentes que permitan acortar la dimensión de las variables sociodemográficas, clínicas, génicas, psiquiátricas y neuropsicológicas de un grupo de adultos con trastorno post-COVID.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio clínico, transversal y analítico de los principales componentes de las variables sociodemográficas, clínicas, génicas, psiquiátricas y neuropsiquiátricas de adultos con trastorno post COVID. *Criterios de inclusión:* pacientes de uno y otro sexo entre 18 y 60 años, con diagnóstico de COVID-19 confirmado con prueba diagnóstica positiva, rápida o PCR, que leyeron y firmaron el consentimiento informado y que

respondieron todas las pruebas y análisis. *Criterios de exclusión*: usuarios que no terminaron el proceso. *Criterios de eliminación*: pacientes que durante el proceso tuvieron signos de enfermedad respiratoria.

Se aplicaron los cuestionarios HADS de ansiedad y depresión, el Neuropsi de atención y memoria, la Guía rápida de COVID-19: gestión de los efectos a largo plazo de la COVID-19 y se realizó la expresión génica de los genes, 5HT, IL4, IL-1b, SOCS3, ILF13 e IFNL4.

Propiedades psicométricas

- *Escala de Ansiedad y Estrés Hospitalario (HADS) de Zigmond y Snaith*: mide la ansiedad y la depresión, diseñada en escala Likert, con puntuaciones del 0 al 3; $\alpha = 0.91$ para los 14 reactivos, $\alpha = 0.81$ para los siete reactivos de depresión, y $\alpha = 0.87$ para los siete reactivos de ansiedad.²⁵
- *Test de evaluación neuropsicológica Neuropsi*: mide funciones cognitivas; tiempo de aplicación de 10 minutos. Sus resultados son cualitativos y cuantitativos. Puntuaciones 1 correctas y 0 incorrectas; puntuación total de 130.²⁶ El resultado va de normal, leve, moderado a grave; confiabilidad del 0.89 al 095.

Los resultados del análisis se muestran en componentes principales y, con base en la Declaración de la Iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*), las directrices para la comunicación de estudios observacionales.²⁷

La convocatoria se llevó a cabo en la Unidad Lázaro Cárdenas del Instituto Politécnico Nacional, Hospital Rubén Leñero, Hospital de la Mujer, y clínicas de la Secretaría de Salud en Santo Tomás, y en redes sociales. El proceso de evaluación se efectuó en el Centro Interdisciplinario de

Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás del Instituto Politécnico Nacional.

En la segunda sesión se aplicó el cuestionario sociodemográfico, de antecedentes personales patológicos, cuadro clínico de COVID-19 posterior al diagnóstico y, consecutivamente, se tomó una muestra sanguínea. La definición del síndrome post COVID-19 o COVID-19 largo se tomó de la OMS que apunta: “afección posterior a la COVID-19 en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, tres meses posterior al COVID-19, con síntomas de al menos dos meses y sin relación con otro diagnóstico, o de síntomas de nueva aparición luego de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19”.^{3,4}

Extracción de ARNm

Se efectuó con la técnica de TRIzol® Reagent, mezcla de fenoles; para síntesis de ADNc se utilizó el equipo de síntesis “SensiFAST cDNA Synthesis Kit/Bioline”, 4 μ L de ARN total para cada muestra. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) se determinó con el Taqman Master Cyber Green y el termociclador Techne Prime Pro-48 Real-Time qPCR, mezcla de reacción tipo TaqMan (SensiFAST Probe No-ROX kit/Bioline). Las secuencias de oligos de los cebadores (sentido y antisentido) se diseñaron con el programa Probe Finder versión 2.45 (<http://www.universalprobelibrary.com>). Las muestras se normalizaron con el control endógeno 18s.

Análisis estadístico

El cálculo de tamaño de muestra se hizo con la fórmula de diferencia de proporciones en el programa Open Epi con los datos reportados: prevalencia del 66% de síndrome post COVID-19, con una muestra de 65 pacientes para un IC95% y potencia del 80%.²⁸ Para la fase descriptiva de variables cualitativas (sexo,

comorbilidades y características del cuadro clínico) se obtuvieron las frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas, por su distribución libre de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov: edad, peso, IMC, saturación de oxígeno, presión arterial y expresión génica se expresan en medias y desviaciones estándar. Para la búsqueda de reducción de las variables se hizo un análisis de los principales componentes, con el fin de explicar correlaciones en términos de agrupación de factores ocultos. Se utilizaron los programas: Python 3.12.3, Pro Study Software Techne, y OpenEpi versión 3.01.

RESULTADOS

Se estudiaron 65 pacientes en quienes, inicialmente, se identificaron las medidas de tendencia central y de dispersión (IC95%) de los factores analizados: ansiedad 8.33 ± 5.04 , depresión 5.18 ± 4.03 , memoria 97.76 ± 17.30 , atención y memoria 107.21 ± 31.45 , días enfermo 17.55 ± 18.05 , dosis de vacuna 2.73 ± 0.91 , IMC 25.75 ± 4.26 , peso 70.30 ± 14.76 kg, tensión arterial sistólica 115.24 ± 17.10 mmHg, tensión arterial diastólica 73.70 ± 11.80 mmHg, IL-4: 0.30 ± 0.24 , IL-1b: 0.21 ± 0.27 , SOCS3: 0.41 ± 0.31 ; ILF13: 0.28 ± 0.24 ; IFNL4: 0.24 ± 0.21 , saturación de oxígeno: 95.17 ± 1.59 , días enfermo: 17.80 ± 17.65 .

Análisis de los principales componentes

En la prueba de adecuación del muestreo de Kaiser-Meyer-Olkin se obtuvo 0.52, en la prueba de esfericidad de Bartlett $p = 0.0001$, $df = 78$, y $\chi^2 = 220.89$. Al hacer la extracción de las variables, la memoria obtuvo 0.86, atención y memoria 0.85, ansiedad 0.87, depresión 0.87, 5HT 0.74; el gen IL-4: 0.78, el gen IL-1b: 0.72, el gen SOCS3: 0.68; ILF13: 0.68; IFNL4: 0.55, dosis de vacuna: 0.79; IMC: 0.92, y la edad: 0.72. Se eligieron los componentes con una varianza mayor de 1, por lo que se ubicaron

seis componentes, que explican el 77.54%.

Cuadro 1

En la **Figura 1** se representa la correspondencia interna entre los factores de cada componente: depresión, ansiedad, 5HT, IL4, ILF13, IFNL4, dosis de vacuna, IL-1b, SOCS3, IFNL4, y la edad y se correlacionan con otros componentes. Se eliminaron los factores con puntaje menor a 0.29, por lo que la matriz quedó como se muestra en el **Cuadro 2**.

En el factor 1 se destaca la agrupación de ansiedad y depresión con peso factorial del 0.92 y 0.91, respectivamente. La citocina IL-1b con 0.29, que también se ubica en otros tres factores. En relación con el factor 2 destacan: la agrupación de IL-4 con el mayor peso con 0.87, IL13, IFNL4, y SOCS3, con pesos que van de 0.65 a 0.51 y con el menor peso IL-1b con .39. El tercer factor agrupa procesos cognitivos de: memoria y memoria-atención con 0.90 y 0.92, y con el SOCS3 0.31. El cuarto factor agrupa a la dosis de vacuna con peso con 0.87, y el SOCS3, ILFNL4 e IL-1b, con pesos desde -0.30 a 0.49. En el factor 5 el 5HT con peso factorial 0.81, el SOCS3 0.39, y -0.61 el IL-1b. Por último, el sexto factor, con el IMC, peso = 0.96 y la edad con 0.34

Las reglas del análisis factorial describen que las variables que se repiten en varios factores deben eliminarse para que los elementos queden agrupados como se apunta en el **Cuadro 3**. La **Figura 2**, en tercera dimensión para los tres componentes principales del trastorno post COVID-19 explica la varianza = 51.3%.

En la **Figura 2** los genes IFNL4, IL1b se asocian con el ILF13, en menor cercanía con los genes SOCS3 e IL4. Estos, a su vez, en la atención y memoria. La dosis de vacuna con el IMC, y la edad, y la ansiedad y la depresión. El mayor nivel de correlación de las variables en el espacio, en los tres factores principales.

Cuadro 1. Total de varianza explicada

Componentes	Valores propios iniciales			Suma de extracción de cargas al cuadrado			Rotación de suma de cuadrados		
	Total	% Varianza	Acumulado %	Total	% Varianzaa	Acumulado %	Total	% Varianzaa	Acumulado %
1	2.48	19.07	19.07	2.48	19.07	19.07	2.00	15.35	15.35
2	2.33	17.94	37.02	2.33	17.94	37.02	1.97	15.15	30.50
3	1.86	14.29	51.30	1.86	14.29	51.30	1.95	14.96	45.46
4	1.30	10.00	61.31	1.30	10.00	61.31	1.72	13.22	58.68
5	1.00	8.47	69.78	1.10	8.47	69.78	1.34	10.27	68.95
6	1.01	7.76	77.54	1.01	7.76	77.54	1.12	8.59	77.54

Nota: Se eliminaron los factores 7 a 12 por obtener valores totales menores de 0.10.

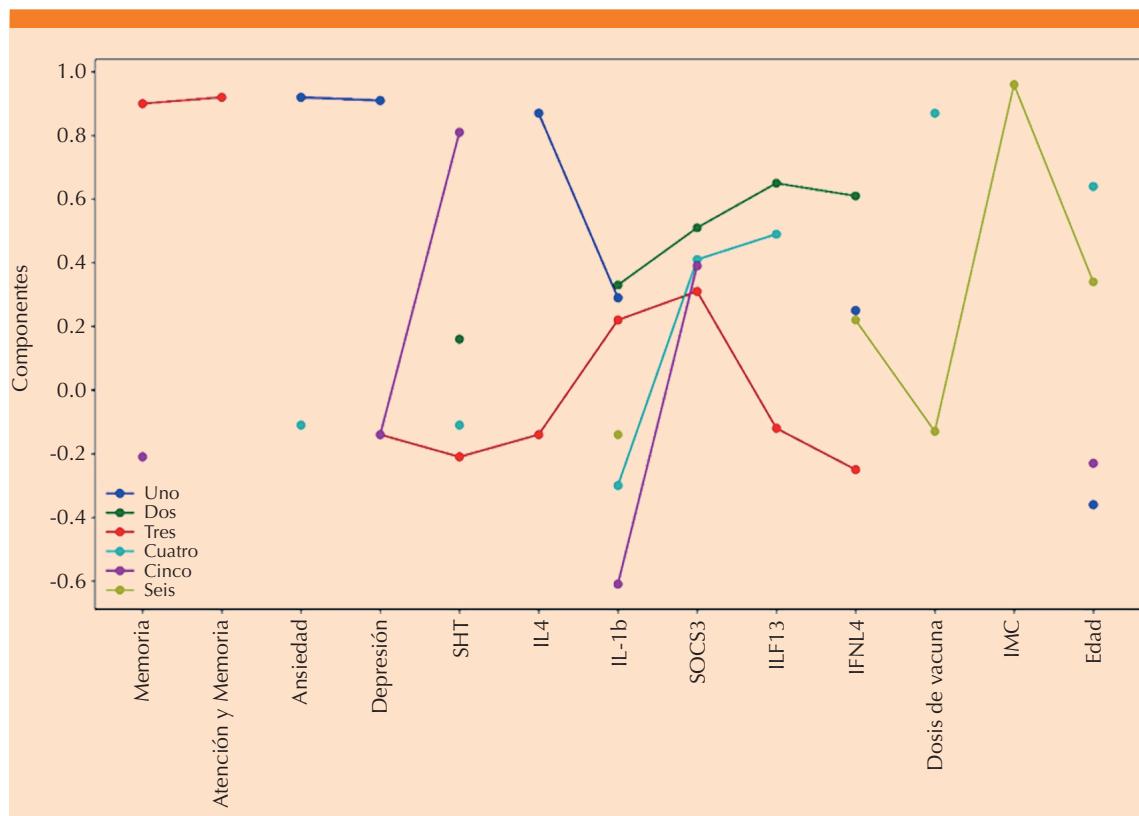


Figura 1. Ubicación de los componentes por factor. El análisis para la extracción fue por el método de componentes principales y la rotación por el método Varimax con normalización de los datos de Kaiser.

Cuadro 2. Matriz de componentes rotados con pesos factoriales superiores a.²⁹

Factores	Componentes					
	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis
Memoria				0.90		
Atención y memoria				0.92		
Ansiedad			0.92			
Depresión		0.91				
5HT					0.81	
IL4		0.87				
IL-1b	0.29	0.33		-0.30	-0.61	
SOCS3		0.51	0.31	0.41	0.39	
ILF13		0.65		0.49		
IFNL4		0.61				
Dosis de vacuna				0.87		
IMC					0.96	
Edad	-0.36			0.64		0.34

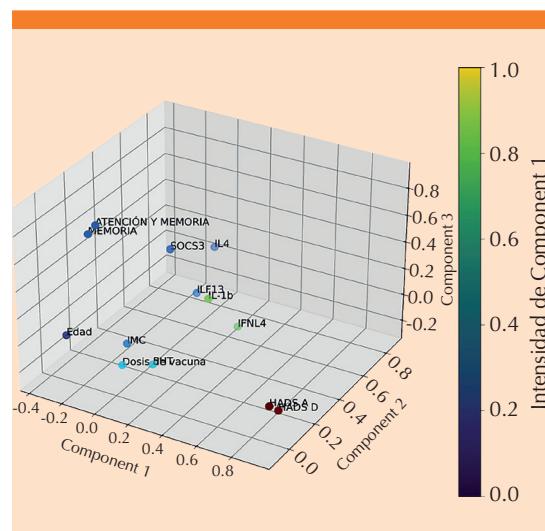


Figura 2. Componentes rotados de los tres factores principales. Nota: el mayor nivel de correlación de las variables en el espacio, en los tres factores principales.

DISCUSIÓN

El componente 1 está constituido por ansiedad-depresión, elevación de la IL-1 β , como lo confirman Jones y colaboradores, quienes en modelos con ratones encontraron que al inducir estrés agudo aumentaba el tiempo en la inmunoreactividad de la IL-1 β y la expresión de ARNm dentro del giro dentado del hipocampo dorsal. Al administrar morfina sistémica disminuye la expresión de IL-1 β en el hipocampo, inducida por el estresor agudo.²⁹ Durante la pandemia Mazza reportó que la prevalencia de ansiedad y depresión en supervivientes de cuadros agudos de COVID19 fue del 31 al 42%.³⁰ Por su parte, Ye comunicó la desregulación sistémica de las citocinas IL-1 β , IL-6, IFN- γ , CXCL10, y CCL2 durante y después de la infección.³¹ Huang encontró que a mayor desregulación de citocinas

Cuadro 3. Matriz de componentes rotados con eliminación de variables repetidas

Factores	Componentes					
	Uno Emociones	Dos Sistema Inmune	Tres Procesos neuropsicológicos	Cuatro Vacuna y edad	Cinco Neurotransmisores y sistema inmune	Seis Índice de masa corporal
Memoria			0.90			
Atención y Memoria			0.92			
Ansiedad	0.92					
Depresión	0.91					
5HT				0.81		
IL4	0.87					
IL-1b					-0.61	
SOCS3	0.51					
ILF13	0.65					
IFNL4	0.61					
Dosis de vacuna			0.87			
IMC					0.96	
Edad				0.64		

peor pronóstico de pacientes con COVID19. Esto pudiera significar que quizás tuvieron una elevación de la IL-1 β como respuesta inflamatoria sistémica por la infección y, de manera secundaria, una desregulación asociada con el estrés debido a los cuadros agudos o mortales de la infección por COVID-19.³² Se carece de reportes que correlacionen la ansiedad y la depresión con la desregulación del IFNL4, aunque sí se ha comunicado su desregulación en pacientes con infecciones virales, como virus de la hepatitis C o el VIH.^{33,34}

El componente 2 describe la desregulación de todos los genes, lo que concuerda con lo descrito por Low en su metanálisis donde las citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α intervienen en procesos cognitivos complejos a través de la neuromodulación, los sistemas de segundos mensajeros en las neuronas, la neurogénesis y la plasticidad sináptica.²⁴ Por ello, su desregulación puede influir en la síntesis, secreción y recaptación de muchos neurotransmisores

centrales: noradrenalina, dopamina, glutamato, serotonina, GABA y la acetilcolina, así como en la expresión de varios neuropéptidos en distintas áreas cerebrales que explican trastornos de depresión, ansiedad y lentitud mental o “niebla cerebral”.³⁵ A pesar de ello poco se ha descrito acerca de SOCS3 e IFNL4 como moduladores del sistema inmunológico y su participación en la depresión, ansiedad, trastornos de la memoria, atención, y niebla mental.

Los componentes 3, 4 y 5 están enlazados y muestran una correlación entre alteraciones de la memoria, ansiedad y depresión asociadas con desregulación de 5HT, IFNL4 y SOCS3. Arbula reportó que el 61% de los pacientes analizados tuvieron alteraciones en la memoria y en el ámbito emocional, lo que indica una compleja interacción entre factores genéticos, cognitivos y emocionales.³⁶ Wong describió la asociación entre el síndrome post COVID-19 y la disminución de la serotonina, provocada por la tormenta de citocinas donde el INF- γ disminuye la serotonina



mediante tres mecanismos: disminución de la absorción intestinal de triptófano; la hiperactivación plaquetaria y la trombocitopenia, que afectan el almacenamiento de serotonina y el aumento del recambio de serotonina mediado por la mono amino oxidasa.³⁷ La disminución de serotonina periférica, a su vez, impide la actividad del nervio vago y, por lo tanto, deteriora las respuestas del hipocampo y la memoria.

Estos hallazgos aportan una posible explicación de los síntomas neurocognitivos asociados con la persistencia viral en el COVID largo. En relación con el SOCS3 y al INF4, conocidos como moduladores de la respuesta inflamatoria secundaria a infecciones virales, cuando se alteran con un incremento en la activación del INF- I, INF-II o INFIII o en el sistema JAK-STAT aumenta aún más el ciclo en la disminución de serotonina y otros neurotransmisores. Esto explica las alteraciones en la memoria, la ansiedad y la depresión. En el componente 6 se conjuntan el IMC, la edad y las dosis de vacuna. Es importante asociarlos con la obesidad y su relación con el COVID-19, que al ser la primera una enfermedad crónica, caracterizada por hipertrofia e hiperplasia excesivas del tejido adiposo, que genera un estado inflamatorio crónico, una respuesta inmunitaria disfuncional y retardada³⁸ que, cuando se combina con la COVID-19, incrementa la mortalidad, asociada con la edad avanzada y las comorbilidades relacionadas de diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica³⁹ que, a su vez, incrementan el riesgo de requerir oxígeno suplementario o intubación orotraqueal hasta en un 65.6% y hasta 2.7% la mortalidad.^{41,42} Esto puede explicar la persistencia en IL-1 β y los trastornos de ansiedad, depresión y alteraciones en la memoria. En el estudio que aquí se reporta todos los pacientes tenían, mínimo, dos dosis de las distintas vacunas. En México, a mayor cantidad de dosis menos casos de ansiedad, depresión y alteraciones en la memoria. Esto concuerda con el estudio de cohorte de Català,

quién reporta que la vacunación es un factor protector de COVID-19 largo con una razón de momios de 0.54 (IC95%: 0.44-0.67).⁴²

Los posibles mecanismos etiológicos de las secuelas neuropsiquiátricas de la infección tienen una base multifactorial y sinérgica. Por un lado, los efectos directos de la infección viral en el sistema nervioso central, las alteraciones fisiológicas a los neurotransmisores, la respuesta inflamatoria y la reacción del sistema inmunitario; por el otro, la repercusión psicológica de una nueva enfermedad potencialmente mortal y el estigma clínico-social podrían estar implicados en el proceso etiológico.

Criterios éticos

El protocolo de este estudio fue analizado y aprobado por el Comité de ética en investigación del Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Santo Tomás, con número de registro: CONBIOÉTICA-09-CEI-019-20170731.

CONCLUSIÓN

La evidencia sugiere que las secuelas neuropsiquiátricas observadas luego de la infección por COVID-19, como la ansiedad, la depresión y las alteraciones cognitivas, tienen un origen multifactorial que hace partícipe a la desregulación inmunológica y a la inflamación sistémica, como la alteración de neurotransmisores y factores genéticos específicos. Además, afecciones como la obesidad, la edad avanzada y las comorbilidades incrementan el riesgo y la gravedad de estas complicaciones. La vacunación, por su parte, es un factor protector relevante que disminuye la incidencia de síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos en los supervivientes de la COVID-19. Por tanto, la comprensión integral de estos mecanismos es fundamental para diagnosticar, tratar y prevenir las secuelas, a largo plazo, asociadas con la infección.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19. Who. int. [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
2. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, march–June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69 (30): 993-98. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
3. Organización Mundial de la Salud. Post COVID-19 condition (Long COVID). Who.int. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
4. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19). Paho.org. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. bioRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
6. Oronskey B, Larson C, Hammond TC, Oronskey A, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). Clin Rev Allergy Immunol 2023; 64 (1): 66-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
7. Salinas Velastegui VG, Ortiz Martínez JA, Sisalema Bonito KE, Zambrano Moncayo KM. Síndrome post COVID, revisión de la literatura. Mediciones UTA 2023; 7 (4). <http://dx.doi.org/10.31243/mdc.uta.v7i4.2229.2023>
8. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. Mult Scler Relat Disord 2021; 55 (103268): 103268. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268>
9. Ceban F, Ling S, Lui L, Lee MW, et al. Fatigue and cognitive impairment in post COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Brain, Behavior, and Immunity 2022; 101: 93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
10. Tudoran C, Tudoran M, Cut TG, Lazureanu VE, et al. The impact of metabolic syndrome and obesity on the evolution of diastolic dysfunction in apparently healthy patients suffering from post-COVID-19 syndrome. Biomedicines 2022; (7): 1519. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071519>
11. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med 2021; 27 (4): 626-31. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
12. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 vaccines on reducing the risk of long COVID in the real world: A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health 2022; 19 (19): 12422. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph191912422>
13. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, et al. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). Elife 2023; 12. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.86014>
14. Talla A, Vasaikar SV, Szeto GL, Lemos MP, et al. Persistent serum protein signatures define an inflammatory subcategory of long COVID. Nat Commun 2023; 14 (1): 3417. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-38682-4>
15. Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. EBioMedicine 2023; 91 (104552): 104552. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104552>
16. Kopplin N, Garcia A, Reczek A, Wilkinson K, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 and longitudinal antibody levels in a community-based cohort. PloS One 2023; 18 (9): e0291259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291259>
17. Chou SH-Y, Beghi E, Helbok R, Moro E, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. JAMA Netw Open 2021; 4 (5): e2112131. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
18. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurol Scand 2020; 142 (1): 14-22. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13266>
19. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med 2020; 26 (10): 1636-43. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
20. Peluso MJ, Sans HM, Forman CA, Nylander AN, et al. Plasma markers of neurologic injury and inflammation in people with self-reported neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022; 9 (5): e200003. <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000200003>
21. Cho A, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Wang Z, et al. Anti-SARS-CoV-2 receptor-binding domain antibody evolution after mRNA vaccination. Nature 2021; 600 (7889): 517-22. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-04060-7>
22. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. Cardiovasc Diabetol 2021; 20 (1): 172. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>
23. Ali M, Abdullah F, Naveed A, Ahmed SM, et al. Role of circulatory miRNA-21 and associated signaling pathways in the pathogenesis of pulmonary fibrosis among individuals recovered after COVID-19 infection. Human Gene 2022; 34 (201093): 201093. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201093>
24. Low ZY, Wen Yip AJ, Chow VTK, Lal SK. The suppressor of cytokine signalling family of proteins and their potential impact on COVID-19 disease progression. Rev Med Virol 2022; 32 (3): e2300. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2300>



25. Barriguete Meléndez JA, Pérez Bustinzar AR, Vega Morales RI de la, Barriguete Chávez-Peón P, et al. Validación de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión en población mexicana con trastorno de la conducta alimentaria. *Rev Mex Trastor Aliment* 2017; 8 (2): 123-30. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-15232017000200123&lng=es&tlng=es.
26. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M. Evaluación del funcionamiento cognoscitivo. Neuropsi: Evaluación Neuropsicológica Breve en Español México. ed. México: El Manual Moderno 2019; 100-117.
27. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit* 2008; 22 (2): 144-50. <http://dx.doi.org/10.1157/13119325>
28. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, Beaufils E, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *CMI* 2021; 27 (2): 258-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
29. Jones ME, Lebonville CL, Barrus D, Lysle DT. The role of brain interleukin-1 in stress-enhanced fear learning. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40 (5): 1289-96. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.317>
30. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 594-600. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
31. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020; 80 (6): 607-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
33. Aka PV, Kuniholm MH, Pfeiffer RM, Wang AS, et al. Association of the IFNL4-ΔG allele with impaired spontaneous clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2014; 209 (3): 350-54. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit433>
34. Franco S, Aparicio E, Parera M, Clotet B, et al. IFNL4 ss469415590 variant is a better predictor than rs12979860 of pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy failure in hepatitis C virus/HIV-1 coinfected patients. *AIDS* 2014; 28 (1): 133-6. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000052>
35. Low RN, Low RJ, Akrami A. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1011936>
36. Arbula S, Pisanu E, Bellavita G, Menichelli A, et al. Insights into attention and memory difficulties in post-COVID syndrome using standardized neuropsychological tests and experimental cognitive tasks. *Sci Rep* 2024; 14 (1): 4405. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-54613-9>
37. Wong AC, Devason AS, Umana IC, Cox TO, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell* 2023; 186 (22): 4851-67.e20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>
38. Landecho MF, Marin-Oto M, Recalde-Zamacona B, Bilbao I, et al. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – Covid-19 as a case study. *Eur J Intern Med* 2021; 91: 3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.031>
39. Gammone MA, D’Orazio N. COVID-19 and obesity: Overlapping of two pandemics. *Obes Facts* 2021; 14 (6): 579-85. <http://dx.doi.org/10.1159/000518386>
40. Longmore DK, Miller JE, Bekkering S, Saner C, et al. Diabetes and overweight/obesity are independent, nonadditive risk factors for in-hospital severity of COVID-19: An international, multicenter retrospective meta-analysis. *Diabetes Care* 2021; 44 (6): 1281-90. <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-267>
41. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28 (7): 1195-99. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>
42. Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med* 2024; 12 (3): 225-36. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00414-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00414-9)



Consenso mexicano RAND-UCLA del uso apropiado de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos derivado de *Saccharomyces cerevisiae* para tratamiento de pacientes con obesidad

Mexican RAND-UCLA consensus on the appropriate use of a bioactive peptide-rich hydrolysate derived from *Saccharomyces cerevisiae* for the treatment of patients with obesity.

Jorge Víctor Yamamoto Cuevas,¹ Coralys Germania Abreu Rosario,² José Ramón Arellano Cano,³ César Ochoa Martínez,⁴ Ariana Nataly Morales López,⁵ José Héctor Sánchez Mijangos,⁶ Jorge Vázquez García,⁷ Rafael Violante Ortiz,⁸ Paola Zarza Reynoso,⁹ Berenice Cerón Trujillo,¹⁰ Edgar Ramírez Ramírez,¹¹ Alberto Agustín Palacios García¹²

Resumen

OBJETIVO: Desarrollar una declaración general de orientación para la indicación apropiada de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* mediante un proceso de consenso RAND-UCLA.

METODOLOGÍA: Se conformó un panel multidisciplinario de diez especialistas en endocrinología, nutrición, medicina interna, medicina general y geriatría para evaluar el consumo apropiado de este nutracéutico en diversos escenarios clínicos relacionados con el tratamiento de pacientes con obesidad.

RESULTADOS: El consumo de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae*, en combinación con modificaciones en el estilo de vida, es una intervención apropiada para la mejora de desenlaces asociados con la obesidad. Esto incluye su indicación a pacientes con comorbilidades específicas, como complemento al tratamiento convencional con fármacos y en un conjunto de escenarios clínicos seleccionados.

CONCLUSIONES: En la combinación de la experiencia clínica de los especialistas con los datos disponibles hubo coincidencia en que un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* representa una intervención apropiada en diversos contextos clínicos en el tratamiento de pacientes con obesidad.

PALABRAS CLAVE: Nutracéutico; obesidad; hidrolizado; péptidos bioactivos; *Saccharomyces cerevisiae*; estilo de vida.

Abstract

OBJECTIVE: To develop a general statement of guidance for the appropriate use of a hydrolysate rich in bioactive peptides from *Saccharomyces cerevisiae* using a RAND-UCLA consensus process.

METHODS: A multidisciplinary panel of ten specialists in endocrinology, nutrition, internal medicine, general medicine, and geriatrics evaluated the appropriate consumption of this nutraceutical in various clinical settings related to obesity treatment.

RESULTS: Consuming a hydrolysate rich in bioactive peptides from *Saccharomyces cerevisiae* in conjunction with lifestyle modifications is an effective intervention for

¹ Endocrinólogo, Hospital San Angel Inn Universidad, Ciudad de México.

² Enocrinóloga, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

³ Psiquiatra, Consorcio Mexicano de Neuropsicofarmacología, Mexicali, Baja California.

⁴ Doctorado en Investigación de Diabetes y Obesidad, Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA.

⁵ Doctora en Educación, Hospital Pediátrico de Coyoacán, Ciudad de México.

⁶ Médico internista, Clínica Omega Diabetes, Ciudad de México.

⁷ Médico general, CEADO Centro Especializado en diabetes y obesidad, Ciudad de México.

⁸ Endocrinólogo, Centro de Estudios de Investigaciones Metabólicas y Cardiovasculares SC, Tampico, Tamaulipas.

⁹ Maestra en Nutrición Aplicada, práctica privada, Ciudad de México.

¹⁰ Aequitas Medica.

¹¹ Médico general, Aequitas Medica, Ciudad de México.

¹² Geriatra, Laboratorios Columbia, Ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-5152-7019>

<https://orcid.org/0009-0001-6135-2216>

<https://orcid.org/0000-0002-6441-5892>

<https://orcid.org/0000-0001-6732-9925>

<https://orcid.org/0000-0002-2440-2915>

<https://orcid.org/0000-0001-9671-0733>

Recibido: noviembre 2025

Aceptado: enero 2026

Correspondencia

J Héctor Sánchez Mijangos
hsanchezmijangos@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Yamamoto Cuevas JV, Abreu Rosario CG, Arellano Cano JR, Ochoa Martínez C, Morales López AN, Sánchez Mijangos JH, et al. Consenso mexicano RAND-UCLA del uso apropiado de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos derivado de *Saccharomyces cerevisiae* para tratamiento de pacientes con obesidad. Med Int Méx; 2026; 42: e10987.

improving obesity-related outcomes. This includes its use in patients with specific comorbidities as an adjunct to conventional drug treatment and in select clinical scenarios.

CONCLUSIONS: By combining the clinical experience of specialists with available data, the panel concluded that a hydrolysate rich in bioactive peptides from *Saccharomyces cerevisiae* is an appropriate intervention for treating obesity in various clinical contexts.

KEYWORDS: Nutraceutical; Obesity; Hydrolysate; Bioactive peptides; *Saccharomyces cerevisiae*; Lifestyle.

ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad compleja caracterizada por una acumulación excesiva de tejido adiposo que afecta, prácticamente, todos los sistemas del organismo.^{1,2} Debido a su creciente prevalencia y su repercusión en la salud, se considera un problema prioritario de salud pública en todo el mundo.³ Las estrategias que hoy en día se recomiendan para su tratamiento incluyen: orientación nutricional, ejercicio estructurado, apoyo psicológico y psiquiátrico, medicamentos y cirugía bariátrica.² Los fármacos, en particular, son parte integral del proceso actual de tratamiento del paciente con obesidad.⁴ A pesar de ello existen barreras importantes que limitan su acceso; se estima que solo cerca del 2% de los pacientes con obesidad recibe tratamiento farmacológico.⁴ Además, algunos medicamentos no están al alcance de todos los pacientes debido a su costo o disponibilidad limitada.³ Pocos pacientes completan programas de modificaciones al estilo de vida, y muchos se resisten a la cirugía bariátrica por considerarla un procedimiento por demás invasivo.⁵ Incluso, entre quienes reciben tratamiento, una proporción considerable recupera peso con el tiempo, con tasas de recurrencia similares entre los distintos enfoques terapéuticos.⁶

Los nutracéuticos son compuestos bioactivos derivados de alimentos que han demostrado ventajas en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades.^{7,8} Por su accesibilidad y bajo costo han despertado un interés creciente entre pacientes y profesionales de la salud. En diversos ensayos clínicos los hidrolizados de *Saccharomyces cerevisiae* han demostrado eficacia como agentes promotores del tratamiento de la obesidad.⁹⁻¹⁶

A pesar de la creciente disponibilidad de nutracéuticos, sigue existiendo una notable falta de orientación para su indicación en la práctica clínica diaria. Por lo general, estos productos no están incluidos en las guías de práctica clínica, lo que genera incertidumbre entre los profesionales de la salud respecto de su utilidad terapéutica y la validez de las afirmaciones de los fabricantes.⁹ Además, con frecuencia, los ensayos clínicos no trasmiten de manera adecuada la complejidad y variabilidad en la práctica clínica diaria. A pesar de ello se espera que los profesionales de la salud fundamenten sus decisiones en la mejor evidencia disponible al momento de recomendar o no cualquiera de estos productos.¹⁷ El método de uso apropiado RAND-UCLA es una experiencia de consenso formal derivada del método Delphi que incorpora la mejor evidencia científica dis-



ponible con el juicio clínico experto para evaluar la indicación apropiada de una intervención en escenarios específicos.¹⁷ En este marco, una intervención se define “apropiada” cuando los beneficios esperados superan de forma sustancial los posibles riesgos, sin tomar en cuenta consideraciones de costo.¹⁷

Con el fin de atender la actual falta de directrices clínicas, se convocó a un panel de especialistas para evaluar la indicación apropiada de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* en diversos escenarios comúnmente observados en la práctica médica, utilizando el método de uso apropiado RAND-UCLA. Enseguida se expone el conjunto de opiniones derivadas de esa evaluación, con el objetivo de apoyar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones informadas acerca de la recomendación de esta intervención.

MÉTODOS

Método de uso apropiado RAND-UCLA

El método de uso apropiado RAND-UCLA es un proceso formal de consenso que combina la mejor evidencia disponible con la experiencia clínica para formular una opinión grupal. En situaciones donde la evidencia es limitada, este método complementa dicha limitación mediante la opinión de especialistas. Una intervención se considera “apropiada” cuando los beneficios esperados para la salud superan, por un margen considerable, las posibles consecuencias negativas, lo que justificaría su aplicación, independientemente del costo.¹⁷ Este método es una opción validada y sistemática para evaluar la indicación apropiada de intervenciones a nivel individual, sobre todo en casos donde no es factible contar con ensayos clínicos para cada escenario. Este método se ha aplicado en la evaluación de múltiples tipos de intervenciones clínicas en distintas especialidades médicas.¹⁸⁻²²

La **Figura 1** muestra un diagrama del método de uso apropiado RAND-UCLA.

Conformación del panel de expertos

Se conformó un panel de especialistas integrado por endocrinólogos clínicos, nutriólogos, internistas, psiquiatras y médicos generales. Los participantes se reclutaron mediante contactos profesionales y referencias, y debían cumplir con un criterio de elegibilidad que exigía, al menos, cinco años de experiencia en la atención de pacientes con obesidad. Se excluyó a quienes tuvieran restricciones para ejercer la práctica clínica. Los panelistas recibieron una compensación por el tiempo dedicado al estudio proporcionada por el patrocinador. No obstante, el patrocinador no participó en el diseño del estudio, la metodología, el análisis de datos, la interpretación de los resultados, ni en las discusiones del panel.

Generación de escenarios

Se elaboró una lista exhaustiva de escenarios clínicos que reflejara la diversidad de condiciones y comorbilidades comúnmente observadas en el tratamiento de pacientes con obesidad. A los miembros del panel de especialistas se les hizo llegar un borrador del resultado de la revisión del tema para asegurar su relevancia clínica, claridad y congruencia con la práctica médica habitual. Esos escenarios sirvieron de base para formular un cuestionario estructurado, en el que cada pregunta se apegó al formato PICO (Población, Intervención, Comparación, Desenlace[del inglés: Outcome]).

El desarrollo de los escenarios se basó en tres dimensiones clave: 1) Si la intervención se consideraba “apropiada” para el tratamiento de desenlaces relacionados con la obesidad en pacientes con comorbilidades específicas; 2) si la intervención se consideraba “apropiada” como complemento al tratamiento convencional con

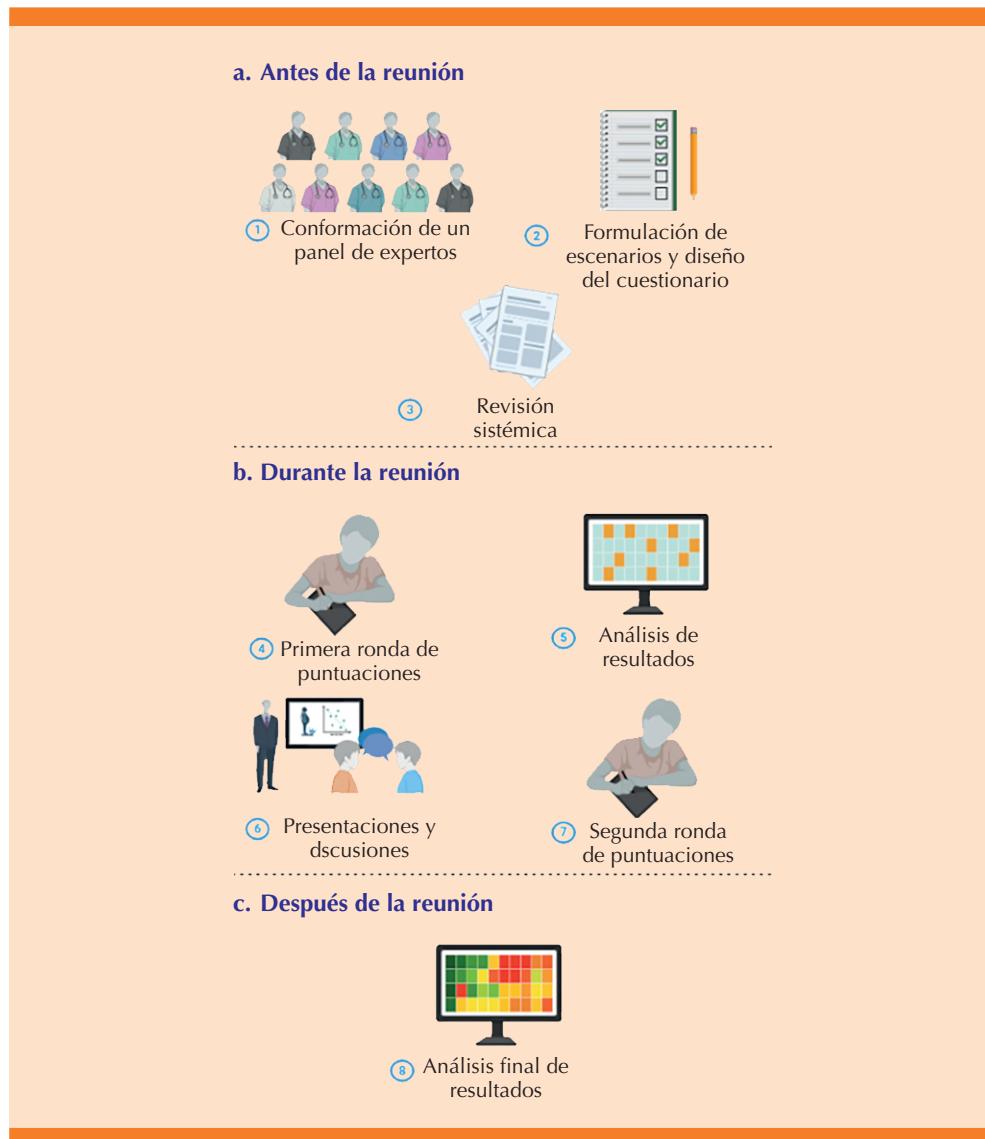


Figura 1. Diagrama del método de uso apropiado RAND/UCLA.

Antes de la reunión: 1) Los especialistas se reclutaron mediante redes profesionales y referencias. 2) Se desarrollaron escenarios clínicos a partir de discusiones preliminares con el panel y se elaboró un cuestionario con base en el formato PICO. 3) Se hizo una revisión sistemática para fundamentar las valoraciones. Durante la reunión: 4) Los especialistas calificaron de forma independiente el uso apropiado de cada intervención en distintos escenarios. 5) Las calificaciones se ingresaron mediante un formulario web personalizado, se almacenaron localmente y se verificaron manualmente. Los datos se procesaron en Python siguiendo las directrices del método RAND-UCLA. Se consideró que existía acuerdo cuando no más de dos calificaciones se ubicaban fuera del rango de tres puntos que contenía la mediana. Las presentaciones breves y discusiones moderadas facilitaron la construcción del consenso. 6) Los especialistas volvieron a calificar cada intervención con base en los hallazgos discutidos. Despues de la reunión: 7) Se analizaron las calificaciones finales para determinar el nivel de acuerdo. Imagen creada con BioRender.com



fármacos; y 3) si la intervención se consideraba “apropiada” en un conjunto de situaciones clínicas especiales. Todos los escenarios se estratificaron por índice de masa corporal (IMC) en cuatro categorías: 25 a 29.9 kg/m², 30 a 34.9 kg/m², 35 a 39.9 kg/m² y más de 40 kg/m².

La intervención evaluada fue el hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* LC225 (comercializado con el nombre de Stetikal®, Laboratorios Columbia, México). La combinación de este producto se consideró en conjunto con modificaciones en el estilo de vida, incluidos: la terapia médica nutricional, la actividad física, el ejercicio estructurado, la higiene del sueño y el control del estrés. Las combinaciones con componentes adicionales (por ejemplo, silimarina, probióticos, minerales) se excluyeron de este estudio.

Revisión sistemática

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía para recopilar la evidencia relevante. Los artículos científicos se almacenaron en un repositorio en línea y se distribuyeron entre los miembros del panel de especialistas antes de las rondas de calificación. La revisión se efectuó durante los meses de marzo y abril del 2025 en los que se consultaron las bases de datos PubMed, SciELO, ClinicalTrials.gov y CENTRAL de Cochrane. Para identificar los estudios relevantes se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “*Saccharomyces cerevisiae*” OR “*S. cerevisiae*” OR “*Saccharomyces*” OR “Yeast” OR “Bakers yeast”) AND (“polysaccharide*” OR “hydrolysate*” OR “weight*” OR “fat” OR “obes”). Además, se aplicó una estrategia de búsqueda por “bola de nieve” y se consultó a expertos para identificar estudios adicionales. Los criterios PICOS (Población, Intervención, Comparador, Desenlaces [del inglés Outcomes] y Diseño del estudio [del inglés Study Design]) utilizados para la inclusión de estudios. **Cuadro 1**

Consenso en dos rondas

El panel de especialistas se reunió de forma presencial en la Ciudad de México en mayo del 2025. Durante esta sesión, los panelistas completaron la primera ronda de calificaciones utilizando un cuestionario estructurado, en el que cada escenario se evaluó en una escala de 9 puntos, donde “1” indicaba “muy poco apropiado” y “9” “altamente apropiado”. Las respuestas se analizaron en tiempo real durante la reunión.

Posteriormente, un moderador capacitado facilitó una discusión estructurada con el propósito de recabar las perspectivas de los miembros del panel, promover la expresión de puntos de vista opuestos y su discusión. Después, se hicieron dos presentaciones con un resumen de la evidencia relevante acerca de la intervención evaluada.

Enseguida de la discusión se llevó a cabo una segunda ronda de calificaciones. En esta etapa, los panelistas recibieron una versión modificada del cuestionario que incluía sus propias calificaciones iniciales, así como un resumen estadístico de las evaluaciones del grupo. Se invitó a los miembros del panel a mantener o ajustar sus respuestas con base en la información y opiniones intercambiadas durante la discusión y las presentaciones.

Análisis estadístico

Las calificaciones de los panelistas se recolectaron mediante un formulario web diseñado, específicamente, para el estudio y se almacenaron localmente en un servidor ejecutado con XAMPP (Apache Friends, 2023). Los datos recolectados se exportaron en formato de valores separados por comas (CSV) y se visualizaron con Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA; 2010). Posteriormente, se verificaron manualmente para garantizar su precisión y convertirlos a un formato de valores separados por tabulaciones (TSV). La integridad

Cuadro 1. Criterios de inclusión de estudios según el enfoque PICOS: Población, Intervención, Comparador, Desenlaces (del inglés Outcomes) y Diseño del estudio (del inglés Study Design).

Parámetro	Criterios de inclusión
Población	Pacientes con sobrepeso u obesidad
Intervención	Hidrolizado rico en péptidos bioactivos de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> y modificaciones en el estilo de vida (tratamiento médico nutricional, actividad física, ejercicio estructurado, higiene del sueño y control del estrés)
Comparación	Placebo
Desenlaces (del inglés Outcomes)	Cambios en el peso corporal, composición/masa grasa, índice de masa corporal y perímetro abdominal
Diseño de Estudio (del inglés Study Design)	Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo

No se requirió aprobación de un comité de bioética debido a la naturaleza del estudio.

de los datos se verificó de forma independiente por dos personas distintas. Para el análisis, se calcularon la mediana y el nivel de acuerdo para cada escenario utilizando un *script* en Python (Python Language Reference, versión 3.12; Python Software Foundation, Wilmington, DE; 2023), siguiendo las directrices del método de uso apropiado RAND-UCLA (Santa Mónica, California: RAND, 2001).¹⁷ Se definió que existía acuerdo cuando no más de dos panelistas calificaron fuera del rango de tres puntos que contenía la mediana.¹⁷

Declaración bioética

No se requirió aprobación de un comité de bioética debido a la naturaleza del estudio.

RESULTADOS

Resumen de participantes y respuestas

El panel de especialistas estuvo conformado por cuatro endocrinólogos clínicos, un especialista en medicina interna, un psiquiatra, un médico general y dos nutriólogas clínicas. Ocho de ellos desempeñaban su práctica principal en instituciones privadas en México, y uno en una institución académica en Estados Unidos. En total, los expertos evaluaron 344 escenarios,

con una tasa de respuesta del 100%. Se alcanzó consenso en los 344 escenarios (100%) y todos ellos (100%) se calificaron “apropiados”.

Uso apropiado de la intervención en desenlaces relacionados con la obesidad en pacientes con comorbilidades específicas

Los especialistas evaluaron cuatro desenlaces (disminución del exceso de adiposidad, de la circunferencia de cintura, del retorno a la ganancia de peso y de la inflamación sistémica crónica de bajo grado y del estrés oxidativo) en trece condiciones clínicas: 1) todos los pacientes con exceso de adiposidad; 2) pacientes de 65 años o más; 3) pacientes en tratamiento con antidepresivos; 4) con trastorno de ansiedad; 5) con trastorno por atracón; 6) con antecedente de pancreatitis; 7) con antecedente de colelitiasis; 8) con enfermedad hepática grasa asociada con disfunción metabólica; 9) con arritmia; 10) con insuficiencia cardiaca; 11) con hipertensión; 12) con riesgo cardiovascular elevado; y 13) con enfermedad renal crónica.

Cada condición se estratificó por índice de masa corporal (IMC) en las siguientes categorías: 25 a 29.9 kg/m², 30 a 34.9 kg/m², 35 a 39.9 kg/m² y más de 40 kg/m². En total se evaluaron 208 escenarios, y en todos ellos se alcanzó consenso



de uso “apropiado”. Las medianas de las evaluaciones se muestran en el **Cuadro 2**.

Uso apropiado de la intervención como complemento del tratamiento convencional con fármacos

Los especialistas evaluaron la indicación apropiada de la prescripción de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* como complemento a los agonistas del receptor GLP-1, naltrexona-bupropión, orlistat o fentermina, con el objetivo de disminuir las repercusiones clínicas de la obesidad en siete dominios fisiológicos: 1) cardiovascular (hipertensión, insuficiencia cardiaca); 2) musculoesquelético (dolor en rodillas y caderas, rigidez, limitación en el rango de movimiento); 3) reproductivo (síndrome de ovario poliquístico, anovulación); 4) metabólico (hiperglucemia, dislipidemia); 5) hepático (enfermedad hepática grasa asociada con disfunción metabólica); 6) respiratorio (apnea-hipopnea del sueño, disnea, sibilancias); y 7) actividades de la vida diaria.

Cada escenario se estratificó conforme al IMC en las siguientes categorías: 25 a 29.9 kg/m², 30 a 34.9 kg/m², 35 a 39.9 kg/m² y más de 40 kg/m². Se alcanzó consenso en los 112 escenarios evaluados, por lo que se considera que esta intervención es apropiada en el tratamiento complementario a los fármacos indicados y a las modificaciones en el estilo de vida. Las medianas de las evaluaciones se muestran en el **Cuadro 3**.

Indicación apropiada de la intervención en escenarios clínicos especiales

Los especialistas evaluaron la indicación apropiada de la prescripción de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* en seis escenarios clínicos especiales: 1) prevención del avance hacia obesidad clínica; 2) disminución de la dosis de agonistas del receptor

GLP-1; 3) mantenimiento del tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 en dosis bajas; 4) antecedente al inicio del tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica; 5) prevención de la recuperación del peso perdido; y 6) transición hacia un periodo sin medicación.

Todos los escenarios se estratificaron por índice de masa corporal en las siguientes categorías: 25 a 29.9 kg/m², 30 a 34.9 kg/m², 35 a 39.9 kg/m² y más de 40 kg/m². Se alcanzó consenso en los 24 escenarios evaluados, por lo que se considera que esta intervención es apropiada como parte de una estrategia integral en el tratamiento de la obesidad. Las medianas de las evaluaciones se muestran en el **Cuadro 4**.

DISCUSIÓN

El consenso formal basado en el método RAND-UCLA de indicación apropiada para generar un posicionamiento acerca de la prescripción de hidrolizados de *Saccharomyces cerevisiae*, con hincapié en los ricos péptidos bioactivos, en tres dimensiones clave, concluyó en: su indicación en el tratamiento de desenlaces relacionados con la obesidad en pacientes con comorbilidades específicas; su indicación como complemento del tratamiento farmacológico convencional para la obesidad; y su indicación en un grupo de situaciones clínicas especiales.

Hoy en día, el exceso de adiposidad se reconoce como una característica definitoria de la obesidad, con independencia del IMC.¹ En consecuencia, las intervenciones no deben centrarse solo en la pérdida de peso, sino también en la disminución de la adiposidad, en menores manifestaciones asociadas con la obesidad y en la prevención del daño a órganos blanco.¹ En pacientes con obesidad en etapa preclínica, las intervenciones tempranas deben orientarse a prevenir el avance hacia obesidad clínica y a disminuir el riesgo de comorbilidades asociadas.¹

Cuadro 2. Mediana de las calificaciones de uso apropiado de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* como complemento a las modificaciones en el estilo de vida para el control de desenlaces relacionados con la obesidad en pacientes con comorbilidades específicas, estratificados por IMC. Las casillas en verde indican que se alcanzó consenso, definido como un máximo de dos panelistas que calificaron fuera del rango de tres puntos que contiene la mediana. IMC = Índice de Masa Corporal.

		Todos los pacientes con exceso de adiposidad												IMC											
		Pacientes con exceso de adiposidad ≥ 65 años						Pacientes con exceso de adiposidad en tratamiento con antidepresivos																	
		Pacientes con exceso de adiposidad y trastorno de ansiedad						Pacientes con exceso de adiposidad y trastorno por atracón						Pacientes con exceso de adiposidad y antecedente de pancreatitis						Pacientes con exceso de adiposidad y antecedente de colelitiasis					
Reducción del exceso de adiposidad	9	9	9	8.5	8.5	8	8	9	9	9	9	9	8.5	8	25-29.9 kg/m ²										
	9	9	9	8.5	8.5	8	8	9	9	9	9	9	8.5	8	30-34.9 kg/m ²										
	9	9	9	8.5	8	8	8	9	9	9	9	9	8.5	8	35-39.9 kg/m ²										
	9	9	9	8.5	8	8	8	9	9	9	9	9	8.5	8	>40 kg/m ²										
Reducción de la circunferencia de cintura	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	25-29.9 kg/m ²										
	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	30-34.9 kg/m ²										
	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	8.5	9	35-39.9 kg/m ²										
	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9	>40 kg/m ²										
Reducción de la reganancia de peso	9	9	8.5	9	9	8	8	9	9	8	9	9	8	9	25-29.9 kg/m ²										
	9	9	8.5	9	9	8	8	9	9	9	9	9	9	9	30-34.9 kg/m ²										
	9	9	8.5	9	9	8	8	9	9	9	9	9	9	9	35-39.9 kg/m ²										
	9	9	8.5	9	9	8	8	9	9	9	9	9	9	9	>40 kg/m ²										
Reducción de la inflamación sistémica crónica de bajo grado y del estrés oxidativo	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	25-29.9 kg/m ²										
	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	30-34.9 kg/m ²										
	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	35-39.9 kg/m ²										
	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	>40 kg/m ²										



Cuadro 3. Mediana de las calificaciones de uso apropiado de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* como complemento a las modificaciones en el estilo de vida y al tratamiento convencional con fármacos, estratificados por IMC. Las casillas en verde indican que se alcanzó consenso, definido como un máximo de dos panelistas que calificaron fuera del rango de tres puntos que contiene la mediana. GLP-1 RA = Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, por sus siglas en inglés; IMC = Índice de Masa Corporal.

	Cardiovascular	Musculoesquelético	Reproductivo	Metabólico	Limitaciones en las actividades diarias	Hepático	Respiratorio	IMC
GLP-1 RA	8	8	8.5	8	8	8.5	8	25–29.9 kg/m ²
	8	8	8.5	8	8	8.5	8	30–34.9 kg/m ²
	8	8	8.5	8	8	8.5	8	35–39.9 kg/m ²
	8	8	8.5	8	8	8.5	8	>40 kg/m ²
Naltrexona-bupropión	8	8	8	8	8	8	8	25–29.9 kg/m ²
	8	8	8	8	8	8	8	30–34.9 kg/m ²
	8	8	8	8	8	8	8	35–39.9 kg/m ²
Orlistat	8	8	8	8	8	8	8	25–29.9 kg/m ²
	8	8	8	8	8	8	8	30–34.9 kg/m ²
	8	8	8	8	8	8	8	>40 kg/m ²
Fentermina	8	8	8	8	8	8	8	25–29.9 kg/m ²
	8	8	8	8	8	8	8	30–34.9 kg/m ²
	8	8	8	8	8	8	8	>40 kg/m ²

La personalización de las indicaciones farmacológicas con base en las características individuales del paciente es un pilar fundamental en el tratamiento efectivo de la obesidad.⁴ Diversas clases de fármacos han demostrado ventajas significativas en la pérdida de peso, perfiles metabólicos mejorados y disminución de las complicaciones relacionadas con la obesidad, sobre todo cuando se combinan con modificaciones en el estilo de vida.²³ No obstante, su eficacia en el ámbito clínico se ve limitada por respuestas individuales variables, abandono del tratamiento, efectos ad-

versos y restricciones en la accesibilidad debido a su alto costo.^{2,4,23} Una proyección reciente de la Oficina de Presupuesto del Congreso de Estados Unidos estimó que extender la cobertura de Medicare para incluir medicamentos para tratamiento de la obesidad a partir del año 2026 podría aumentar el gasto federal en 35 mil millones de dólares a lo largo de nueve años.²⁴ En contraste, los ahorros derivados de mejores desenlaces en salud serían relativamente modestos, y el costo anual por usuario superaría, de manera significativa, sus ventajas.²⁴

Cuadro 4. Medianas de las evaluaciones en el tratamiento de la obesidad.

		IMC
Prevención del avance hacia obesidad clínica	8	25–29.9 kg/m ²
	8	30–34.9 kg/m ²
	8	35–39.9 kg/m ²
	8	>40 kg/m ²
Disminución de dosis de GLP-1 RA	9	25–29.9 kg/m ²
	9	30–34.9 kg/m ²
	9	35–39.9 kg/m ²
	9	>40 kg/m ²
Mantenimiento del tratamiento con GLP-1 RA en dosis bajas	9	25–29.9 kg/m ²
	9	30–34.9 kg/m ²
	9	35–39.9 kg/m ²
	9	>40 kg/m ²
Previo al inicio de tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica	8.5	25–29.9 kg/m ²
	8.5	30–34.9 kg/m ²
	8.5	35–39.9 kg/m ²
	8.5	>40 kg/m ²
Prevención de la reganancia de peso	9	25–29.9 kg/m ²
	9	30–34.9 kg/m ²
	9	35–39.9 kg/m ²
	9	>40 kg/m ²
Transición hacia un periodo sin medicación	9	25–29.9 kg/m ²
	9	30–34.9 kg/m ²
	9	35–39.9 kg/m ²

Más allá de las implicaciones económicas, la toma de decisiones clínicas debe considerar los factores específicos de cada paciente, las contraindicaciones absolutas y las precauciones específicas. Por ejemplo, los agonistas del receptor GLP-1 deben indicarse con cautela en adultos mayores y en personas con antecedentes de depresión, colelitiasis o arritmias y pancreatitis.⁴ De forma similar, la combinación de naltrexona-bupropión requiere cautela en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca o enfermedad hepática asociada con la disfunción metabólica. Está contraindicada en pacientes con hipertensión

arterial no controlada.⁴ En el caso de orlistat, su indicación debe considerarse con cautela en adultos mayores, así como en personas con trastorno por atracón, depresión, antecedentes de pancreatitis, colelitiasis o insuficiencia cardíaca.⁴ Si bien no está formalmente contraindicado en estos grupos, su prescripción debe basarse en una evaluación clínica individualizada.⁴ Por su parte, la fentermina, si bien es eficaz a corto plazo, no se recomienda para largo plazo y debe evitarse o consumirse con precaución en pacientes con trastornos de ansiedad o depresión, o con riesgo cardiovascular elevado.⁴ Al considerar un escenario clínico con un paciente con cualquiera de estos factores de riesgo o contraindicaciones, el panel de especialistas coincidió en que la intervención con un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* es apropiada, por su perfil de seguridad.

Los hidrolizados de *Saccharomyces cerevisiae* han demostrado una eficacia consistente para la pérdida del peso corporal y de la adiposidad en múltiples ensayos clínicos aleatorizados, con un perfil de seguridad favorable y efectos adversos mínimos.^{11,12,13} Por ejemplo, en un estudio de Valero-Pérez y colaboradores los pacientes con obesidad perdieron, en promedio, 5.27 kg en 12 semanas, de los que 3.44 kg correspondieron a masa grasa, junto con una disminución de 1.99 kg/m² en el IMC.¹² El único efecto adverso que alcanzó significación estadística en comparación con el placebo fue la distensión abdominal, reportada en el 24% de los participantes.¹² De forma similar, en un estudio de Santas y su grupo se reportó una disminución de 1.5 cm en el perímetro de cintura al cabo de 12 semanas, con flatulencias en un solo paciente como efecto adverso.¹³ Estas ventajas clínicas podrían atribuirse a la supresión del apetito mediada por la grelina, como se ha demostrado en modelos animales y estudios clínicos.^{11,14}

A partir de un proceso de consenso estructurado, el panel de especialistas consideró que esta



intervención es apropiada como complemento al tratamiento integral de los pacientes con obesidad y comorbilidades relacionadas, porque la ganancia en la disminución de la adiposidad supera los riesgos potenciales. En otro estudio, Jung y coautores reportaron disminuciones significativas en el peso, el IMC y la masa grasa después de ocho semanas de tratamiento en comparación con placebo.¹¹ Los participantes que recibieron la intervención también experimentaron una disminución significativa en la ingesta calórica y una menor preferencia por los sabores dulces en comparación con placebo, independientemente de los cambios en la actividad física.¹¹ En un estudio independiente del mismo grupo, la ingesta calórica diaria disminuyó en un promedio de 264.38 kcal después de 10 semanas de tratamiento, lo que resultó en una disminución promedio de 3.43 kg de peso corporal, 1.19 en IMC y 3.2 kg de masa grasa en comparación con placebo.¹⁵ De manera similar, Mosikanon y su grupo reportaron una disminución significativa del perímetro de cintura de 8.19 cm después de seis semanas de tratamiento en comparación con placebo.¹⁶

La recuperación de peso luego de una pérdida exitosa representa uno de los mayores desafíos en el tratamiento a largo plazo de la obesidad.⁶ Este fenómeno ocurre, independientemente de la estrategia elegida para inducir la pérdida de peso, ya sea a través de terapia conductual, tratamiento con fármacos o cirugía bariátrica, y la tasa de recuperación es similar entre las distintas modalidades.⁶ Aunque los mecanismos fisiopatológicos subyacentes aún no se comprenden del todo, la evidencia actual sugiere la participación de la inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo y la activación inmunológica sistémica.⁶ Está demostrado que los hidrolizados de *Saccharomyces cerevisiae* ejercen efectos inmunomoduladores, incluidos la disminución de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α) y el aumento de la IL-10, de perfil antiinflamatorio.¹⁶ En línea con estos

mecanismos, Valero-Pérez y su grupo reportaron una menor recuperación de peso (2 kg menos) a los nueve meses en pacientes que recibieron esta intervención en comparación con placebo.¹² Con base en esta evidencia, el panel concluyó que la administración de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* es apropiada para prevenir la recuperación de peso y mitigar la inflamación sistémica crónica y el estrés oxidativo.

La combinación de agentes terapéuticos es una estrategia común en el desarrollo farmacológico, sobre todo cuando la monoterapia no consigue los resultados esperados.²⁵ Los agentes con mecanismos de acción complementarios pueden mejorar la eficacia al permitir la reducción de la dosis de uno de ellos, lo que aminora el riesgo de efectos adversos dosis-dependientes. Por ejemplo, la combinación fentermina-bupropionato aprovecha el efecto supresor del apetito de la primera y el efecto saciante de la segunda, mientras que naltrexona-bupropión actúa estimulando las neuronas de proopiomelanocortina mediante el bupropión y bloqueando su retroalimentación inhibitoria con naltrexona, con lo que disminuye la ingesta calórica.^{25,26}

Si bien no se han llevado a cabo ensayos clínicos que evalúen la combinación de hidrolizados de *Saccharomyces cerevisiae* con otros fármacos, el panel de especialistas coincidió en que, por sus mecanismos de acción complementarios, estas combinaciones podrían ofrecer una eficacia superior con un perfil de seguridad aceptable. Este consenso fue consistente en todas las cointervenciones propuestas (GLP-1 RA, naltrexona-bupropión, orlistat y fentermina) y en múltiples dominios clínicos (cardiovascular, musculoesquelético, reproductivo, metabólico, hepático, respiratorio y funcionalidad diaria). No obstante, se requieren estudios clínicos para confirmar la seguridad y eficacia de estas combinaciones.

Estos razonamientos llevaron a evaluar seis escenarios clínicos especiales: 1) prevención de la evolución hacia obesidad clínica; 2) disminución de las dosis de GLP-1 RA; 3) mantenimiento de dosis bajas de GLP-1 RA; 4) tratamiento previo al de fármacos o cirugía bariátrica; 5) prevención para no volver a subir de peso; y 6) transición a un periodo libre de medicación.

Los hidrolizados de *Saccharomyces cerevisiae*, incluidos los ricos en péptidos bioactivos, han demostrado de forma consistente disminuciones en la adiposidad en diferentes contextos clínicos, lo que respalda su indicación en la prevención de la obesidad clínica.^{11,12,13} Cuando se administran junto con un GLP-1 RA podrían potenciar la eficacia del tratamiento mediante mecanismos complementarios y permitir dosis menores. Asimismo, iniciar el tratamiento con este nutracéutico antes de indicar fármacos o cirugía puede optimizar los desenlaces clínicos en pacientes con exceso de adiposidad. Gracias a su capacidad inmunomoduladora pueden contribuir a prevenir la recuperación ponderal y facilitar la transición hacia un periodo sin medicación.^{6,16,27} Con base en esta evidencia, el panel de especialistas acordó que esta intervención es apropiada en todos estos escenarios clínicos.

Si bien los siguientes aspectos no se contemplaron formalmente en el cuestionario, durante el encuentro surgieron varias consideraciones clínicas relevantes. Los nutriólogos clínicos destacaron la ventaja de poder recomendar esta intervención al no tratarse de un agente farmacológico debido a que su adquisición e indicación no requiere receta médica. También se señaló su potencial para mejorar desenlaces reproductivos, particularmente en mujeres con infertilidad o síndrome de ovario poliquístico, en virtud de su efecto antiinflamatorio y su capacidad para reducir la adiposidad. Otro punto destacado fue su utilidad en pacientes renuentes a iniciar un tratamiento farmacológico para la pérdida de peso. Además, se propuso su indicación en

el contexto perioperatorio porque los GLP-1 RA deben suspenderse, al menos, una semana antes de la cirugía por su efecto en la motilidad gastrointestinal; en ese lapso, un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* podría servir como alternativa temporal. Por último, se expresó un especial interés en su indicación durante la transición hacia un periodo libre de medicación, sobre todo en pacientes tratados previamente con GLP-1 RA. Los especialistas señalaron que la recuperación de peso es una preocupación constante y reconocieron el potencial de este compuesto para mitigar el riesgo y fomentar cambios sostenibles en el estilo de vida. Estas observaciones reflejan el valor percibido de esta intervención en escenarios del mundo real y respaldan la necesidad de investigaciones futuras.

Este estudio se fortaleció con la aplicación de una metodología formal de consenso y la inclusión de un panel multidisciplinario de especialistas. A pesar de ello deben reconocerse ciertas limitaciones. La participación de un panel más amplio podría haber incrementado la diversidad de perspectivas y generado una mayor variabilidad en las opiniones, lo que potencialmente habría enriquecido el proceso de consenso. Asimismo, la limitada cantidad de estudios clínicos disponibles relacionados con esta intervención restringe la extrapolación de los hallazgos a escenarios de práctica clínica real. Sin embargo, esta limitación resalta la necesidad de investigaciones futuras que validen la efectividad de la intervención y amplíen su aplicabilidad clínica.

CONCLUSIONES

El consenso RAND-UCLA evaluó el uso apropiado de un hidrolizado rico en péptidos bioactivos de *Saccharomyces cerevisiae* como parte del tratamiento de pacientes con obesidad. En 344 escenarios clínicos, la intervención se calificó “apropiada” por un panel multidisciplinario de



especialistas, quienes llegaron al consenso en todos los casos. El panel respaldó su indicación en el tratamiento de desenlaces relacionados con la obesidad en pacientes con diversas comorbilidades, como complemento del tratamiento convencional con fármacos y en diversas situaciones clínicas especiales. Además, se identificaron las consideraciones clínicas relevantes más allá del cuestionario estructurado, incluida su utilidad en pacientes renuentes a iniciar un tratamiento farmacológico, en el contexto perioperatorio y durante transiciones hacia un periodo sin medicación. En virtud de su perfil de seguridad favorable, propiedades inmuno-moduladoras y prebióticas, y su disponibilidad sin receta médica, esta intervención representa una opción complementaria prometedora como parte del tratamiento integral del paciente con obesidad. Si bien la evidencia actual respalda su eficacia a corto plazo, se requieren estudios adicionales para validar su efectividad a largo plazo, evaluar su repercusión en poblaciones más amplias y explorar su utilidad en esquemas terapéuticos combinados. Estos hallazgos pueden informar la práctica clínica y orientar futuras actualizaciones en las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con obesidad.

DECLARACIONES

Agradecimientos

Los autores agradecen al Lic. Manuel Martínez Domínguez (presidente), al Lic. Marcel Urcuyo Sánchez (director general) y a la Lic. María Fernanda Gámez García (gerente senior de mercadotecnia y estrategia) de Laboratorios Columbia Comercial por su apoyo institucional a lo largo de este proyecto. Sus valiosas contribuciones fueron esenciales para la realización y publicación de este consenso. El patrocinador brindó apoyo financiero sin restricciones, pero no participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis, la interpretación de los resultados ni en la redacción del manuscrito.

Uso de IA

Para este trabajo no se recurrió a la inteligencia artificial.

Conflictos de interés

J.Y. Ha recibido honorarios como ponente por parte de Novo Nordisk México, Adium Pharma, Sanofi-Aventis México y Laboratorios Columbia Comercial; como ponente y consultor para Armstrong Laboratorios México; y como ponente, consultor y participante en consensos para Merck Sharp & Dohme Comercializadora.

C.A.R. Ha recibido honorarios como ponente y consultor de Novo Nordisk México, Adium Pharma, Sanofi-Aventis México, Laboratorios Columbia Comercial, Armstrong Laboratorios México y Merck Sharp & Dohme Comercializadora.

R.A.C. Ha recibido honorarios como ponente en actividades organizadas por Viatris Inc., Laboratorios Columbia Comercial y Adium Pharma S.A.

C.O.M. Ha recibido honorarios de Laboratorios Sanfer, Medix, Laboratorios Columbia Comercial y Elevate.

A.M. Ha recibido honorarios de Global Integral Beauty, S.A. de C.V.

H.S.M. Ha participado como miembro de comité asesor, ponente e investigador para Novo Nordisk México, Eli Lilly México, Laboratorios Columbia Comercial y AstraZeneca.

J.V.G. Ha recibido honorarios de Laboratorios Silanes, Eli Lilly México, Boehringer Ingelheim México y MSD México.

R.V.O. Ha recibido honorarios y ha formado parte de comités asesores para Laboratorios Columbia Comercial, Merck, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, AstraZeneca, BMS, Eli Lilly y Janssen-Cilag.

P.Z. Ha recibido honorarios de Takeda México, Productos Medix, Laboratorios Silanes, Janssen-Cilag, Merck, PepsiCo y Laboratorios Liomont.

B.C.T. Posee acciones en Aequitas Medica S.A.S. de C.V.

E.R.R. Es empleado de tiempo completo en Aequitas Medica S.A.S. de C.V.

A.A.P.G. Es empleado de tiempo completo en Laboratorios Columbia Comercial.

Contribuciones de los autores

J.Y.: Conceptualización, investigación, redacción – revisión y edición.

C.A.R.: Investigación, redacción – revisión y edición.

R.A.C.: Investigación, redacción – revisión y edición.

C.O.M.: Investigación, redacción – revisión y edición.

A.M.: Investigación, redacción – revisión y edición.

H.S.M.: Investigación, redacción – revisión y edición.

J.V.G.: Investigación, redacción – revisión y edición.

R.V.O.: Investigación, redacción – revisión y edición.

P.Z.: Investigación, redacción – revisión y edición.

B.C.T.: Conceptualización, curaduría de datos, análisis formal, metodología, software, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

E.R.R.: Conceptualización, curaduría de datos, análisis formal, metodología, programas informáticos, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

A.A.P.G.: Conceptualización, obtención de financiamiento, administración del proyecto, redacción – revisión y edición.

Referencias clave

- Santas J, Lázaro E, Cuñé J. Effect of a polysaccharide-rich hydrolysate from *Saccharomyces cerevisiae* (LipiGo®) in body weight loss: randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial in overweight and obese adults. *J Sci Food Agric* 2017; 97 (12): 4250-257. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8301>
- Hong KB, Jung EY, Kim JH, Chang UJ, et al. Yeast hydrolysate as a functional antiobesity ingredient: appetite suppressive effects of yeast hydrolysate in food deprived mice. *Progress in Nutrition* 2015; 17 (3): 262-64. <https://pure.korea.ac.kr/en/publications/yeast-hydrolysate-as-a-functional-anti-obesity-ingredient-appetit/>
- Fitch Kathryn. The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Rand 2001. <https://apps.dtic.mil/sti/html/tr/ADA393235/>
- Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology* 2022; 163 (5): 1198-225. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.045>
- Congressional Budget Office. How Would Authorizing Medicare to Cover AntiObesity Medications Affect the Federal Budget? Washington, D.C.: Congressional Budget Office. Published October 2024. <https://www.cbo.gov/publication/60816>

Permisos

Todas las Figuras y Cuadros son originales.

REFERENCIAS

1. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen R V, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025; 13 (3): 221-62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)
2. Gaskin CJ, Cooper K, Stephens LD, Peeters A, et al. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity published internationally: A scoping review. *Obesity Reviews* 2024; 25 (5)/e13700. <https://doi.org/10.1111/obr.13700>
3. Ng M, Gakidou E, Lo J, Abate YH, et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2025; 405 (10481): 813-838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00355-1)
4. Chávez-Manzanera EA, Vera-Zertuche JM, Kaufer-Horwitz M, Vázquez-Velázquez V, et al. Mexican clinical practice guidelines for adult overweight and obesity management. *Curr Obes Rep* 2024. <https://doi.org/10.1007/s13679-024-00585-w>
5. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2024; 403 (10434): E21-E31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00351-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00351-9)
6. van Baak MA, Mariman ECM. Physiology of weight regain after weight loss: latest insights. *Curr Obes Rep* 2025; 14 (1). <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00619-x>
7. Alali M, Alqubaisy M, Aljaafari MN, Alali AO, et al. Nutraceuticals: Transformation of conventional foods into health promoters/disease preventers and safety considerations. *Molecules* 2021; 26(9). <https://doi.org/10.3390/molecules26092540>
8. Puri V, Nagpal M, Singh I, Singh M, et al. A comprehensive review on nutraceuticals: therapy support and formulation challenges. *Nutrients* 2022; 14 (21). <https://doi.org/10.3390/nu14214637>
9. Batsis JA, Apolzan JW, Bagley PJ, Blunt HB, et al. A Systematic review of dietary supplements and alternative therapies for weight loss. *Obesity* 2021; 29 (7): 1102-113. <https://doi.org/10.1002/oby.23110>
10. Mancebo-Molina R, Castaño-Sitja FX, Cuñé-Castellana J, SAntas-Gutiérrez J, et al. Ligando de grasas obtenido a partir de la biomasa del procedimiento de elaboración de la cerveza. Published online January 3, 2014:1-52. <https://patentimages.storage.googleapis.com/f4/0f/40/88cf30363494/WO2014001589A1.pdf>



11. Jung EY, Lee JW, Hong YH, Chang UJ, et al. Low dose yeast hydrolysate in treatment of obesity and weight loss. *Prev Nutr Food Sci* 2017; 22 (1): 45-49. <https://doi.org/10.3746/pnf.2017.22.1.45>
12. Valero-Pérez M, Bermejo LM, López-Plaza B, García MA, et al. Regular consumption of Lipigo® promotes the reduction of body weight and improves the rebound effect of obese people undergo a comprehensive weight loss program. *Nutrients* 2020; 12(7): 1-14. <https://doi.org/10.3390/nu12071960>
13. Santas J, Lázaro E, Cuñé J. Effect of a polysaccharide-rich hydrolysate from *Saccharomyces cerevisiae* (LipiGo®) in body weight loss: randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial in overweight and obese adults. *J Sci Food Agric* 2017; 97 (12): 4250-257. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8301>
14. Hong KB, Jung EY, Kim JH, Chang UJ, et al. Yeast hydrolysate as a functional antiobesity ingredient: appetite suppressive effects of yeast hydrolysate in food deprived mice. *Progress in Nutrition* 2015; 17 (3): 262-64. <https://pure.korea.ac.kr/en/publications/yeast-hydrolysate-as-a-functional-anti-obesity-ingredient-appetit/>
15. Jung EY, Cho MK, Hong YH, Kim JH, et al. Yeast hydrolysate can reduce body weight and abdominal fat accumulation in obese adults. *Nutrition* 2014; 30 (1): 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.02.009>
16. Mosikanon K, Arthan D, Kettawan A, Tungtrongchitr R, et al. Yeast β-Glucan Modulates Inflammation and Waist Circumference in Overweight and Obese Subjects. *J Diet Suppl* 2017; 14 (2): 173-85. <https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1207005>
17. Fitch Kathryn. The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Rand 2001. <https://apps.dtic.mil/sti/html/tr/ADA393235/>
18. Woo K, Ulloa J, Allon M, Carsten CG, et al. Establishing patient-specific criteria for selecting the optimal upper extremity vascular access procedure. *JVS* 2017; 65 (4): 1089-103.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.099>
19. Carson-Stevens A, Campbell S, Bell BG, Cooper A, et al. Identifying 'avoidable harm' in family practice: a RAND-UCLA Appropriateness Method consensus study. *BMC Fam Pract* 2019; 20 (1): 134. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6777037/>
20. Masuda E, Ozsvath K, Vossler J, Woo K, et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8 (4): 505-25.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.02.001>
21. Saust LT, Siersma VD, Bjerrum L, Hansen MP. Development of quality indicators for the diagnosis and treatment of urinary tract infections in general practice: a RAND appropriateness method. *BMJ Open Qual* 2023; 12 (2): e002156. <https://doi.org/10.1136/bmjoq2022-002156>
22. Saavedra-Fuentes N, Carmona-Montesinos E, Castañeda-Hernández G, Campos I, et al. Appropriateness of ketoanalogues of amino acids, calcium citrate, and inulin supplementation for ckd management: A RAND-UCLA Consensus. *Nutrients* 2024; 16(17): 2930. <https://doi.org/10.3390/nu16172930>
23. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology* 2022; 163 (5): 1198-225. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.045>
24. Congressional Budget Office. How Would Authorizing Medicare to Cover AntiObesity Medications Affect the Federal Budget? Washington, D.C.: Congressional Budget Office. Published October 2024. <https://www.cbo.gov/publication/60816>
25. Bays H. Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8 (12): 1777-1801. <https://doi.org/10.1586/erc.10.125>
26. Grilo CM, Lydecker JA, Morgan PT, Gueorguieva R. Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Clin Ther* 2021; 43 (1): 112-122.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.10.010>
27. Bertucciolli A, Cardinali M, Biagi M, Moricoli S, et al. Nutraceuticals and herbal food supplements for weight loss: Is there a prebiotic role in the mechanism of action? *Microorganisms* 2021; 9 (12). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122427>



Factores de la neumonía por aspiración en pacientes con nivel de conciencia reducido en Irán

Factors in aspiration pneumonia in patients with reduced level of consciousness in Iran.

Davood Soroosh,¹ Mahdieh Kalate,² Sayyed Majid Sadrzadeh,⁴ Zeinab Jalambadani³

Resumen

OBJETIVO: Examinar algunos factores que influyen en el inicio de la neumonía por aspiración en pacientes iraníes con nivel de conciencia reducido.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal efectuado entre enero del 2020 y diciembre del 2021 en pacientes consecutivos, con nivel de conciencia disminuido, admitidos en hospitales de la Universidad de Ciencias Médicas de Sabzevar, Irán, debido a intoxicación, ictus o lesión craneal. La herramienta de recolección de datos incluyó una lista de verificación que abarcaba características individuales, hallazgos del expediente del paciente, intoxicaciones, traumatismos, ictus, pruebas de laboratorio, signos vitales al ingreso y hallazgos radiológicos.

RESULTADOS: Se examinaron 173 pacientes con edad promedio de 67.32 ± 13.166 . El OR de la variable edad fue 1.033 (IC95%: 0.964-1.106); de la Escala de Coma de Glasgow 1.342 (IC95%: 1.007-1.789); frecuencia de pulso 1.033 (IC95%: 0.986-1.083). Existió significación estadística entre la variable Escala de Coma de Glasgow y la neumonía por aspiración ($p = 0.044$).

CONCLUSIÓN: El examen de los factores de la neumonía por aspiración mostró que, entre las variables medidas, solo la Escala de Coma de Glasgow fue un factor predictivo de su ocurrencia. En este estudio, las variables edad, Escala de Coma de Glasgow, la frecuencia diastólica, sistólica y frecuencia de pulso fueron factores para la neumonía por aspiración, con un aumento aproximado del 34% en la ausencia de aspiración por cada incremento en la puntuación de la Escala de Coma de Glasgow.

PALABRAS CLAVE: Neumonía por aspiración; conciencia; ictus; intoxicación; lesión cerebral.

Abstract

OBJECTIVE: To examine some factors influencing aspiration pneumonia in Iranian patients with a reduced level of consciousness.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional study conducted between January 2020 and December 2021 on consecutive patients, with decreased level of consciousness, admitted to hospitals of the Sabzevar University of Medical Sciences, Iran, due to poisoning, stroke or head injury. The data collection tool consisted of a checklist covering individual characteristics, patient record findings, poisonings, trauma, stroke, laboratory tests, vital signs on admission, and radiological findings.

RESULTS: One hundred seventy-three patients were examined, with a mean age of 67.32 ± 13.166 years. The odds ratio (OR) for age was 1.033 (95% CI: 0.964-1.106); for Glasgow Coma Scale score, 1.342 (95% CI: 1.007-1.789). A statistically significant association was found between the Glasgow Coma Scale score and aspiration pneumonia ($p = 0.044$).

CONCLUSION: Examination of the factors associated with aspiration pneumonia showed that, among the variables measured, only the Glasgow Coma Scale was a

¹ Department of Internal Medicine, School of Medicine.

² Medical student, Student Research Committee.

³ Non-Communicable Diseases Research Center.

Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

⁴ Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Recibido: 10 de octubre 2025

Aceptado: 5 de diciembre 2025

Correspondencia

Zeinab Jalambadani
jalambadaniz@gmail.com
jalambadaniz@medsab.ac.ir

Este artículo debe citarse como: Soroosh D, Kalate M, Majid Sadrzadeh S, Jalambadani Z. Factores de la neumonía por aspiración en pacientes con nivel de conciencia reducido en Irán. Med Int Méx; 2026; 42: e10803.

predictive factor for its occurrence. In this study, age, Glasgow Coma Scale, diastolic blood pressure, systolic blood pressure, and pulse rate were all predictive of aspiration pneumonia, with an approximate 34% increase in the absence of aspiration for each increase in the Glasgow Coma Scale.

KEYWORDS: Aspiration pneumonia; Consciousness; Stroke; Poisoning; Brain injury.

ANTECEDENTES

La neumonía por aspiración es una infección pulmonar aguda, que ocurre cuando los contenidos alcalinos del área faríngea y oral o la parte superior de la vía digestiva se inhalan hacia el conducto respiratorio inferior.^{1,2} Sobre todo, es causada por bacterias poco frecuentes y resistentes a los antibióticos. Esto hace que el pronóstico y los resultados del tratamiento sean, generalmente, desfavorables.³ Se atribuyeron 334,712 muertes a la neumonía por aspiración, lo que representa el 30.1% de todas las muertes relacionadas con esta afección, con un promedio de 17,616 muertes anuales.⁴ Una disminución en el nivel de conciencia aumenta el riesgo de aspiración⁵ debido a la pérdida de eficiencia en los mecanismos protectores contra la aspiración.⁶ Por ejemplo, una disminución en el reflejo del vómito puede incrementar el riesgo de micro y macroaspiración y derivar en neumonía.⁷ Alrededor del 3 al 5% de los casos en salas de urgencias de grandes hospitales urbanos están relacionados con enfermedades que resultan en alteración del nivel de conciencia. Entre las causas de disminución del nivel de conciencia están las traumáticas y no traumáticas: accidentes cerebrovasculares, intoxicación por drogas y anoxia. La hipoxia se considera una de las causas no traumáticas más relevantes.⁸ La disminución

del nivel de conciencia, por diversas razones, puede causar diferentes complicaciones en las personas. Enseguida se revisarán, brevemente, algunas causas de disminución del nivel de conciencia en términos de su frecuencia en la sociedad y su importancia en complicaciones de la neumonía por aspiración y en la mortalidad.¹

La intoxicación es una de las principales causas de muerte en el mundo y un contribuyente significativo en la disminución de la conciencia en individuos menores de 35 años.⁹ Si bien la cantidad de intoxicaciones por drogas varía de manera muy importante entre países, en las últimas décadas los informes indican un aumento considerable en la cantidad de pacientes admitidos en hospitales por intoxicación con drogas.^{8,10} Irán es uno de los países más jóvenes en términos de edad, y la disminución de conciencia por causas tóxicas es una de las razones más relevantes para que los pacientes busquen servicios de urgencias. Si se diagnostica y trata adecuadamente, tiene tasas de mortalidad más bajas comparadas con otras causas.¹¹ Los factores conocidos que afectan la ocurrencia de neumonía por aspiración han cambiado con el tiempo; por ejemplo, las intoxicaciones por narcóticos han avanzado hacia estimulantes e intoxicaciones por drogas, simultáneamente.¹² Después de la reunión conjunta de la Federación Mundial



de Toxicología y la Organización Mundial de la Salud en 1980, se reportaron numerosos datos epidemiológicos de diferentes partes del mundo.¹³ Gran parte de las sustancias responsables de la intoxicación y disminución del nivel de conciencia son antidepresivos tricíclicos, que incluyen sedantes, benzodiacepinas, alcohol, fármacos anticolinérgicos y narcóticos.^{14,15} Son limitados los estudios que han indagado la participación de factores efectivos en la ocurrencia de neumonía por aspiración en pacientes con intoxicación. Algunos se centran en la importancia de la intubación endotraqueal para aminorar el riesgo; prescribir carbón activado antes de la intubación endotraqueal ha demostrado aumentar el riesgo de neumonía por aspiración.^{16,17} Otros factores con influencia son: el tipo de droga administrada, antecedente de consumo de alcohol y tabaquismo, edad, sexo y nivel de conciencia inicial.¹

La definición de ictus es: trastorno neurológico súbito de origen vascular local. Cada año ocurren 15 millones de ictus en todo el mundo.¹⁸ En Estados Unidos, el ictus es la tercera causa de muerte, después de los problemas cardíacos y el cáncer.¹⁹ La insuficiencia respiratoria causada por ictus resulta en intubación para el 6% de pacientes con ictus isquémicos y el 30% con hemorrágicos.²⁰ Más de un tercio de los pacientes con ictus resultan con neumonía.²¹ De hecho, la neumonía representa el porcentaje más alto de muertes entre las complicaciones del ictus.²² Por lo tanto, es claro que identificar a los pacientes con alta probabilidad de padecer neumonía por aspiración después de un ictus es decisivo para su prevención y tratamiento. Los factores más relevantes que contribuyen a su incidencia en estos pacientes son: la edad superior a 65 años, la disfagia, la incapacidad para hablar, los problemas cognitivos y la afagia.²³

La lesión cerebral traumática es una de las principales causas de muerte y discapacidad a largo plazo en individuos menores de 35 años,

con al menos 1.4 millones de casos anuales en Estados Unidos.^{24,25} La disfagia y la aspiración pulmonar son complicaciones comunes luego de una lesión cerebral traumática poco estudiadas.^{26,27} En estos pacientes, la insuficiente atención médica de la disfagia puede aumentar el riesgo de neumonía por aspiración.²⁸ Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: examinar algunos factores influyentes en la neumonía por aspiración en pacientes iraníes con nivel de conciencia reducido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal efectuado entre enero del 2020 y diciembre del 2021 en pacientes consecutivos, con nivel de conciencia disminuido, admitidos en hospitales de la Universidad de Ciencias Médicas de Sabzevar, Irán, debido a intoxicación, ictus o lesión craneal. *Criterios de inclusión:* pacientes con Escala de Coma de Glasgow de 14 o menos, causa confirmada (intoxicación, ictus o lesión cerebral traumática) y suficientes datos registrados (más de 80% de los requeridos) para la evaluación de neumonía por aspiración. *Criterios de exclusión:* pacientes con datos incompletos en el expediente que excedieran el 20% de variables decisivas u otras causas primarias de neumonía.

La neumonía por aspiración se diagnosticó con base en criterios clínicos (fiebre mayor de 38°C, más de 10,000/µL de leucocitos o empeoramiento de los síntomas respiratorios en las primeras 72 horas desde la admisión), radiografía de tórax con nuevos infiltrados consistentes con aspiración (lóbulo inferior derecho o lóbulo superior posterior). A 12 pacientes (7%) con radiografías equívocas se les hizo una tomografía computada torácica. En 28 casos (16%) se obtuvieron cultivos microbiológicos (esputo o lavado broncoalveolar) cuando fue clínicamente indicado, pero no de rutina debido a limitaciones de recursos. Se excluyeron diagnósticos diferenciales (neumonía adquirida en la comunidad,

atelectasia) con base en el contexto clínico y los patrones de imagen.

Los datos se recolectaron conforme a una lista de verificación de registros médicos, incluidos: datos demográficos, Escala de Coma de Glasgow, signos vitales, informes de laboratorio, radiología, tipo de intoxicación, estado de intubación, lavado gástrico, uso de carbón activado, convulsiones, vómitos, comorbilidades pulmonares y antecedente de tabaquismo. Las variables se seleccionaron con base en la bibliografía previa y la significancia univariada ($p < 0.10$). Se excluyeron las variables no significativas (vómitos por colinealidad con la Escala de Coma de Glasgow, $n < 5$ en algunos subgrupos de intubación) para evitar sobreajuste.

RESULTADOS

Se estudiaron 173 pacientes con edad media de 67.32 ($DE \pm 13.166$) años. Escala de Coma de Glasgow (7.92 ± 3.6), diástole (83.83 ± 18.63 mmHg). La presión arterial sistólica media fue de 148.50 mmHg ($DE \pm 39.36$, límites 80-260 mmHg, $n = 173$). Los tamaños de muestra variaron por datos faltantes: edad ($n = 173$), Escala de Coma de Glasgow ($n = 173$), presión arterial diastólica ($n = 169$), presión arterial sistólica ($n = 173$), pulso ($n = 171$). El modelo multivariable confirmó la Escala de Coma de Glasgow como predictor independiente ($OR 1.342$; $IC95\%: 1.007-1.789$; $p = 0.044$). Otras variables (edad, ictus, presión arterial, pulso) no fueron significativas. Solo hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la variable Escala de Coma de Glasgow y la neumonía por aspiración ($p = 0.044$). El examen de factores mostró que solo la Escala de Coma de Glasgow es predictiva entre las variables medidas.

DISCUSIÓN

En pacientes con disminución del nivel de conciencia se investigaron los factores que

contribuyen a la neumonía por aspiración. La mayoría eran hombres y quienes tuvieron neumonía fueron de edad mayor. Además, los pacientes con neumonía por aspiración tuvieron presión arterial y frecuencia cardiaca elevadas al ingreso. Una revisión sistemática de pacientes con neumonía por aspiración reveló que el género masculino, las enfermedades pulmonares y la disfagia son factores decisivos en su ocurrencia.²⁹ En el estudio de Sohn y colaboradores los pacientes con intoxicación por monóxido de carbono, con o sin neumonía por aspiración, no mostraron diferencias significativas; en quienes sí tuvieron neumonía, la presión arterial sistólica y diastólica se reportó significativamente más baja y la frecuencia cardiaca más alta.³⁰ La edad avanzada es un factor de riesgo de neumonía por aspiración.³¹ Si bien los pacientes con ésta tenían mayor presión arterial, ésta no se encontró como factor predictivo. En diversos estudios la variación en la significación de la presión arterial podría atribuirse a otros factores.^{30,32} En el ensayo de Peterson y su grupo, el nivel de la Escala de Coma de Glasgow, para individuos de 15 a 65 años, fue 9 o menos.³³ Sin duda, son muchos los factores traumáticos y no traumáticos que pueden originar la disminución del nivel de conciencia.¹

En un estudio de Levy y coautores, referente al pronóstico de pacientes en coma no traumático, se descubrió que quienes tuvieron disminución de conciencia o coma por accidentes cerebrovasculares, particularmente hemorragias subaracnoides, fueron quienes resultaron con el peor pronóstico y mayor tasa de recurrencia. También reveló que los pacientes con pérdida de conciencia por isquemia, disminución de oxígeno (hipoxia) y problemas hepáticos tuvieron el peor pronóstico.³⁴ En un estudio de Bogner y su equipo, de la prevalencia de lesiones cerebrales traumáticas que llevan a disminución de conciencia, se encontró que la lesión cerebral traumática resulta en disminución de conciencia en 1 de cada 5 adultos. Además,



el 3% tuvo, al menos, una lesión grave y casi el 10% experimentó un traumatismo que derivó en disminución de conciencia antes de los 15 años.³⁵ En el estudio de Blanc y colaboradores se discutió el diagnóstico y tratamiento de la disminución de conciencia. Solo el 62% (n = 93) tuvo una causa determinada: 39 causas cardíacas (taquicardia y bradicardia), 20 vasculares, 32 ataques epilépticos, 14 consumo de alcohol y 6 abuso de drogas.³⁶

En la investigación de Karim y su grupo, a propósito de causas, factores predisponentes y consecuencias clínicas de la neumonía por aspiración en niños, la forma más común fue la neumonitis química (52.1%). Los tres factores más frecuentes fueron: ingestión accidental (37.4%), cambios en el nivel de conciencia (34.6%) y trastornos neurológicos (29%).³⁷ La indagación de factores relacionados con la neumonía por aspiración, en casos de intoxicación, reveló varios factores predictivos. En una revisión sistemática de van der Maarel-Wierink y colaboradores se identificaron: género masculino, enfermedades pulmonares subyacentes, disfagia, diabetes mellitus, demencia, defectos enzimáticos, abuso de fármacos antipsicóticos e inhibidores de bomba de protones, así como enfermedad de Parkinson, como factores influyentes.²⁹ En el ensayo de Sohn y su grupo no hubo diferencia significativa en edad, pero quienes tuvieron neumonía correspondieron a los de menor presión arterial y mayor frecuencia cardíaca, con más días de hospitalización en salas generales y unidad de cuidados intensivos.³⁰ En un estudio de Khodabandeh y su grupo, a propósito de problemas pulmonares postintoxicación aguda por drogas, los hombres tuvieron más hospitalizaciones por complicaciones pulmonares, y la incidencia aumentó con la edad.³¹ Los resultados de DeToledo y colaboradores en relación con el riesgo de neumonía por aspiración postconvulsiones mostraron que en adultos sanos se incrementa por secreciones

orales aumentadas, trastornos en la deglución y postura inadecuada.³⁸ El estudio de Perković y coautores reportó mayor riesgo en pacientes ancianos con intoxicación por benzodiacepinas y mayor tasa de hospitalización.³⁹

Por último, en un estudio de Eizadi-Mood y su grupo (2018), relacionado con factores de riesgo de neumonía por aspiración en pacientes con intoxicación por drogas, género, edad, tipo de droga, nivel de conciencia, presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura al ingreso, convulsiones, antecedentes de enfermedad pulmonar y tabaquismo, lavado gástrico e intubación endotraqueal diferían significativamente entre pacientes con y sin neumonía por aspiración. La duración de la hospitalización fue mayor en estos últimos. Entre ellos, convulsiones, vómitos, historial pulmonar, edad, género masculino, frecuencia cardíaca e intubación endotraqueal fueron predictivos.⁴⁰ Un estudio de Raghav Gopal Poduval y colaboradores (2015) encontró que 32 de 138 pacientes (23.2%) tuvieron neumonía por aspiración, 14 (10.1%) requirieron traqueostomía. Los factores de riesgo adicionales: ventilación mecánica (n = 15) y problemas laringeos se consideraron, aunque limitados por la baja prevalencia, alineados con lo que se menciona en la bibliografía en referencia a la predisposición a la aspiración bronquial.

CONCLUSIÓN

La edad avanzada, el sexo masculino y tener varias comorbilidades fueron factores que se asociaron con mayor riesgo de neumonía por aspiración. La Escala de Coma de Glasgow es un factor predictivo en su ocurrencia. El riesgo de aspiración disminuye en alrededor del 34% con cada incremento en la puntuación de la Escala de Coma de Glasgow. Estos resultados son importantes para detectar, con precisión, la neumonía por aspiración en ancianos y poblaciones de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. Pan D, Chung S, Nielsen E, Niederman MS, editors. *Aspiration Pneumonia*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, New York: Thieme Medical Publishers, 2024.
2. Patel J, Sohal A, Chaudhry H, Kalra, et al. Predictors and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing esophagogastroduodenoscopy: national inpatient sample 2016-2020. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024; 36 (3): 298-305. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002698>
3. Maamoun AF, Bardan H. Evaluation of aspiration pneumonia (risk factors, treatment, diagnosis, prognosis) in Damascus Hospital between 2013 and 2022 (Retrospective study). *ResearchGate* 2023. 10.21203/rs.3.rs-3204041/v1
4. Gupte T, Knack A, Cramer JD. Mortality from aspiration pneumonia: incidence, trends, and risk factors. *Dysphagia* 2022; 37 (6): 1493-500. <https://doi.org/10.1007/s00455-022-10412-w>
5. Wakabayashi T, Hamaguchi S, Morimoto K. Clinically defined aspiration pneumonia is an independent risk factor associated with long-term hospital stay: a prospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine* 2023; 23 (1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02641-y>
6. Ueda A, Nohara K. Criteria for diagnosing aspiration pneumonia in Japan -A scoping review. *Respiratory Investigation* 2024; 62 (1): 128-36. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.11.004>
7. Otaka Y, Harada Y, Shiroto K, Morinaga Y, et al. Early swallowing rehabilitation and promotion of total oral intake in patients with aspiration pneumonia: A retrospective study. *Plos one* 2024; 19 (1): e0296828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296828>
8. Aboutalebi S, Fotouhi Ghiam A. The etiologies and early prognosis of non-traumatic loss of consciousness in Fate-meh Zahra Hospital of Bushehr Port. *ISMJ* 2004; 7 (1): 40-6.
9. Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chemico-biological interactions* 2013; 206 (3): 444-51. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.10.011>
10. Sanivarapu RR, Gibson J, Overmeyer KA. Aspiration pneumonia (nursing). *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing, 2023.
11. Lidetu T, Muluneh EK, Wassie GT. Incidence and predictors of aspiration pneumonia among stroke patients in Western Amhara region, North-West Ethiopia: A retrospective follow up study. *Int J General Medicine* 2023;1303-15. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S400420>.
12. Masoumi G, Ganjei Z, Teymoori E, Sabzghabaee AM, et al. Evaluating the prevalence of intentional and unintentional poisoning in vulnerable patients admitted to a referral hospital. *J Isfahan Medical School* 2013; 31 (252): 1452-60.
13. DeVito M, Bokkers B, van Duursen MB, van Ede K, et al. The 2022 world health organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for polychlorinated dioxins, dibenzofurans and biphenyls. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2024; 146: 105525. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105525>
14. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. *Medical Journal of Australia* 1993; 158 (1): 28-30. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1993.tb121644.x> Digital Object Identifier (DOI)
15. Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five-year survival after intensive care-comparison of 12,180 patients with the general population. *Critical Care Medicine* 1996; 24 (12): 1962-7.
16. Kelly J. Adverse drug effects: a nursing concern: John Wiley & Sons, 2006.
17. Adnet F, Borron SW, Finot M-A, Minadeo J, et al. Relation of body position at the time of discovery with suspected aspiration pneumonia in poisoned comatose patients. *Critical Care Medicine* 1999; 27 (4): 745-8. <https://doi.org/10.1097/00003246-199904000-00028>
18. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic Clinics* 2008; 26 (4): 871-95.
19. Kung H-C, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.07.003>
20. Gujjar A, Deibert E, Manno E, Duff S, Diringer MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology* 1998; 51 (2): 447-51. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.2.447>
21. Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke* 2007; 38 (8): 2284-91. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478156>
22. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, et al. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164 (16): 1761-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.16.1761>
23. Xu Z, Gu Y, Li J, Wang C, et al. Dysphagia and aspiration pneumonia in elderly hospitalization stroke patients: Risk factors, cerebral infarction area comparison. *J Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2019; 32 (1): 85-91. <https://doi.org/10.3233/BMR-170801>
24. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabilitation* 2006; 21 (5): 375-78.
25. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica* 2006; 148: 255-68. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>
26. Altman KW, Yu GP, Schaefer SD. Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck*



- Surgery. 2010; 136 (8): 784-9. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.129>
27. Hansen TS, Larsen K, Engberg AW. The association of functional oral intake and pneumonia in patients with severe traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008; 89 (11): 2114-20. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.04.013>
28. Quagliarello V, Ginter S, Han L, Van Ness P, et al. Modifiable risk factors for nursing home-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40 (1): 1-6. <https://doi.org/10.1086/426023>
29. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM, Schols JM, et al. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(5):344-54.
30. Sohn ChangHwan SC, Huh JinWon HJ, Seo DongWoo SD, Oh BumJin OB, et al. Aspiration pneumonia in carbon monoxide poisoning patients with loss of consciousness: prevalence, outcomes, and risk factors. 2018.
31. Khodabandeh F, Agin K. Assessment of aspiration-induced lung injuries among acute drug poisoning patients; Loghman Hakim Hospital, Poisoning center. *Int J Med Toxicology and forensic medicine* 2016; 6(4) (4):209-16.
32. Quinn AK, Ayuurebobi K, Jack DW, Boamah EA, et al. Association of Carbon Monoxide exposure with blood pressure among pregnant women in rural Ghana: evidence from GRAPHs. *Int J Hygiene and environmental health* 2016; 219 (2): 176-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.10.004>
33. Peterson SJ, Tsai AA, Scala CM, Sowa DC, et al. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation. *J Amer Dietetic Association* 2010; 110 (3) :427-33. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.11.020>
34. Levy DE, Bates D, Caronna JJ, et al. Prognosis in nontraumatic coma. *Annals of Internal Medicine* 1981; 94 (3): 293-301. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-94-3-293>
35. Bogner J, Corrigan JD, Yi H, Singichetti B, et al. Lifetime history of traumatic brain injury and behavioral health problems in a population-based sample. *J Head Trauma Rehabilitation* 2020; 35 (1): E43-E50. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000488>
36. Blanc J, Genet L, Forneiro I, Mansouri J, et al. Short loss of consciousness: etiology and diagnostic approach. Results of a prospective study. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983). 1989; 18 (18): 923-6.
37. Karim R, Momin I, Lalani I, Merchant S, et al. Aspiration pneumonia in pediatric age group: etiology, predisposing factors and clinical outcome. *JPMA* 1999; 49 (4):105-8.
38. DeToledo JC, Lowe MR, Gonzalez J, Haddad H. Risk of aspiration pneumonia after an epileptic seizure: a retrospective analysis of 1634 adult patients. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5 (4): 593-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.03.009>
39. Perković VN, Vuković EG, Šegrt Z, Đorđević S, Jović SJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanitetski pregled* 2016; 73 (3): 234-8. <https://doi.org/10.2298/VSP141208025P>
40. Eizadi-Mood N, Mazroei-Sebedani S, Soltaninejad F, Babak A. Risk factors associated with aspiration pneumonia among the patients with drug intoxication. *J Isfahan Medical School* 2018; 36 (479): 510-6.

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.



Modelo de análisis desde la rigidez arterial hasta la aorta abdominal: un modelo en cadena de los segmentos aórticos

Analysis model from arterial stiffness to the abdominal aorta: a chain model of aortic segments.

Alberto Guevara Tirado

Resumen

OBJETIVO: Desarrollar un modelo que analice las interacciones entre los diferentes segmentos aórticos, desde el seno aórtico de Valsalva hasta la aorta abdominal, y su repercusión en la propagación de la rigidez arterial.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal efectuado con la información de una base de datos secundaria de pacientes evaluados mediante tomografía computada de tórax. El índice vascular cardio-tobillo promedio se consideró una variable predictora y el diámetro de la aorta abdominal una variable dependiente. Los segmentos aórticos incluidos como mediadores fueron: seno aórtico de Valsalva, unión sinotubular, aorta ascendente media, arco aórtico medio, aorta descendente media y aorta diafragmática. Para estimar los efectos directos e indirectos y gráfico acíclico dirigido para sustentar la estructura causal se emplearon modelos de mediación secuencial.

RESULTADOS: Se analizó una base de datos de 801 pacientes en quienes el índice vascular cardio-tobillo promedio mostró efectos significativos en el seno aórtico de Valsalva (coef: 0.4177), unión sinotubular (0.1348), aorta ascendente media (0.8220), arco aórtico medio (0.2398) y aorta descendente media (0.3807). No tuvo efecto directo en la aorta abdominal (coef: 0.0405; IC95%: -0.0366-0.1176), pero sí un efecto indirecto total significativo (coef: 0.6061; IC95%: 0.5064-0.7112) mediado, principalmente, por la aorta descendente media y en el diafragma.

CONCLUSIONES: El índice vascular cardio-tobillo promedio no influye, directamente, en el diámetro aórtico abdominal, pero sí indirectamente mediante secuencias de estructuras anatómicas aórticas, solo que sugiere que la rigidez arterial se transmite desde los segmentos proximales hacia los distales, resaltando la aorta como una unidad funcional integrada.

PALABRAS CLAVE: Rigidez vascular; aorta; anatomía regional; modelos cardiovasculares; análisis de mediación.

Abstract

OBJECTIVE: Develop a model that analyses the interactions between the various aortic segments -from the aortic sinuses of Valsalva to the abdominal aorta- and the effect these interactions have on the propagation of arterial stiffness.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was conducted using information from a secondary database of patients who had undergone chest computed tomography scans. The mean cardio-ankle vascular index was used as the predictor variable and the abdominal aortic diameter as the outcome. The aortic segments included as mediators were: aortic sinus of Valsalva, sinotubular junction, mid ascending aorta, mid aortic arch, mid descending aorta, and aorta at the diaphragm. Sequential mediation models and a directed acyclic graph were used to estimate direct and indirect effects and support the causal structure.

Médico cirujano, maestro en medicina, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

ORCID
<https://orcid.org/0000-0001-7536-7884>

Recibido: 2 de mayo 2025

Aceptado: 20 de noviembre 2025

Correspondencia

Alberto Guevara Tirado
albertoguevara1986@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Guevara-Tirado A. Modelo de análisis desde la rigidez arterial hasta la aorta abdominal: Un modelo en cadena de los segmentos aórticos. Med Int Méx; 2026; 42: e10506.

RESULTS: The cardio-ankle vascular index was analysed in a database of 801 patients and was found to have a significant effect on the aortic sinus of Valsalva (coefficient: 0.4177), the sinotubular junction (coefficient: 0.1348), the middle ascending aorta (coefficient: 0.8220), the middle aortic arch (coefficient: 0.2398) and the middle descending aorta (coefficient: 0.3807). There was no direct effect on the abdominal aorta (coefficient: 0.0405; 95% confidence interval: -0.0366 to 0.1176), but a significant total indirect effect was observed (coefficient: 0.6061; 95% confidence interval: 0.5064 to 0.7112), mainly mediated by the middle descending aorta and the diaphragm.

CONCLUSIONS: CAVI does not directly influence abdominal aortic diameter but does so indirectly through sequential anatomical structures, suggesting that arterial stiffness is transmitted from proximal to distal segments, highlighting the aorta as an integrated functional unit.

KEYWORDS: Vascular stiffness; Aorta; Anatomy, Regional; Models, cardiovascular; Mediation analysis.

ANTECEDENTES

La rigidez arterial ha emergido como un indicador clave de la salud cardiovascular debido a que está estrechamente vinculada con diversos factores de riesgo: hipertensión, diabetes y envejecimiento.¹ Conforme la rigidez de las arterias aumenta, la capacidad de los vasos para dilatarse y contraerse de manera eficiente se afecta, lo que a su vez incrementa la presión sistólica y contribuye al deterioro progresivo de la función cardiovascular.² La rigidez arterial no es homogénea a lo largo de todo el árbol arterial; de hecho, diferentes segmentos aórticos muestran características biomecánicas particulares que afectan la propagación de la rigidez a lo largo del sistema arterial.³

Los diferentes segmentos aórticos toracoabdominales exhiben distintas respuestas a los cambios hemodinámicos y de presión,⁴ lo que puede repercutir en la rigidez de la aorta abdominal, que juega un papel decisivo en la regulación del flujo sanguíneo hacia los órganos abdominales y las extremidades inferiores. Varios estudios

sugieren que la rigidez arterial debe considerarse un fenómeno interdependiente, en el que las alteraciones en un segmento aórtico pueden tener efectos en cadena en los segmentos posteriores y afectar la hemodinámica global del sistema arterial.^{5,6}

Esta vía funcional refleja cómo las variaciones en la rigidez de un segmento aórtico pueden propagarse a través de la aorta, alterando de forma acumulativa su comportamiento biomecánico.⁷ La aorta abdominal, por ser el último segmento del sistema arterial aórtico, puede reflejar de manera más evidente los efectos de esta propagación: se vuelve particularmente vulnerable a las alteraciones hemodinámicas generadas por la rigidez de los segmentos previos. Este patrón tiene implicaciones directas en la circulación sanguínea, sobre todo ante padecimientos como la hipertensión arterial, la insuficiencia renal crónica y las enfermedades cardiovasculares asociadas con la rigidez arterial.

Por ello, el objetivo de este estudio fue: desarrollar un modelo que analice las interacciones



entre los diferentes segmentos aórticos, desde el seno aórtico de Valsalva hasta la aorta abdominal, y su repercusión en la propagación de la rigidez arterial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y analítico fundamentado en una base de datos secundaria obtenida del repositorio *Harvard Dataverse*. Esta base contiene información de adultos evaluados mediante tomografía computada de tórax, sin contraste, recolectada entre marzo de 2018 y octubre de 2019. Se integró con 801 personas mayores de 18 años, con y sin comorbilidades, de quienes se obtuvo una tomografía de tórax en el marco del estudio original. Según los criterios de selección para la base de datos establecidos por los autores del estudio, no hubo participantes con antecedentes de enfermedades arteriales graves o padecimientos que pudieran alterar significativamente la anatomía vascular. En particular, no se consideraron individuos con antecedentes de revascularización o reemplazo de la aorta, colocación de *stents*, síndromes genéticos asociados con enfermedades aórticas (como Marfan o Turner), malformaciones congénitas relevantes, enfermedades inflamatorias que afectaran la aorta, síndromes aórticos agudos, aneurismas, hipovolemia o inestabilidad hemodinámica aguda, insuficiencia cardiaca avanzada con fracción de eyección reducida, ni pacientes en hemodiálisis. Para este análisis se utilizaron todos los registros disponibles en la base de datos, sin aplicar técnicas de muestreo ni procedimientos de aleatorización.

Variables y mediciones

Se analizaron todas las variables relacionadas con la rigidez arterial y la estructura anatómica de la aorta. La variable predictora principal fue el promedio del índice vascular cardio-tobillo (CAVI), definido como el promedio del índice vascular cardio-tobillo obtenido de ambas ex-

tremidades, utilizado como indicador de rigidez arterial sistémica. Esta variable representó el punto de partida del análisis de mediación. Como variables mediadoras se consideraron distintas estructuras anatómicas de la aorta, evaluadas mediante técnicas de imagen con mediciones efectuadas mediante un sistema automatizado basado en inteligencia artificial, diseñado para la segmentación de órganos a partir de imágenes de tomografía computada.⁸ Estas regiones se modelaron secuencialmente según su disposición anatómica a lo largo de la aorta, y fueron el seno aórtico de Valsalva, la unión sinotubular, la aorta ascendente media, el arco aórtico medio, la aorta descendente media y la aorta en el diafragma. Todas estas secciones se midieron en milímetros (mm) y se incluyeron como mediadores intermedios con el propósito de explorar cómo se transmite el efecto de la rigidez arterial a lo largo del conducto aórtico. Por último, el diámetro de la aorta abdominal se consideró una variable de desenlace, al representar el resultado anatómico de mayor interés asociado con el efecto acumulativo de la rigidez vascular. Las variables mediadoras se modelaron como dependientes intermedias dentro de una cadena jerárquica de regresiones, lo que permitió estimar los efectos directos e indirectos de CAVI en el diámetro de la aorta abdominal. Es necesario considerar que, debido a que la regresión PROCESS de Hayes solo admite un máximo de 6 mediadores, se excluyó el arco aórtico proximal y la aorta torácica descendente proximal.

Análisis estadístico

Para evaluar la relación entre la rigidez arterial y el diámetro de la aorta abdominal, se utilizó un enfoque de mediación en múltiples niveles basado en modelos de regresión lineal. El índice CAVI, definido como el promedio del índice vascular cardio-tobillo entre los lados derecho e izquierdo, se consideró una variable predictora y el diámetro de la aorta abdominal se estableció como variable de desenlace. Las

estructuras anatómicas de la aorta se consideraron variables mediadoras dentro del trayecto fisiológico del flujo arterial desde el corazón hasta la aorta distal. En ellas se incluyeron múltiples estructuras aórticas como mediadores intermedios, organizados según su disposición anatómica y fisiológica: seno aórtico de Valsalva, unión sinotubular, aorta ascendente media, arco aórtico medio, aorta descendente media y aorta en el diafragma.

El análisis de mediación se implementó utilizando el modelo 6 del macro PROCESS para SPSS, desarrollado por Andrew F. Hayes. Este modelo permite estimar múltiples trayectorias de mediación secuencial en paralelo, para evaluar los efectos directos e indirectos de una variable predictora en un resultado final a través de múltiples mediadores ordenados jerárquicamente.⁹ Para ello se utilizó un procedimiento de *bootstrapping* con 5000 remuestreos para obtener intervalos de confianza del 95% no paramétricos, lo que garantiza una estimación robusta de los efectos indirectos, incluso cuando la distribución del estimador no es normal. El *bootstrapping* es una técnica estadística que consiste en generar múltiples muestras aleatorias, con reemplazo, a partir de los datos originales. Esto permite aproximar la distribución de los estimadores sin asumir normalidad, con incremento de la precisión y fiabilidad de los intervalos de confianza calculados.^{10,11}

Además, se elaboró un gráfico acíclico dirigido que representa, gráficamente, las rutas causales evaluadas en el modelo, diferenciando las trayectorias directas e indirectas. Todas las estimaciones se hicieron considerando un nivel de significación de $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se procesaron en el programa SPSS (versión 26) y el macro PROCESS de Andrew F. Hayes versión 4.2, lo que garantiza un procesamiento riguroso de las trayectorias de mediación y la interpretación de los efectos acumulativos.

Consideraciones éticas

Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron del repositorio de acceso abierto *Harvard Dataverse*, disponibles con la licencia Creative Commons Zero (CC0), que permite su uso sin limitaciones. Al tratarse de un conjunto de datos secundarios completamente anónimos, no se requirieron aprobaciones éticas adicionales ni autorizaciones específicas. La confidencialidad de la información se resguardó con apego a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

El conjunto de datos está disponible en: <https://dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.7910/DVN/C0YY9I>

Para detalles específicos puede consultarse: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.737161>

RESULTADOS

El índice CAVI tuvo una media de 8.19 ± 1.43 , con valores entre 3.22 y 14.74. En cuanto a los diámetros aórticos se observó una tendencia decreciente desde los segmentos proximales hacia los distales. El seno aórtico de Valsalva tuvo la mayor media (35.23 mm; DE = 4.25), mientras que el menor valor promedio se registró en la aorta abdominal (23.85 mm; DE = 2.56). Esta distribución sugiere una disminución progresiva del diámetro aórtico a lo largo del eje toracoabdominal. **Cuadro 1**

El modelo de regresión demuestra que CAVI tuvo efectos significativos en varias estructuras aórticas. Se relacionaron de forma significativa con el seno aórtico de Valsalva (coef. 0.4177), la unión sinotubular (coef. 0.1348), la aorta ascendente media (coef. 0.8220), el arco aórtico medio (coef. 0.2398), y la aorta descendente media (coef. 0.3807), con $p < 0.05$ en todos los casos. Estos mediadores, a su vez, tuvieron efectos significativos entre sí.

Cuadro 1. Estadísticos descriptivos de rigidez arterial (CAVI) y diámetros aórticos segmentarios (mm) en la población estudiada (n = 801)

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
M.CAVI (adimensional)	3.215	14.735	8.189	1.429
Seno aórtico de Valsalva (mm)	21.4	51.1	35.23	4.25
Unión sinotubular (mm)	23	51.8	32.98	4.05
Aorta ascendente media (mm)	23.5	53.6	37.12	4.73
Arco aórtico medio (mm)	19.3	39.4	30.31	3.08
Aorta torácica descendente media (mm)	15.9	35.5	25.64	3.19
Aorta en el diafragma (mm)	15.3	33.5	25.25	2.60
Aorta abdominal (mm)	13.0	31.7	23.85	2.56

CAVI: promedio del índice cardio-tobillo.

El seno aórtico de Valsalva influyó en la aorta ascendente media (coef. 0.1667), y la unión sinotubular afectó a la aorta ascendente media (coef. 0.6671). En cuanto a la mediación, la aorta descendente media y la aorta en el diafragma tuvieron efectos importantes en la aorta abdominal, con coeficientes de 0.6081 y 0.6111, respectivamente. Todos los efectos reportados fueron estadísticamente significativos, con intervalos de confianza que no incluyeron el cero. **Cuadro 2**

CAVI no tuvo un efecto directo en el diámetro de la aorta abdominal (0.0405) porque hubo un intervalo de confianza que incluyó el 0, lo que indica que el efecto no fue significativo. En contraste, el efecto indirecto total de CAVI sobre la aorta abdominal fue mucho mayor (0.6061) y estadísticamente significativo. Los efectos indirectos específicos a través de la aorta descendente media, el arco aórtico medio y la aorta en el diafragma fueron también significativos, con valores de efecto que varían entre 0.0561 y

Cuadro 2. Resumen del modelo de regresión para cada mediador y variable dependiente (modelo 6, procedimiento PROCESS)

Variable dependiente	Variable predictora	Coef.	EE	t	p	IC95%
Seno aórtico de Valsalva	CAVI	04177	0.1043	40.058	0.0001	[0.2130-0.6224]
Unión sinotubular	CAVI	01348	0.0557	24.218	0.0157	[0.0255-0.2440]
	Seno aórtico de Valsalva	07868	0.0187	420.860	< 0.001	[0.7501-0.8235]
Aorta ascendente media	CAVI	08220	0.0744	110.542	< 0.001	[0.6761-0.9680]
	Seno aórtico de Valsalva	01667	0.0447	37.342	0.0002	[0.0791-0.2544]
	Unión sinotubular	0.6671	0.0471	141.564	< 0.001	[0.5746-0.7596]
Arco aórtico medio	CAVI	0.2398	0.0478	50.196	< 0.001	[0.1460-0.3336]
	Aorta ascendente media	0.4003	0.0212	188.922	< 0.001	[0.3587-0.4419]
Aorta descendente media	CAVI	0.3807	0.0461	82.607	< 0.001	[0.2902-0.4712]
	Arco aórtico medio	0.5280	0.0337	156.835	< 0.001	[0.4619-0.5941]
Aorta en el diafragma	Aorta descendente media	0.6081	0.0301	202.323	< 0.001	[0.5491-0.6671]
Aorta abdominal	Aorta en el diafragma	0.6111	0.0342	178.426	< 0.001	[0.5438-0.6783]

CAVI: promedio del índice cardio-tobillo.

0.1415, lo que confirma que el efecto indirecto es el mecanismo principal a través del cual la rigidez arterial, representado por CAVI, influye en la aorta abdominal. **Cuadro 3**

La **Figura 1** (gráfico acíclico dirigido) ilustra la relación causal entre CAVI como exposición y

el diámetro de la aorta abdominal como resultado. CAVI tuvo un efecto directo en la aorta abdominal, mientras que existen diversas rutas indirectas mediadas por estructuras anatómicas, como la aorta descendente media, el arco aórtico medio y la aorta ascendente media. El seno aórtico de Valsalva y la unión sinotubular

Cuadro 3. Efecto directo e indirectos de CAVI en la aorta abdominal

Tipo de efecto	Camino	Efecto	EE / EE Boot	IC 95%
Directo	CAVI → aorta abdominal	0.0405	0.0393	[-0.0366; 0.1176]
Indirecto (total)	CAVI → aorta abdominal (total efecto indirecto)	0.6061	0.0521	[0.5064; 0.7112]
Indirecto	CAVI → aorta descendente media → aorta abdominal	0.0561	0.0156	[0.0286; 0.0902]
Indirecto	CAVI → aorta descendente media → aorta en el diafragma → aorta abdominal	0.1415	0.0198	[0.1053; 0.1831]
Indirecto	CAVI → arco aórtico medio → aorta descendente media → aorta abdominal	0.0501	0.0096	[0.0327; 0.0710]
Indirecto	CAVI → arco aórtico medio → aorta descendente media → aorta en el diafragma → aorta abdominal	0.0646	0.0101	[0.0470; 0.0871]
Indirecto	CAVI → aorta ascendente media → arco aórtico medio → aorta descendente media → aorta en el diafragma → aorta abdominal	0.0172	0.0051	[0.0083; 0.0283]

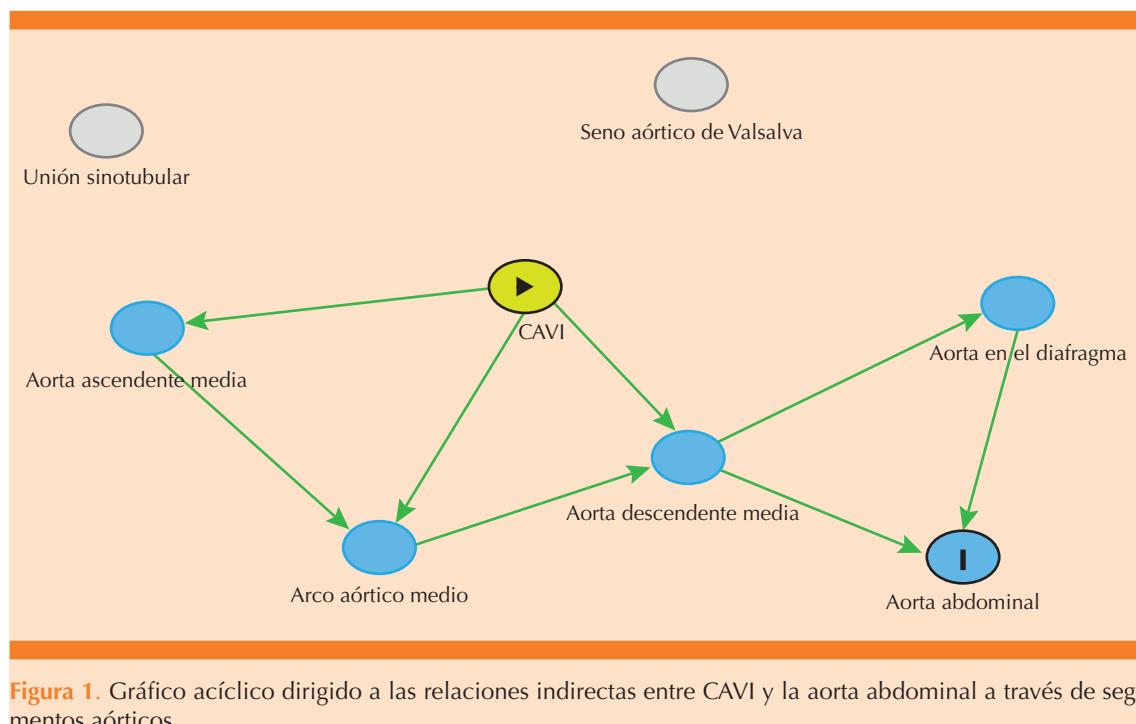


Figura 1. Gráfico acíclico dirigido a las relaciones indirectas entre CAVI y la aorta abdominal a través de segmentos aórticos.



no actuaron como mediadores en este modelo, se consideraron mediadores inadvertidos. Esta representación gráfica evidencia los efectos directos e indirectos de la rigidez arterial, representado por CAVI, sobre el diámetro aórtico, subrayando la complejidad de las interacciones anatómicas implicadas.

DISCUSIÓN

El estudio evidencia que la rigidez arterial, estimada mediante CAVI, influye en el diámetro de la aorta abdominal de forma indirecta. Si bien el efecto directo no fue significativo (coef. = 0.0405), el indirecto total sí lo fue (coef. = 0.6061; IC95%: 0.5064-0.7112), mediado por estructuras aórticas intermedias. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que la rigidez arterial no actúa de forma localizada, sino que altera la transmisión de la onda de pulso a lo largo de todo el eje arterial.¹¹ Conforme esta rigidez se propaga desde la raíz aórtica, las estructuras intermedias, como la aorta ascendente, arco aórtico y aorta descendente, pueden modificar gradualmente la forma, la velocidad y la intensidad de la onda de presión, generando una carga mecánica progresiva en los segmentos distales. En particular, la aorta abdominal, que al ser una región propensa a cambios estructurales por su menor elasticidad y mayor exposición a presiones sistólicas,¹² puede dilatarse en respuesta a este estímulo prolongado, incluso en ausencia de efectos directos detectables desde el origen hemodinámico.

Los análisis de mediación revelaron que las estructuras con mayor contribución a este proceso fueron la aorta descendente media y la aorta diafragmática, cuyas trayectorias tuvieron efectos indirectos significativos (coeficientes de 0.0561 y 0.1415, respectivamente). Estas regiones parecen funcionar como nodos clave en la transmisión de la rigidez arterial hacia la aorta abdominal. Esto puede deberse al hecho de que ambas estructuras representan puntos de transición

anatómica donde las fuerzas hemodinámicas y la presión de pulso se redistribuyen^{13,14} y facilitan la propagación de la rigidez desde los segmentos torácicos hacia el segmento abdominal. La aorta descendente media, al recibir el flujo del arco aórtico, puede actuar como conducto directo de conducción de la onda de pulso, mientras que la aorta diafragmática que, debido a sus características proximales a la aorta abdominal,¹⁵ al ofrecer mayor resistencia y poseer menor distensibilidad, amplifica los efectos de la rigidez en la aorta infradiafragmática.

Además, se identificaron otras rutas de mediación significativas que incluyeron el arco aórtico medio y la aorta ascendente media, con trayectorias más complejas que mantuvieron significación estadística. En particular, la ruta que comprende desde la aorta ascendente media hasta la aorta abdominal a través del arco aórtico medio, la aorta descendente media y la aorta diafragmática tuvieron un efecto acumulativo estadísticamente significativo, aunque menor en magnitud (coeficiente = 0.0172), lo que evidencia la naturaleza jerárquica y secuencial de la propagación del efecto del CAVI. Este patrón refuerza la idea de que la rigidez arterial no se transmite de manera homogénea, sino que depende de la arquitectura segmentaria de la aorta y de las propiedades biomecánicas específicas de cada región.

A pesar de que el seno aórtico de Valsalva y la unión sinotubular mostraron asociaciones significativas con CAVI en los análisis de regresión individual (coeficientes de 0.4177 y 0.1348, respectivamente), estas estructuras no participaron en rutas mediadoras significativas hacia la aorta abdominal. Esta observación sugiere que su papel podría estar restringido al control proximal del flujo y la elasticidad aórtica cerca del corazón,^{16,17} sin ejercer influencia estructural directa en el ensanchamiento distal de la aorta. De hecho, ambos segmentos anatómicos actuaron como nodos “inadvertidos” dentro del

gráfico acíclico dirigido, lo que refuerza la idea de que, aunque funcionalmente relevantes en el inicio de la trayectoria hemodinámica, no contribuyen de forma activa a la transmisión del efecto de rigidez arterial hacia los segmentos más distales de la aorta.

En conjunto, estos hallazgos resaltan la importancia de considerar rutas anatómicas específicas para evaluar los efectos de la rigidez arterial en la morfología aórtica. La modelación a través de mediación serial permitió dilucidar la trayectoria estructural más recomendable por la que el aumento de la rigidez arterial repercute negativamente en la dilatación de la aorta abdominal. Estos resultados podrían tener implicancias clínicas relevantes porque apoyan la idea de que las intervenciones tempranas dirigidas a mejorar la elasticidad arterial podrían prevenir alteraciones morfológicas distales, como la dilatación aneurismática de la aorta abdominal.

Además, en pacientes con hipertensión resistente o envejecimiento vascular prematuro, el CAVI podría utilizarse como método de tamizaje para seguimiento progresivo de los segmentos proximales, como la aorta descendente media, anticipando cambios morfológicos distales. En segundo lugar, el modelo propuesto podría guiar intervenciones terapéuticas más personalizadas. Pueden implementarse tratamientos que mejoren la elasticidad arterial, como los inhibidores de la ECA o intervenciones en el estilo de vida, con el objetivo no solo de disminuir la rigidez en sí misma, sino también de preservar la integridad estructural de toda la red aórtica, y disminuir con ello el riesgo de complicaciones como aneurismas o disecciones.

Entre las principales limitaciones del estudio destaca el diseño transversal, que impide establecer relaciones causales entre la rigidez arterial y los cambios en el diámetro de la aorta abdominal. Si bien se utilizaron modelos de mediación robustos, no se incluyeron potenciales

factores de confusión, como la presión arterial central, la actividad inflamatoria subclínica, la composición de la pared aórtica, y la fracción de eyección cardiaca, elementos que podrían influir en la relación observada. Otra limitación relevante es la naturaleza indirecta de la medición de la rigidez arterial a través del CAVI, que si bien es un índice validado, puede estar influido por variaciones hemodinámicas transitorias. Por último, la muestra estuvo compuesta por individuos aparentemente sanos, lo que restringe la generalización de los hallazgos a poblaciones con comorbilidades cardiovasculares o metabólicas, donde la evolución de la rigidez arterial podría seguir patrones fisiopatológicos distintos.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio evidencian que la rigidez arterial, medida con el parámetro CAVI no ejerce un efecto directo significativo en el diámetro de la aorta abdominal. Su influencia se manifiesta de manera indirecta a través de una red estructurada de mediadores anatómicos aórticos, entre los que destaca, especialmente, la participación de la aorta descendente media y la aorta diafragmática, como puntos clave en la transmisión de este efecto. Al comprender mejor este fenómeno se podrán generar nuevas perspectivas de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a diversas enfermedades cardiovasculares, ofreciendo además un marco para la evaluación y el tratamiento de afecciones relacionadas con la alteración de la rigidez arterial.

DECLARACIONES

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Financiado por el autor.



Contribución del autor

Es responsable del contenido de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res* 2021; 128 (7): 864-86. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061>
2. Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens* 2023; 29 (1): 31. <http://dx.doi.org/10.1186/s40885-023-00258-1>
3. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (9): 1237-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>
4. Marlevi D, Mariscal-Harana J, Burris NS, Sotelo J, et al. Altered aortic hemodynamics and relative pressure in patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2022; 15 (4): 692-707. <http://dx.doi.org/10.1007/s12265-021-10181-1>
5. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (5): 932-43. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29>
6. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (4): 975-84. [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01108-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01108-1)
7. Shahbad R, Kazim M, Razian SA, Desyatova A, et al. Variations in stiffness and structure of the human aorta along its length. *Sci Rep* 2025; 15 (1): 11120. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-025-95008-8>
8. Wang Y, Yang J, Lu Y, Fan W, et al. Thoracic aorta diameter calculation by artificial intelligence can predict the degree of arterial stiffness. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 737161. <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.737161>
9. Lo CC, Chen IC, Ho WS, Cheng YC. A sequential mediation model of perceived social support, mindfulness, perceived hope, and mental health literacy: An empirical study on Taiwanese university students. *Acta Psychol (Amst)* 2023; 240 (104016): 104016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpsy.2023.104016>
10. Bootstrapping (statistics) EBSCO Information Services, Inc. www.ebsco.com/research-starters/science/bootstrapping-statistics
11. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, Yuan H, et al. Trajectories of age-related arterial stiffness in Chinese men and women. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (8): 870-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.039>
12. Mileva N, Velikova T, Velikov T, Vassilev D. Aortic elasticity and cardiovascular risk stratification: A narrative review on the current understanding. *J Vascular Diseases* 2024; 3 (1): 88-101. <http://dx.doi.org/10.3390/jvd3010008>
13. The aorta Teachmeanatomy.info. TeachMeAnatomy; 2015. <https://teachmeanatomy.info/abdomen/vasculature/arteries/aorta/>
14. Wang X, Carpenter HJ, Ghayesh MH, Kotousov A, et al. A review on the biomechanical behavior of the aorta. *J Mech Behav Biomed Mater* 2023; 144 (105922): 105922. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105922>
15. Wilson KA, Lindholt JS, Hoskins PR, Heickendorff L, et al. The relationship between abdominal aortic aneurysm distensibility and serum markers of elastin and collagen metabolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21 (2): 175-8. <http://dx.doi.org/10.1053/ejvs.2001.1303>
16. Bass D, Sharma S, Tivakaran VS. Sinus of Valsalva aneurysm. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448198/>
17. Jahren SE, Demirel C, Bornemann KM, Corso P, et al. Altered blood flow due to larger aortic diameters in patients with transcatheter heart valve thrombosis. *APL Bioeng* 2023; 7 (4): 046120. <http://dx.doi.org/10.1063/5.0170583>

Los artículos publicados, recibidos a través de la plataforma de la revista, con fines de evaluación para publicación, una vez aceptados, aun cuando el caso clínico, un tratamiento, o una enfermedad hayan evolucionado de manera distinta a como quedó asentado, nunca serán retirados del histórico de la revista. Para ello existe un foro abierto (**Cartas al editor**) para retractaciones, enmiendas, aclaraciones o discrepancias.



Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (*Open Journal System*), junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Debe ingresar a: www.revisionporpares.com, registrarse y cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. La extensión no deberá exceder de 12 cuartillas (2500 palabras). Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.medicinainterna.org.mx

Solo en caso de que no pueda acceder al sistema de gestión OJS podrá mandar su artículo al correo electrónico revisardearticulos@medintmex.com

Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa, por escrito, del editor.

Los artículos publicados, recibidos a través de la plataforma de la revista, con fines de evaluación para publicación, una vez aceptados, aun cuando el caso clínico, un tratamiento, o una enfermedad hayan evolucionado de manera distinta a como quedó asentado, nunca serán retirados del histórico de la revista. Para ello existe un foro abierto (Cartas al editor) para retractaciones, enmiendas, aclaraciones o discrepancias.

2. El manuscrito comprende:

- 2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores (el límite máximo debe ser de 6 integrantes, es decir, el autor principal y 5 coautores. Deberá especificarse la participación de cada uno en el artículo), su adscripción (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad), y correo electrónico de todos los autores y señalando a uno de ellos para recibir la correspondencia relacionada con el artículo. De este último también deberá agregarse un número de teléfono móvil. Enseguida de la adscripción de cada autor es indispensable incluir el identificador ORCID para evitar errores y confusiones en los nombres de los autores, en el momento de identificar su producción científica y poder distinguir claramente sus publicaciones.

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que

más se acerca a ello, es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.

A continuación de los identificadores y datos de los autores deberá declararse si se recurrió a la inteligencia artificial (IA). Si los programas informáticos detectan este uso no declarado, ello será motivo de no aceptación del artículo.

Cuando un artículo es **aprobado** por el Comité Editorial de Medicina Interna de México para publicación, no podrán efectuarse cambios adicionales (eliminar o agregar) de autores y coautores, cargos institucionales, ni adscripciones; es decir, aparecerán señalados como lo indicaron en el archivo original de envío.

- 2.2. **Resumen.** Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés con los siguientes apartados: objetivo, material y método, resultados y conclusiones. Su texto no deberá exceder 250 palabras.

- 2.3. **Palabras clave**, en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm

- 2.4. El texto de los **ARTÍCULOS ORIGINALES** está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el objetivo del estudio que, invariamente, debe verse reflejado en los resultados.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las que se usaron y evaluar sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados

y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

Conclusiones. Solo deben referirse a los resultados y su trascendencia, o a su limitación.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incomprendimiento. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

- 2.5. **Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas. Ambos deben incluirse en forma secuencial en seguida de la lista de referencias y nunca en imagen.

- 2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

- 2.7. Pueden incluirse agradecimientos.

3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación “Tabla” de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. **NO** se aceptarán figuras ni cuadros pegados como imagen, éstos deben entregarse en el programa en que los elaboraron.

4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de

cámara digital, la indicación debe ser “alta resolución”.

5. En el archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final, después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
7. En los cuadros también deberán evitarse las abreviaturas y si fueran estrictamente necesarias, se especificarán al pie del cuadro.
8. Solo deben incluirse las referencias bibliográficas consultadas para sustentar una afirmación, negación o divergencia en algún concepto. Las referencias deben ser del autor que se cita y no del artículo de éste citado por terceros. Las citas re-referenciadas son motivo de rechazo del artículo. Lo mismo que las que solo se agregan por ser recientes y que en el cuerpo del texto no están suficientemente sustentadas o aludidas. Su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión “en prensa” cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como “observaciones no publicadas”.

- 8.1.** Los artículos, capítulos de libros, portales de internet, entre otros, deben citarse tal como aparecen en la fuente consultada.

Ejemplos

Publicación periódica

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konabayashi GS, Pfaffer MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002:210-221.

Portal de internet

Coustan RD, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycemic control and maternal prognosis. Massachusetts: Uptodate Waltham. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.uptodate.com/>> (Consulta: mayo 2016).

Nueva forma de citación

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma

de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya el denominador DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2018;118(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;25(11):239-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015>.
9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

10. Artículos de revisión

Los artículos de revisión deben reunir los siguientes requisitos:

- 10.1. El autor principal debe tener publicado, al menos, un artículo relacionado con el motivo de la revisión.
- 10.2. El resumen debe estructurarse con los siguientes apartados: Antecedentes; Objetivo; Metodología; Resultados (de la búsqueda bibliográfica) y Conclusiones.
- 10.3. Debe señalar claramente la metodología de búsqueda de la información: palabras clave, uso de MeSH u otra estrategia (pregunta PICO, etc.), bases de datos consultadas y periodo en el que se realizó la búsqueda.

- 10.4. Debe especificar la cantidad de artículos localizados, seleccionados y rechazados, además de mencionar los criterios empleados para la selección o rechazo de los mismos. Los criterios empleados para la selección de los artículos a revisarse deben ser congruentes con los objetivos de la revisión, es decir, la pregunta de investigación que trata de responder el artículo. Otro de los aspectos que determina la selección de los artículos es su calidad metodológica y si cumplen con los criterios de calidad científica buscada.

- 10.5. Las referencias bibliográficas serán tantas como sean necesarias para sustentar todas las afirmaciones que se manifiesten.
11. Los **CASOS CLÍNICOS** deberán enviarse al siguiente enlace: <https://casosclinicosdemedicinainternal.org.mx/login>

12. Cartas al editor

Estas deberán reunir los siguientes requisitos:

- 12.1. Las Cartas al editor comprenden los siguientes propósitos:

- Emitir un juicio crítico acerca de un hecho médico de dominio público.
- Opinar acerca de algunos aspectos de la política editorial de la revista médica en cuestión.
- Ampliar, interpretar o explicar algunos aspectos de un trabajo de investigación publicado recientemente en la revista.
- Discutir los resultados de un estudio o señalar defectos metodológicos o de interpretación de los resultados de un trabajo, también recientemente publicado.
- Comunicar en forma breve los resultados de un estudio semejante a otro publicado en la revista.
- Exponer un hallazgo clínico o experimental no descrito previamente en la literatura.

- 12.2. En el orden metodológico, el texto de una carta enviada al editor debe tener una extensión no mayor a 800 palabras o una cuartilla y media.

- 12.3. Pueden incluir, aunque no es habitual, cuadros, figuras o ambos.

- 12.4. Es importante anexar referencias bibliográficas que sustenten los comentarios emitidos.

- 12.5. Las Cartas al editor se revisarán por el Comité Editorial con el mismo rigor que se exige para el resto de los artículos enviados por los autores.

13. Declaraciones

Conflictos de intereses

Los autores deben declarar si tienen algún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores deben declarar si tienen relación comercial o financiera con algún patrocinador.

Uso de IA

Los autores deben declarar si hicieron uso de IA.

Contribución de los autores

Declaración de derechos humanos y de los animales

Los autores deben declarar si el artículo contiene algún estudio con sujetos humanos o animales realizado por alguno de los autores.

Consentimiento informado

Los autores deben agregar el consentimiento informado del paciente para publicar su caso.

Referencias clave

Los autores deben incluir de 4 a 5 referencias importantes utilizadas en el artículo.

Permisos

Los autores deben declarar si las Figuras y Cuadros son originales.



CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

- LOS AUTORES ASEGUAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS PÚBLICAS O PRIVADAS.
- LOS AUTORES ESTÁN DE ACUERDO EN QUE SU TEXTO SEA CORREGIDO DE ACUERDO CON EL CRITERIO DEL EDITOR Y EN CEDER SUS DERECHOS DE PUBLICACIÓN A LA REVISTA MEDICINA INTERNA DE MÉXICO.
- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES: NOMBRE Y FIRMA

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE Y FIRMA

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____

NOTA IMPORTANTE

Los autores deben estar de acuerdo en que los artículos aceptados para publicación serán objeto de una revisión editorial (sintaxis y ortografía) para adaptarlos al estilo propio de la revista, descrito en las Instrucciones para los autores.

Una vez que reciba la comunicación de "artículo aceptado" su contenido no podrá ser corregido ni retirado. Si algún inconveniente hubiere, el mismo deberá aclararse en la correspondiente sección de cartas al editor en la edición inmediata siguiente al envío de la carta.