

# MEDICINA INTERNA de México

ISSN 0186-4866

# 1

Volumen 42  
Enero-Diciembre 2026  
Publicación continua

---

# Medicina Interna

## de México

---

### Editor fundador

Manuel Ramiro Hernández

### Coeditores

Enrique Nieto Ramírez

Eduardo Aguirre Alanís

---

La revista **Medicina Interna de México** es una publicación continua, independiente, de artículos originales, revisiones y casos clínicos editada por un grupo de médicos internistas con especialidad en las distintas ramas de la medicina interna. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada 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](mailto: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.

Medicina interna de México es una publicación continua, de acceso abierto a todos los médicos internistas y especialistas en las ramas de la medicina interna. No se cobra a los autores por publicar. Su historial, antecedentes de continuidad y aparición en las bases de datos de Scielo, CrossReference y reportada en Scimago avalan su seriedad por ser arbitrada por pares reconocidos.

[www.medicinainterna.org.mx](http://www.medicinainterna.org.mx)

# Fosfocil® G.U.

El antibiótico de las vías urinarias

**Fosfocil G.U.** es la opción para el manejo de **IVU baja no complicada**, porque ofrece:

- ✔ **Actividad bactericida** rápida frente a uropatógenos más comunes.
- ✔ Excreción de forma **inalterada**.
- ✔ Buena tolerancia.
- ✔ **Mínima tasa** de resistencia bacteriana.
- ✔ **Amplio margen** de seguridad de uso.

Teniendo una cómoda posología:

*Adultos: dosis única de 3 g*

*Niños: dosis única de 2 g*



Itra®

Senosiain®

# Ciproflox

Difusión matricial controlada

- > **Ciproflox DM** alcanza elevadas concentraciones en orina, gracias a lo cual mantiene altos porcentajes de eficacia clínica y bacteriológica.
- > Cistitis
- > Pielonefritis
- > Prostatitis bacteriana



**Ciproflox DM**, es eficaz, bien tolerado y seguro con solo una toma al día.

Revisar IPP:



CIPR DM-01A-22 | NO. DE ENTRADA: 223300202C9840

---

# Medicina Interna

de México

Volumen 42, enero-diciembre 2026 - Publicación continua

---

---

## CONTENIDO/CONTENT

---

**Modelo predictivo RENO-WAIT para estimar el inicio de hemodiálisis en pacientes hospitalizados**

**RENO-WAIT predictive model to estimate the need for hemodialysis in hospitalized patients**

*África Carolina Soria Olivas, Kevin Javier Arellano Arteaga, Jorge Alberto Castillo Garzón, Larissa Gizeth Almeraya Velarde, Viviana del Rocío Luna Piñón, Pablo Maggiani Aguilera*

**Síndrome de takotsubo con trombo apical secundario a sepsis urinaria**

**Takotsubo syndrome with apical thrombus secondary to urinary sepsis**

*Jorge I García Mexicano, Rodrigo Campo Aguirre, César A Mascorro Cienfuegos, Elizabeth Cabello Vallarta, Héctor E de la Fuente, Eduardo Meneses Sierra*

**Panorama del tamizaje de cáncer de pulmón con tomografía de baja dosis en América Latina: análisis de 16 países**

**Overview of low-dose compute tomography lung cancer screening in Latin America: Analysis of 16 countries**

*Lucía Viola, Eduardo Tuta Quintero, Andrés Cardona, Stella Martínez Jaramillo, Luis Seijo Maceiras, Francisco Suárez, Nicole Bonilla, Carlos Carvajal*

**Utilidad clínica de la ultrasonografía pulmonar: revisión de alcance**

**Clinical utility of pulmonary ultrasonography: A scoping review**

*Juan Santiago Serna Trejos, Stefanya Geraldine Bermúdez Moyano, Carlos Andrés Castro Galvis, María Alejandra Londoño Osorio, Laura Catalina Rodríguez Fonseca*

**Función tiroidea alterada: posible insuficiencia renal. Insuficiencia renal: posible alteración de la función tiroidea**

**Abnormal thyroid function: Possible kidney failure. Kidney failure: Possible thyroid function abnormalities**

*María Rodríguez Armida, Andrea Bardan Duarte, Federico Leopoldo Rodríguez Weber*

**Rabdomiólisis secundaria a descarga TASER® en un paciente con consumo de cocaína: reporte de caso**

**Rhabdomyolysis secondary to TASER® discharge in a patient with cocaine use: Case Report**

*Jonathan Dazaeth Delgado Sánchez, Juan Pablo Ruiz Esparza Palacios, Diego Michael Díaz de León de la Rosa, Jessica Guadalupe Lome Lara, Víctor Daniel Salado Jiménez, Luisa Fernanda Pérez Lopera*

**Actitud genupectoral, dolor abdominal y un corazón roto. Reporte de un caso de síndrome de Wilkie**

**Genupectoral posture, abdominal pain, and a broken heart. A case report of Wilkie Syndrome**

*Fanny Alicia Aguas Arce, Alan Hernández Villaseñor, Verónica H, Cortés Hernández, Cecilia Rincón Arellano, Edgar Vázquez Ávila*

**Comentarios a propósito de la caracterización epidemiológica del síndrome de Guillain-Barré en México**

**Comments on the epidemiological characterization of Guillain-Barré syndrome in Mexico**

*Daniel Oswaldo Huaman Peralta*

**Fiebre amarilla en México**

**Yellow fever in Mexico**

*Luis Del Carpio Orantes*

### 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.

## Contenido

### **De los nitritos urinarios al urobioma From urinary nitrites to the urobiome**

*Luis Del Carpio Orantes*

### **Índice Psicosomático como marcador poblacional del consumo de alcohol: análisis de 92,468 adultos peruanos Psychosomatic index as a population-level marker of alcohol consumption: analysis of 92,468 Peruvian adults**

*Alberto Guevara Tirado*

### **Efecto de la neuromodulación en un modelo de resistencia a la insulina cerebral Effect of neuromodulation in a model of cerebral insulin resistance**

*Víctor Huggo Córdova Pluma, Diana Gutiérrez Buenabad, Víctor Zabaneh Campos, José Enrique Cruz Aranda*

### **Complicaciones en pacientes con cetoacidosis y enfermedad renal crónica Complications in patients with ketoacidosis and chronic kidney disease**

*Noricel Padilla Olea, Nadia Mabel Pérez Vielma, Víctor Ricardo Aguilera Sosa, María Magdalena Valencia Gutiérrez, Eleazar Lara Padilla, César Ochoa Martínez, Modesto Gómez López, Víctor Huggo Córdova Pluma, Ramón Jesús Barrera Cruz, Eduardo Meneses Sierra*

### **Conceptos básicos del electroencefalograma cuantitativo (qEEG) Basic concepts of quantitative electroencephalography (qEEG)**

*Víctor Huggo Córdova Pluma, Rodolfo Palencia Díaz, Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra, Paulo Ponzanelli Esteve, Víctor Zabaneh Campos, José Enrique Cruz Aranda*

### **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 Escarramán 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 Alvidrez 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 reperusión 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 Huggo 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 Huggo Córdova Pluma, Diana Gutiérrez Buenabad, Pamela Morán Nogueira, Edgar Omar Herrera Cognos, José Enrique Cruz Aranda, Víctor Zabaneh Campos*

### **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 Huggo 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, Rafel Violante Ortiz, Paola Zarza Reynoso, Berenice Cerón Trujillo, Edgar Ramírez Ramírez, Alberto Agustín Palacios García*

**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*

# Fosfocil® G.U.

El antibiótico de las vías urinarias

**Fosfocil G.U.** es la opción para el manejo de **IVU baja no complicada**, porque ofrece:

- ✓ **Actividad bactericida** rápida frente a uropatógenos más comunes.
- ✓ Excreción de forma **inalterada**.
- ✓ Buena tolerancia.
- ✓ **Mínima tasa** de resistencia bacteriana.
- ✓ **Amplio margen** de seguridad de uso.

Teniendo una cómoda posología:

*Adultos:* dosis única de **3 g**

*Niños:* dosis única de **2 g**



Itra®

Senosiain®

# Modelo predictivo RENO-WAIT para estimar el inicio de hemodiálisis en pacientes hospitalizados

## RENO-WAIT predictive model to estimate the need for hemodialysis in hospitalized patients.

África Carolina Soria Olivas,<sup>1</sup> Kevin Javier Arellano Arteaga,<sup>2</sup> Jorge Alberto Castillo Garzón,<sup>3</sup> Larissa Gizeth Almeraya Velarde,<sup>3</sup> Viviana del Rocío Luna Piñón,<sup>3</sup> Pablo Maggiani Aguilera<sup>4</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Desarrollar y validar un modelo clínico predictivo (RENO-WAIT) para para estimar, mediante variables bioquímicas de rutina, la probabilidad de requerir hemodiálisis al ingreso al hospital.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional analítico efectuado en una cohorte consecutiva en 530 pacientes adultos con falla renal aguda, crónica o agudizada ingresados a medicina interna entre 2022 y 2025. Se evaluaron urea, creatinina, potasio y tipo de disfunción renal mediante regresión logística. El desenlace primario fue el inicio de hemodiálisis indicado por nefrología. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva ROC.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 530 pacientes en quienes se aplicó el modelo RENO-WAIT que incluyó cuatro predictores significativos: urea (OR 1.012), creatinina (OR 1.407), potasio (OR 1.425) y tipo de lesión renal (OR 0.346 para lesión renal aguda-enfermedad renal crónica agudizada ven comparación con enfermedad renal crónica). El modelo mostró un rendimiento excelente (AUC 0.955), sensibilidad del 87.7%, especificidad del 92.5%, valor predictivo negativo de 98.2%.

**CONCLUSIONES:** El modelo RENO-WAIT es un método sencillo y preciso, útil para apoyar al clínico en decisiones relacionadas con el inicio de la hemodiálisis. Su alto valor predictivo negativo permite evitar procedimientos innecesarios, optimizar recursos y mejorar la seguridad del paciente. No sustituye el juicio clínico y debe individualizarse en cada caso.

**PALABRAS CLAVE:** Hemodiálisis; enfermedad renal crónica; lesión renal aguda; urea; potasio; creatinina.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To develop and validate a predictive clinical model (RENO-WAIT) that uses routine biochemical variables to estimate the probability of requiring haemodialysis upon hospital admission.

**MATERIALS AND METHODS:** This was an observational, analytical study conducted on a consecutive cohort of adult patients with acute, chronic or exacerbated renal dysfunction who were admitted to the internal medicine department between 2022 and 2025. Urea, creatinine and potassium concentrations, as well as the type of renal dysfunction, were evaluated using logistic regression. The primary outcome was the initiation of haemodialysis as indicated by nephrologists. Sensitivity, specificity, predictive values and the area under the ROC curve were calculated.

**RESULTS:** A total of 530 patients were studied using the RENO-WAIT model, which included four significant predictors: urea (OR 1.012), creatinine (OR 1.407), potassium (OR 1.425) and type of renal injury (OR 0.346 for acute renal injury/exacerbated

<sup>1</sup> Médica residente de medicina interna, servicio de medicina interna, Hospital General de Mazatlán, Sinaloa.

<sup>2</sup> Médico internista, adscrito al servicio de medicina interna del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Juan I Menchaca, Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.

<sup>3</sup> Médico pasante en servicio social, servicio de medicina interna, Hospital General de Mazatlán, Sinaloa.

<sup>4</sup> Médico nefrólogo, adscrito al Hospital General de Mazatlán, Sinaloa.

**Recibido:** diciembre 2025

**Aceptado:** marzo 2026

### Correspondencia

Pablo Maggiani Aguilera  
maggiani@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Soria-Olivas AC, Arellano-Arteaga KJ, Castillo-Garzon JA, Almeraya-Velarde LG, Luna-Piñon VR, Maggiani-Aguilera P. Modelo predictivo RENO-WAIT para estimar el inicio de hemodiálisis en pacientes hospitalizados. Med Int Méx 2026; 42: e10941.

chronic kidney disease compared to chronic kidney disease). The model demonstrated excellent performance (AUC 0.955), with a sensitivity of 87.7%, a specificity of 92.5%, and a negative predictive value of 98.2%.

**CONCLUSIONS:** The RENO-WAIT model is a simple, accurate method that can support clinicians in making decisions about the initiation of haemodialysis. Its high negative predictive value helps to avoid unnecessary procedures, optimise resources and improve patient safety. However, it does not replace clinical judgement and should be tailored to each individual case.

**KEYWORDS:** Hemodialysis; Chronic kidney disease; Acute kidney injury; Urea; Potassium; Creatinine.

## ANTECEDENTES

El inicio de la hemodiálisis en pacientes hospitalizados con disfunción renal es un reto clínico frecuente. Si bien las guías KDIGO establecen criterios clínicos y bioquímicos (hiperpotasemia resistente, acidosis persistente o sobrecarga de volumen),<sup>1</sup> su interpretación en la práctica es variable y depende del juicio clínico. Esta heterogeneidad puede conducir a inicios tempranos o a retrasos innecesarios que afectan el pronóstico y los recursos hospitalarios.<sup>2,3</sup> Muchos pacientes tienen alteraciones bioquímicas sin indicación inmediata de diálisis. La incertidumbre clínica, la presión asistencial y la falta de métodos objetivos pueden llevar a decisiones apresuradas. En la actualidad se carece de modelos clínicos validados de uso generalizado que permitan predecir, con alta certeza, qué pacientes requerirán hemodiálisis durante su hospitalización, sobre todo los ingresados al servicio de medicina interna.<sup>4</sup>

Frente a esa necesidad, se desarrolló un modelo predictivo clínico basado en variables bioquímicas rutinarias disponibles al ingreso: urea, creatinina, potasio, y tipo de disfunción renal (enfermedad renal crónica, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica agudizada).

Esas variables se seleccionaron por su relevancia fisiopatológica y porque se utilizan en las guías clínicas para iniciar diálisis, además de ser accesibles en cualquier nivel de atención.<sup>1,5,6,7</sup> La urea y la creatinina reflejan la carga nitrogenada, mientras que las concentraciones elevadas de potasio implican un riesgo vital. El tipo de disfunción renal aporta un valor pronóstico porque la reversibilidad clínica difiere entre enfermedad renal crónica, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica agudizada.<sup>8</sup> Integrar estas variables permite construir un modelo práctico, generalizable y útil para apoyar y facilitar la decisión de iniciar la diálisis o mantener una vigilancia activa, sin sustituir el juicio clínico. El modelo fue denominado RENO-WAIT, en referencia a su objetivo que fue identificar pacientes con enfermedad renal en quienes es razonable adoptar una estrategia de vigilancia activa (*watchful waiting*) antes de iniciar hemodiálisis.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico para el desarrollo y validación interna de un modelo clínico predictivo, realizado en una cohorte hospitalaria consecutiva en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Mazatlán, entre

enero de 2022 y enero de 2025. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica, enfermedad renal crónica agudizada o lesión renal aguda al ingreso. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos, en hemodiálisis prevalente, con estancia menor a 24 horas o que, pese a cumplir criterios clínicos y bioquímicos para iniciar hemodiálisis, rechazaron el procedimiento por decisión personal o familiar. *Variables de estudio:* urea, creatinina, potasio y tipo de lesión renal. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes conforme a la norma institucional, con garantía de la confidencialidad de los datos mediante codificación. El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Ética del Hospital General de Mazatlán con folio de aprobación CEI-2025-36, en cumplimiento de la Declaración de Helsinki y las guías STROBE.<sup>9</sup>

### Desenlaces del estudio

Se definió inicio de hemodiálisis como la primera sesión posterior al ingreso hospitalario, indicada por nefrología con base en criterios clínicos o bioquímicos. Las indicaciones incluyeron urgencias dialíticas (hipercalcemia, acidosis metabólica resistente, sobrecarga de volumen, síndrome urémico) o inicio programado en enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular menor de 10 mL/min/1.73<sup>2</sup> y síntomas o deterioro clínico, según guías KDIGO 2024.<sup>1</sup>

### Análisis estadístico

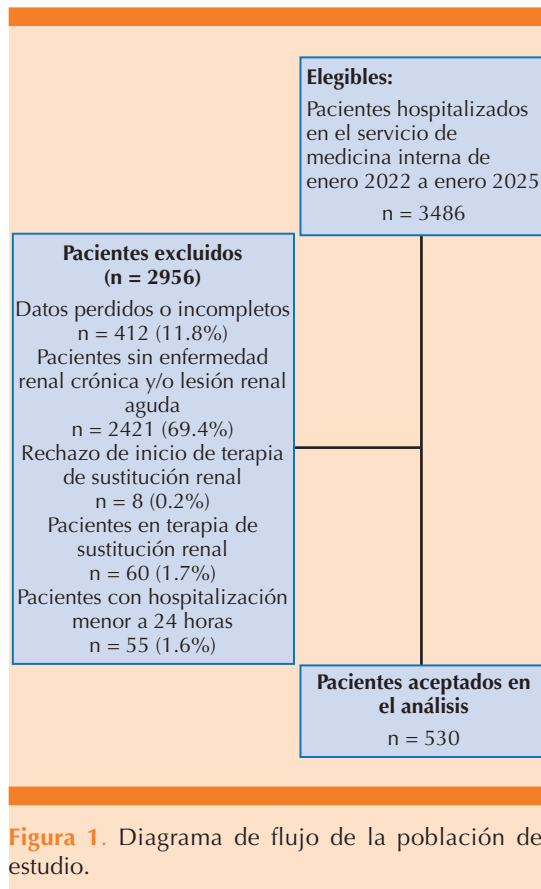
Las variables cuantitativas se compararon con t de Student o U de Mann-Whitney y las cualitativas con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . El modelo RENO-WAIT se construyó mediante regresión logística múltiple, con las variables: urea, creatinina, potasio y tipo de lesión renal (enfermedad renal crónica, crónica agudizada o aguda). Se evaluó el rendimiento del modelo

con curvas ROC y se calcularon sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos. El punto de corte óptimo se definió con el índice de Youden. Los análisis se procesaron en el programa RStudio v4.3.1.

## RESULTADOS

De 3486 pacientes evaluados se excluyeron 2956, por no cumplir los criterios de inclusión (pacientes mayores de 18 años ingresados con diagnóstico de ERC, ERCA y LRA acorde con los criterios diagnósticos de la KDIGO1), por datos incompletos o sin consentimiento informado, quedando con 530 pacientes para el análisis (**Figura 1**). La edad media de los pacientes fue de 65.8 años ( $\pm 14$ ) y el 53.7% fueron hombres. Las características basales de la exploración total y por grupos se presentan en el **Cuadro 1**.

Se desarrolló un modelo de regresión logística multivariado para predecir la necesidad de inicio de hemodiálisis utilizando las variables de urea sérica, creatinina sérica, potasio sérico y lesión renal aguda o enfermedad renal crónica agudizada, en comparación con enfermedad renal crónica estable. La fórmula del modelo generado fue:  $\text{logit}(p) = -7.6418 + (0.0119 \times \text{urea}) + (0.3418 \times \text{creatinina}) + (0.3545 \times \text{potasio}) - (1.0623 \times \text{lesión renal aguda-enfermedad renal crónica agudizada})$ . La variable lesión renal aguda-enfermedad renal crónica agudizada se codificó con el número 1 para pacientes con lesión renal aguda o enfermedad renal crónica agudizada, y 0 para pacientes con enfermedad renal crónica estable. Todos los predictores incluidos fueron estadísticamente significativos: urea:  $\beta = 0.0119$ ,  $p < 0.001$ , creatinina:  $\beta = 0.3418$ ,  $p < 0.001$ , potasio:  $\beta = 0.3545$ ,  $p = 0.0297$  y lesión renal aguda-enfermedad renal crónica agudizada:  $\beta = -1.0623$ ,  $p = 0.0212$ . El modelo mostró un excelente rendimiento discriminativo con un área bajo la curva ROC de 0.955 (**Figura 2**).



El punto de corte óptimo utilizado fue el índice de Youden (umbral de probabilidad = 0.210). Los valores de rendimiento diagnóstico fueron: sensibilidad 87.7%, especificidad 92.5%, valor predictivo positivo 62.0% y valor predictivo negativo 98.2% (**Cuadro 2**). Este modelo fue implementado en una calculadora interactiva disponible en línea mediante el siguiente enlace: <https://renowait.vercel.app> (**Figura 3**), para facilitar su aplicación en entornos clínicos. En un análisis por separado, el incremento del riesgo de diálisis para cada variable se estimó mediante los odds ratios (OR), que se resumen en el **Cuadro 3**, junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95% e interpretación clínica. Por cada incremento de 1 mg/dL en la concentración sérica de urea, se observó un aumento del 1.2% en las probabilidades (odds) de requerir inicio de

terapia de reemplazo renal. De manera similar, cada incremento de 1 mg/dL en creatinina se asoció con un aumento del 40.7% en las probabilidades, mientras que por cada incremento de 1 mEq/L en potasio, las probabilidades se incrementaron en 42.5%.

La coexistencia de lesión renal aguda o enfermedad renal crónica agudizada, en comparación con enfermedad renal crónica estable, se asoció con menores probabilidades de inicio de terapia de reemplazo renal (OR = 0.346).

El valor del *Akaike Information Criterion* (AIC) para este modelo fue 172.29, lo que sugiere un equilibrio adecuado entre la complejidad del modelo y el ajuste de los datos. El modelo mostró una adecuada capacidad de discriminación entre pacientes que iniciaron y no iniciaron la hemodiálisis durante la hospitalización, reflejada en un área bajo la curva ROC de 0.955, con un elevado valor predictivo negativo en el punto de corte óptimo.

## DISCUSIÓN

Este estudio expone el desarrollo y validación del modelo clínico predictivo RENO-WAIT, diseñado para estimar al ingreso al hospital la probabilidad de requerir hemodiálisis en pacientes con disfunción renal aguda, crónica o agudizada. Su principal fortaleza es un valor predictivo negativo del 98.2%, lo que lo convierte en un método eficaz para identificar con alta certeza a pacientes en quienes puede adoptarse una estrategia de espera vigilada y evitar terapias dialíticas innecesarias. En entornos donde se toman decisiones urgentes con datos limitados, contar con un modelo que descarte, con precisión, la necesidad inmediata de hemodiálisis es clínicamente valioso. El modelo mostró un excelente rendimiento diagnóstico (AUC 0.955, sensibilidad 87.7%, especificidad 92.5%) con solo recurrir a variables bioquímicas de rutina: urea, creatinina, potasio y el tipo de disfunción

**Cuadro 1.** Características clínicas y bioquímicas al ingreso según inicio de terapia de reemplazo renal durante la hospitalización (continúa en la siguiente página)

| Variable  | Total      | Hemodiálisis | No hemodiálisis | Valor de p |
|---|------------|--------------|-----------------|------------|
| <b>Pacientes (n) [%]</b>                                | 530 (100)  | 65           | 465             |            |
| Edad (años)[±DE]  | 65.8 (±14) | 57 (±13)     | 66 (±14)        | <0.001     |
| Mujer (n) [%]   | 245 (46.2) | 17 (26.1)    | 228 (49.0)      | <0.001     |
| Hombre (n) [%]  | 285 (53.8) | 48 (73.8)    | 237 (50.9)      | <0.001     |
| <b>Comorbilidades (n) (%)</b>                           |            |              |                 |            |
| Hipertensión arterial sistémica                         | 352 (66.4) | 48 (73.8)    | 304 (65.3)      | 0.30       |
| Diabetes mellitus 2                                     | 248 (46.7) | 30 (46.1)    | 218 (46.8)      | 1.00       |
| Insuficiencia cardiaca                                  | 164 (30.9) | 17 (26.1)    | 147 (31.6)      | 0.76       |
| Toxicomanías  | 112 (21.1) | 16 (24.6)    | 96 (20.6)       | 0.51       |
| Enfermedad vascular cerebral previa                     | 25 (4.7)   | 1 (1.5)      | 24 (5.1)        | 0.34       |
| Hipotiroidismo  | 23 (4.3)   | 1 (1.5)      | 22 (4.7)        | 0.33       |
| Infarto agudo de miocardio previo                       | 23 (4.3)   | 2 (3.0)      | 21 (4.5)        | 1.00       |
| <b>Diagnósticos de ingreso (n) (%)</b>                  |            |              |                 |            |
| Lesión renal aguda                                      | 247 (46.6) | 9 (13.8)     | 238 (51.1)      | <0.001     |
| Enfermedad renal crónica                                | 190 (35.8) | 51 (78.4)    | 139 (29.8)      | <0.001     |
| Enfermedad renal crónica agudizada                      | 93 (17.5)  | 5 (7.6)      | 88 (18.9)       | 0.02       |
| Insuficiencia cardiaca aguda                            | 128 (24.1) | 10 (15.3)    | 118 (25.3)      | 0.08       |
| Neumonía adquirida en la comunidad                      | 67 (12.6)  | 4 (6.1)      | 63 (13.5)       | 0.11       |
| Choque séptico  | 57 (10.7)  | 8 (12.3)     | 49 (10.5)       | 0.66       |
| Urgencia hipertensiva                                   | 56 (10.5)  | 13 (20.0)    | 43 (9.2)        | 0.01       |
| Síndrome coronario agudo                                | 47 (8.8)   | 3 (4.6)      | 44 (9.4)        | 0.24       |
| Exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 40 (7.5)   | 0            | 40 (8.6)        | <0.001     |
| Evento vascular cerebral                                | 35 (6.6)   | 0            | 35 (7.5)        | 0.01       |
| Sangrado de tubo digestivo                              | 32 (6.0)   | 5 (7.6)      | 27 (5.8)        | 0.57       |
| Otro tipo de choque                                     | 26 (4.9)   | 2 (3.0)      | 24 (5.1)        | 0.75       |
| Tumor maligno   | 15 (2.8)   | 3 (4.6)      | 12 (2.5)        | 0.41       |
| Cetoacidosis diabética                                  | 13 (2.4)   | 0            | 13 (2.7)        | 0.38       |
| Cirrosis descompensada                                  | 12 (2.2)   | 0            | 12 (2.5)        | 0.37       |
| Crisis epilépticas                                      | 9 (1.6)    | 0            | 9 (1.9)         | 0.60       |
| Tuberculosis  | 7 (1.3)    | 0            | 7 (1.5)         | 1.00       |
| Intoxicación por fármacos-drogas                        | 3 (0.5)    | 0            | 3 (0.6)         | 1.00       |
| Pancreatitis  | 2 (0.3)    | 0            | 2 (0.4)         | 1.00       |
| Síndrome de abstinencia                                 | 2 (0.3)    | 0            | 2 (0.4)         | 1.00       |
| Lupus eritematoso sistémico                             | 1 (0.1)    | 0            | 1 (0.2)         | 1.00       |
| Leucemia  | 1 (0.1)    | 0            | 1 (0.2)         | 1.00       |

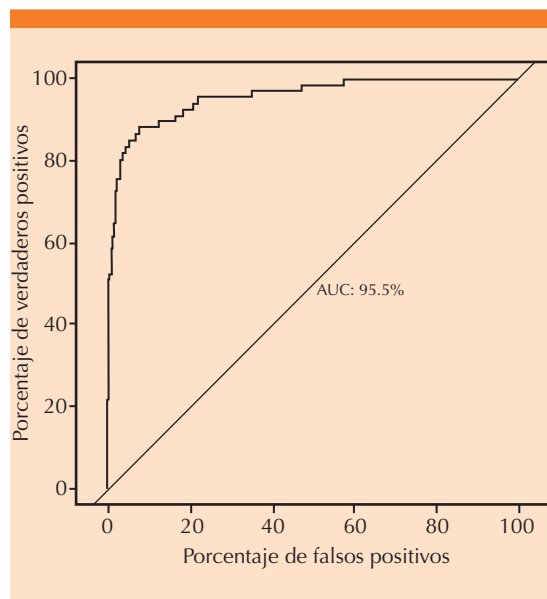
**Cuadro 1.** Características clínicas y bioquímicas al ingreso según inicio de terapia de reemplazo renal durante la hospitalización

| Variable  | Total         | Hemodiálisis  | No hemodiálisis | Valor de p |
|---|---------------|---------------|-----------------|------------|
| <b>Laboratorios</b>   |               |               |                 |            |
| Hemoglobina (g/dL) (media)[±DE]   | 11.1 (±6.0)   | 8.6 (±2.6)    | 11.5 (±6.3)     | <0.001     |
| Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μL) (media)[±DE]   | 12.3 (±6.6)   | 12.1 (±7.6)   | 12.3 (±6.5)     | 0.82       |
| Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL) (media)[±DE]  | 243 (±124)    | 241 (±126)    | 243 (±124)      | 0.92       |
| Urea (mg/dL) (mediana)[Q1-Q3]   | 95 (57-161)   | 247 (186-347) | 87 (55-140)     | <0.001     |
| Creatinina (mg/dl) (mediana)[Q1-Q3]   | 2.1 (1.4-4.7) | 10.5 (8-14.2) | 1.9 (1.4-3.3)   | <0.001     |
| Potasio (mEq/dl) (media)[±DE]   | 4.7 (±1.1)    | 5.7 (±1.2)    | 4.6 (±1.0)      | <0.001     |
| Sodio y potasio son (mEq/dL) (media)[±DE]   | 136 (±8)      | 135 (±8.7)    | 136 (±7.9)      | 0.29       |
| Calcio total (mg/dl) (media)[±DE]   | 8.6 (±1.3)    | 8.2 (±1.4)    | 8.6 (±1.1)      | 0.31       |
| pH (media)[±DE]   | 7.32 (±0.12)  | 7.13 (±0.1)   | 7.31 (±0.2)     | 0.17       |
| pCO <sub>2</sub> (mmHg) (media)[±DE]  | 28.6 (±12.7)  | 29 (±10)      | 34 (±12)        | <0.001     |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L) (media)[±DE]  | 17.9 (±7.8)   | 14 (±6.5)     | 20 (±7.1)       | <0.001     |
| <b>Causas de inicio de Hemodiálisis (n) (%)</b>   |               |               |                 |            |
| Hipercalcemia resistente  | 19 (29.2)     | 19 (29.2)     | -               | -          |
| Acidosis metabólica resistente  | 21 (32.3)     | 21 (32.3)     | -               | -          |
| Edema agudo de pulmón no respondedor a diurético  | 10 (15.3)     | 10 (15.3)     | -               | -          |
| Encefalopatía urémica   | 15 (23.0)     | 15 (23.0)     | -               | -          |
| Tasa de filtración glomerular menor de 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> con síntomas o deterioro clínico | 18 (27.6)     | 18 (27.6)     | -               | -          |
| <b>Días de estancia (media) [ ±DE]</b>  | 6.4 (5.9)     | 8.7 (±6.8)    | 6 (±5.7)        | <0.001     |
| <b>Mortalidad (n) (%)</b>   | 118 (22.2)    | 15 (23.0)     | 103 (22.1)      | 0.86       |

renal (enfermedad renal crónica en comparación con lesión renal aguda-enfermedad renal crónica agudizada), lo que facilita su aplicación en hospitales generales, incluso con recursos limitados. Al comparar el modelo RENO-WAIT con otros, como el de Malhotra y colaboradores (AUC 0.87) que requiere monitoreo intensivo en unidades críticas,<sup>10</sup> y el AKI Risk Index de Bagshaw y su grupo,<sup>11</sup> de aplicación limitada por su complejidad, RENO-WAIT destaca por su simplicidad y aplicabilidad inmediata. Su implementación en línea, mediante una calculadora interactiva (<https://renowait.vercel.app>), permite decisiones estratificadas al ingreso, guiadas por un sistema de semaforización que orienta entre iniciar la hemodiálisis o adoptar una vigilancia activa.

Todas las variables del modelo fueron significativas. La creatinina y el potasio aumentaron el riesgo de hemodiálisis en 40.7% y 42.5% por cada unidad, respectivamente, concordando con su papel como criterios clásicos de inicio dialítico.<sup>6</sup>

La urea mostró una asociación más modesta (1.2% por mg/dL), útil como marcador acumulativo de sobrecarga nitrogenada. Lo sorprendente fue el diagnóstico de lesión renal aguda-enfermedad renal crónica agudizada asociada con menor probabilidad de hemodiálisis que la enfermedad renal crónica (OR 0.346), quizá por la naturaleza reversible de muchas formas agudas.<sup>8</sup> Si bien el pH fue más bajo en pacientes dializados, no fue significativo ( $p = 0.17$ ), lo que



**Figura 2.** Curva ROC del modelo RENO-WAIT.

sugiere que no debe aplicarse de forma aislada como predictor. En contraste, el bicarbonato y la  $pCO_2$  sí fueron significativamente diferentes ( $p < 0.001$ ). Este hallazgo puede interpretarse como evidencia de la capacidad compensatoria parcial de muchos pacientes al ingreso, donde aún persiste un margen de equilibrio ácido-base que permite diferir la indicación dialítica inmediata. En consecuencia, el modelo RENO-WAIT prioriza marcadores bioquímicos más consistentes y cuantificables que reflejan de forma más estable el estado metabólico del paciente, en lugar de

depender exclusivamente del pH como única expresión del desbalance ácido-base.

Entre las fortalezas del modelo destacan su aplicabilidad inmediata con datos básicos, su alta capacidad para descartar la necesidad urgente de hemodiálisis, y su potencial para evitar procedimientos invasivos innecesarios. Además, su implementación digital favorece la integración sin requerir infraestructura especializada. Como limitaciones, se trata de un estudio unicéntrico, lo que exige validación externa. También se excluyeron variables clínicas relevantes como volumen urinario, lo que podría limitar su sensibilidad en algunos casos complejos. Aunque el modelo tiene excelente rendimiento, su mayor valor está en excluir la necesidad inmediata de hemodiálisis, más que en confirmarla. Por tanto, debe utilizarse en pacientes sin criterios claros de inicio, como una guía complementaria al juicio clínico. RENO-WAIT no sustituye la valoración médica. Su función es apoyar decisiones en contextos de incertidumbre, pero cada caso debe individualizarse considerando factores clínicos adicionales, incluido el estado hemodinámico, la respuesta al tratamiento y la preferencias del paciente.

## CONCLUSIONES

El modelo RENO-WAIT constituye un auxiliar clínico sencillo, preciso y accesible, sobre todo útil para excluir, con seguridad, la necesidad

**Cuadro 2.** Desempeño diagnóstico del modelo RENO-WAIT para predecir el inicio de terapia de reemplazo renal en pacientes hospitalizados

| Métrica                        | Valor | IC95 %    | Valor de p |
|--------------------------------|-------|-----------|------------|
| Sensibilidad                   | 0.87  | 0.77-0.94 | <0.001     |
| Especificidad                  | 0.92  | 0.89-0.94 | <0.001     |
| Valor predictivo positivo      | 0.62  | 0.51-0.71 | <0.001     |
| Valor predictivo negativo      | 0.98  | 0.96-0.99 | <0.001     |
| Área bajo la curva ROC (AUC)   | 0.95  | 0.92-0.98 | <0.001     |
| Punto de corte óptimo (Youden) | 0.21  | -         | -          |

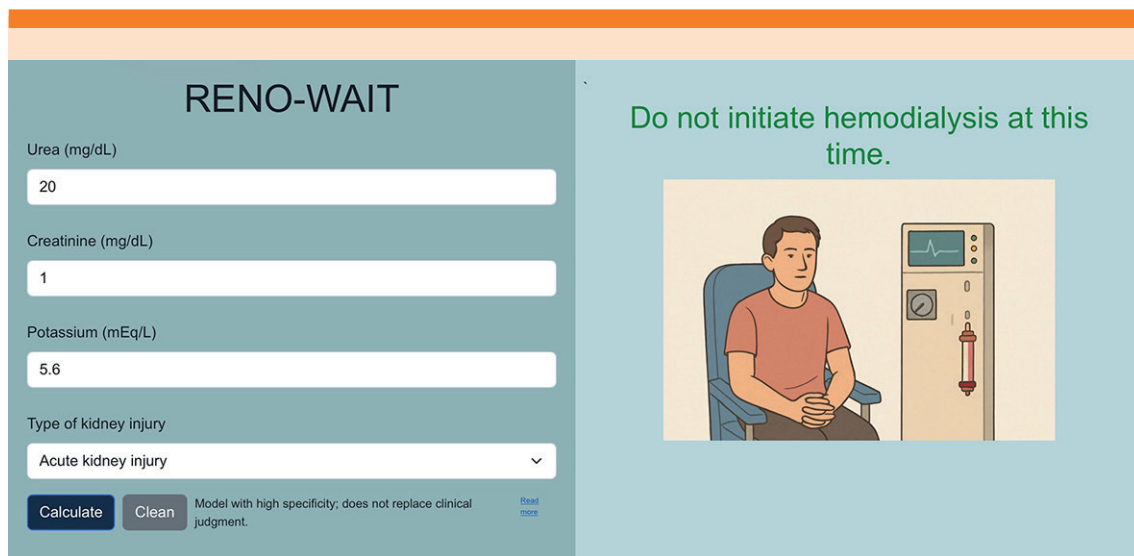


Figura 3. Calculadora RENO-WAIT.

Cuadro 3. Incremento del riesgo de requerir hemodiálisis por variable del modelo

| Variable  | OR    | IC95%       | Interpretación clínica  |
|---|-------|-------------|---|
| Urea  | 1.012 | 1.007-1.017 | Por cada 1 mg/dL de aumento en la urea, los odds de requerir hemodiálisis aumentan 1.2%.  |
| Creatinina  | 1.407 | 1.271-1.578 | Cada incremento de 1 mg/dL en creatinina se asoció con un aumento relativo del 40.7% en las probabilidades de requerir hemodiálisis (OR 1.407)  |
| Potasio   | 1.425 | 1.033-1.966 | Por cada 1 mEq/L de aumento en el potasio, los odds aumentan 42.5%.   |
| Lesión renal aguda o enfermedad renal crónica agudizada | 0.346 | 0.135-0.839 | Tener lesión renal aguda-enfermedad renal crónica agudizada sobre enfermedad renal crónica disminuye los odds de hemodiálisis en un 65.4% en comparación con enfermedad renal crónica |

inmediata de hemodiálisis al ingreso al hospital. Su alto valor predictivo negativo permite adoptar con confianza una estrategia de espera vigilada, evitar diálisis innecesarias, disminuir los riesgos para el paciente y optimizar el uso de recursos. La validación prospectiva y multicéntrica será decisiva para consolidar su utilidad en la práctica clínica cotidiana.

**DECLARACIONES**

**Financiamiento**

No se recibió alguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o sin ánimos de lucro.

**Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Se recurrió al uso de inteligencia artificial para la traducción al idioma inglés, así como la redacción correcta de la sintaxis.

#### Participación de los autores

ACSO: propuso la idea del estudio y participó en la redacción de los antecedentes, discusión y conclusiones.

KJAA: participó en la revisión de manuscrito.

JACG: participó en el estudio de concepción, diseño y desarrollo del sitio web RENO-WAIT.

LGAV: participó en la redacción de los antecedentes.

PMA: participó en la concepción, diseño del estudio así como la elaboración del análisis estadístico.

#### REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105 (4S): S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
2. McIntyre CW, Rosansky SJ. Starting dialysis is dangerous: how do we balance the risk?. *Kidney Int* 2012; 82 (4): 382-87. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.133>
3. Mariani L, Stengel B, Combe C, et al. The CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps): Rationale and Methods. *Am J Kidney Dis* 2016; 68 (3): 402-13. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.414>
4. James MT, Pannu N, Hemmelgarn BR, et al. Derivation and external validation of prediction models for advanced chronic kidney disease following acute kidney injury. *JAMA* 2017; 318 (18): 1787-97. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16326>
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>
6. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380 (9843): 756-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61454-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61454-2)
7. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (10): e2019209. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19209>
8. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371 (1): 58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1214243>
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335 (7624): 806-8. <https://www.bmj.com/content/335/7624/806#:~:text=https%3A//doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>
10. Malhotra R, Kashani KB, Macedo E, et al. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (5): 814-22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx026>
11. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (5): 1569-74. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn009>

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.

# Ciproflox DM

Difusión matricial controlada

- > **Ciproflox DM** alcanza elevadas concentraciones en orina, gracias a lo cual mantiene altos porcentajes de eficacia clínica y bacteriológica.
- > Cistitis
- > Pielonefritis
- > Prostatitis bacteriana



**Ciproflox DM**, es eficaz, bien tolerado y seguro con solo una toma al día.

Revisar IPP:



CIPR DM-01A-22 | NO. DE ENTRADA: 223300202C9840

[https://doi.org/10.24245/mim.v2idCC\\_MIM.11072](https://doi.org/10.24245/mim.v2idCC_MIM.11072)

## Síndrome de takotsubo con trombo apical secundario a sepsis urinaria

### Takotsubo syndrome with apical thrombus secondary to urinary sepsis.

Jorge I García Mexicano,<sup>1</sup> Rodrigo Campo Aguirre,<sup>2</sup> César A Mascorro Cienfuegos,<sup>3</sup> Elizabeth Cabello Vallarta,<sup>2</sup> Héctor E de la Fuente,<sup>2</sup> Eduardo Meneses Sierra<sup>4</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de takotsubo es una miocardiopatía transitoria caracterizada por disfunción sistólica reversible del ventrículo izquierdo, generalmente precipitada por estrés físico o emocional. Si bien su evolución suele ser favorable pueden sobrevenir complicaciones graves, entre ellas la formación de trombos intracavitarios.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 79 años, con choque séptico de origen urinario y síndrome de takotsubo complicado con un trombo apical en el ventrículo izquierdo durante su evolución intrahospitalaria. Se describen los hallazgos clínicos, imagenológicos, terapéuticos y se hace una revisión breve de esta infrecuente pero relevante complicación.

**CONCLUSIÓN:** Los pacientes con síndrome de takotsubo, secundario a sepsis, pueden complicarse con trombosis apical del ventrículo izquierdo. El reconocimiento oportuno y el seguimiento ecocardiográfico son decisivos para iniciar el tratamiento anticoagulante y prevenir eventos tromboembólicos. El caso aquí comunicado hace hincapié en la importancia del seguimiento ecocardiográfico seriado, en pacientes que resultan con síndrome de takotsubo durante la hospitalización.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de takotsubo; sepsis; trombo apical; miocardiopatía por estrés.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Takotsubo syndrome is a transient cardiomyopathy, characterised by reversible left ventricular systolic dysfunction, usually triggered by physical or emotional stress. Although the prognosis is generally favourable, serious complications may arise, including the formation of intracavitary thrombi.

**CLINICAL CASE:** A 79-year-old female patient with urinary-origin septic shock and takotsubo syndrome, complicated by an apical thrombus in the left ventricle during her hospital stay. The clinical, imaging, and therapeutic findings are described, and a brief review of this rare but significant complication is provided.

**CONCLUSION:** Patients with takotsubo syndrome secondary to sepsis may develop left ventricular apical thrombosis. Timely recognition and echocardiographic follow-up are crucial for initiating anticoagulant therapy and preventing thromboembolic events. The case reported here emphasizes the importance of serial echocardiographic follow-up in patients who develop takotsubo syndrome during hospitalization.

**KEYWORDS:** Takotsubo syndrome; Sepsis; Apical thrombus; Stress cardiomyopathy.

<sup>1</sup> Departamento de medicina interna.

<sup>2</sup> Departamento de cardiología intervencionista.  
Hospital de Alta Especialidad, ISSSTE, Saltillo, Coahuila.

<sup>3</sup> Departamento de cardiología intervencionista, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.

<sup>4</sup> Jefatura de Medicina Interna, Hospital General de Saltillo, Coahuila.

#### ORCID

<https://orcid.org/0009-0001-2411-880X>

<https://orcid.org/0009-0002-3622-7517>

<https://orcid.org/0009-0003-7185-5225>

<https://orcid.org/0009-0004-7288-8683>

<https://orcid.org/0009-0009-5455-9508>

**Recibido:** enero 2026

**Aceptado:** febrero 2026

#### Correspondencia

Jorge I García Mexicano  
garciamexicanoivan@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

García-Mexicano JI, Campo-Aguirre R, Mascorro-Cienfuegos CA, Cabello-Vallarta E, De la Fuente HE, Meneses-Sierra E. Síndrome de takotsubo con trombo apical secundario a sepsis urinaria. Med Int Méx 2026; 42: e11072.

## ANTECEDENTES

El síndrome de takotsubo es una miocardiopatía transitoria caracterizada por disfunción sistólica reversible del ventrículo izquierdo, en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa. Representa, aproximadamente, 1 a 2% de las sospechas del síndrome coronario agudo.<sup>1</sup>

Si bien, por lo general, su curso es benigno, pueden sobrevenir complicaciones graves: arritmias, choque cardiogénico y trombosis intracavitaria.<sup>2</sup> La sepsis es un importante desencadenante físico que se asocia con formas clínicas más graves y de peor pronóstico.<sup>3,4,5</sup> Enseguida se comunica un caso clínico de síndrome de takotsubo secundario a sepsis urinaria complicado con un trombo apical del ventrículo izquierdo.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 79 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, hospitalizada debido a un cuadro de disuria, dolor en la fosa renal izquierda y fiebre. En los estudios iniciales se documentó la infección de vías urinarias por lo que se indicó tratamiento antibiótico empírico, con cefalosporina de tercera generación.

Durante su hospitalización experimentó el deterioro de la función renal, sin el antecedente documentado de enfermedad renal.

A las 72 horas del ingreso padeció dolor torácico en reposo y taquicardia. El electrocardiograma mostró infradesnivel del segmento ST en derivaciones anteriores, con elevación de troponinas cardiacas por arriba del percentil 99, por lo que se estableció el diagnóstico de síndrome coronario agudo, sin elevación del segmento ST.

La coronariografía permitió descartar la enfermedad coronaria obstructiva. Durante el procedimiento tuvo hipotensión, datos de hi-

poperfusión sistémica y deterioro del estado de conciencia (escala de Glasgow: 8 puntos), por lo que requirió intubación orotraqueal e inicio de norepinefrina, como vasopresor.

La ventriculografía izquierda mostró la acinesia apical con hipercinesia basal, compatible con el síndrome de takotsubo (**Figura 1**). Ingresó a la unidad de cuidados intensivos para atención médica integral.

El ecocardiograma transtorácico evidenció la conservación de la fracción de eyección y la existencia de un trombo apical de gran tamaño en el ventrículo izquierdo (**Figura 2**). Se inició la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular ajustada a la función renal.

A pesar del tratamiento indicado, la paciente evolucionó con choque distributivo resistente, deterioro progresivo de la función renal, dependencia de ventilación mecánica y encefalopatía mixta que culminaron en insuficiencia orgánica múltiple.

## DISCUSIÓN

El síndrome de takotsubo lo describieron Sato y sus colaboradores y se caracteriza por disfunción ventricular reversible inducida por estrés.<sup>1</sup> La sepsis es uno de los principales factores precipitantes y se asocia con mayor gravedad clínica.<sup>6</sup>

La fisiopatología de mayor aceptación se relaciona con una descarga excesiva de catecolaminas que origina toxicidad miocárdica, disfunción microvascular y alteraciones en la contractilidad ventricular.<sup>7</sup>

La formación de trombos ventriculares sucede en menos del 5% de los casos, aunque con un alto riesgo embólico.<sup>8</sup> La acinesia apical y el estado proinflamatorio favorecen su aparición.<sup>9</sup> El ecocardiograma es decisivo para su diagnóstico y seguimiento.<sup>10</sup>



**Figura 1.** Ventriculografía en proyección oblicua derecha. Se observan la hipercinesia basal (flechas) y el balonamiento apical (cabezas de flecha) del ventrículo izquierdo.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con síndrome de takotsubo, secundario a sepsis, pueden complicarse con trombosis apical del ventrículo izquierdo. El reconocimiento oportuno y el seguimiento ecocardiográfico son decisivos para iniciar el tratamiento anticoagulante y prevenir eventos tromboembólicos. El caso aquí comunicado hace hincapié en la importancia del seguimiento ecocardiográfico seriado, en pacientes que resultan con síndrome de takotsubo durante la hospitalización.

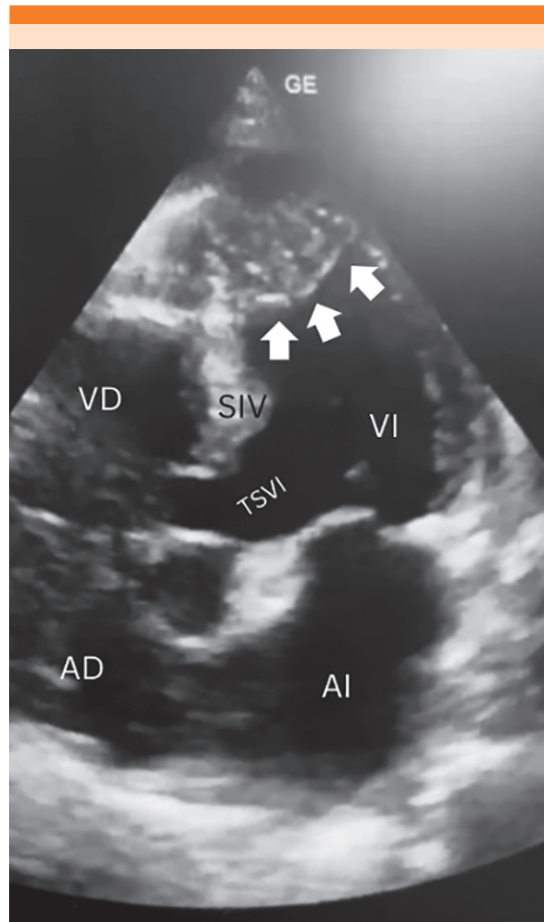
## DECLARACIONES

### Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



**Figura 2.** Ecocardiograma transtorácico en proyección apical de cuatro cámaras que muestra un trombo apical de gran tamaño (flechas).

### Permisos

Las imágenes radiográficas provienen de la paciente cuyo caso clínico aquí se reporta.

## REFERENCIAS

1. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118 (25): 2754-62. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.767012>
2. De Gregorio C. Left ventricular thrombus in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictors, and management. *Int*

- J Cardiol 2010; 145 (2): 250-51. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.00699>
3. Salamanca J, Vilche L, Gamarra A, Alfonso F. Left ventricular thrombosis in Takotsubo syndrome: incidence, management, and unmet clinical needs. *Future Cardiol* 2026; 22 (2): 197-205. <https://doi.org/10.1080/14796678.2026.2615404>
  4. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the taskforce on Takotsubo syndrome of the heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (1): 8-27. <https://doi.org/10.1002/ejhf.424>
  5. Madias JE. Why the current diagnostic criteria of Takotsubo syndrome are outmoded: a proposal for new criteria. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 468-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.241>
  6. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol* 2008; 124 (3): 283-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.002>
  7. Santoro F, Ieva R, Musaico F, Ferraretti A, et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014; 37 (7): 434-39. <https://doi.org/10.1002/clc.22280>
  8. Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsya, 1990; 56-64.
  9. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (4): 333-41. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2009.08.057>
  10. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373 (10): 929-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>

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.

# Fosfocil® G.U.

El antibiótico de las vías urinarias

**Fosfocil G.U.** es la opción para el manejo de **IVU baja no complicada**, porque ofrece:

- ✓ **Actividad bactericida** rápida frente a uropatógenos más comunes.
- ✓ Excreción de forma **inalterada**.
- ✓ Buena tolerancia.
- ✓ **Mínima tasa** de resistencia bacteriana.
- ✓ **Amplio margen** de seguridad de uso.

Teniendo una cómoda posología:

*Adultos: dosis única de 3 g*

*Niños: dosis única de 2 g*



Itra®

Senosiain®

<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10867>

# Panorama del tamizaje de cáncer de pulmón con tomografía de baja dosis en América Latina: análisis de 16 países

## Overview of low-dose compute tomography lung cancer screening in Latin America: Analysis of 16 countries.

Lucía Viola,<sup>1</sup> Eduardo Tuta Quintero,<sup>2</sup> Andrés Cardona,<sup>3</sup> Stella Martínez Jaramillo,<sup>3</sup> Luis Seijo Maceiras,<sup>4</sup> Francisco Suárez,<sup>5</sup> Nicole Bonilla,<sup>2</sup> Carlos Carvajal<sup>3</sup>

### Resumen

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad oncológica mundial, con alta carga en países en desarrollo y diagnóstico mayoritariamente en estadios avanzados. El cribado con tomografía computada de baja dosis ha demostrado reducir la mortalidad, desplazando a métodos previos ineficaces, como la radiografía de tórax o la citología de esputo. En América Latina, la implementación del cribado con tomografía computada de baja dosis es incipiente y heterogénea. Brasil destaca por integrar lineamientos oficiales en su sistema público, mientras que México, Argentina y Perú han desarrollado consensos o planes parciales. Sin embargo, gran parte de los países carecen de políticas nacionales, programas estructurados o campañas de sensibilización. Además, la disponibilidad de centros con tomografía computada de baja dosis es limitada y concentrada en áreas urbanas. La adopción de sistemas estandarizados de reporte, como Lung-RADS, es parcial y la incorporación de biomarcadores emergentes aún es incipiente. Estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias regionales coordinadas para mejorar la detección temprana y disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón.

**PALABRAS CLAVE:** Cribado de cáncer de pulmón; tomografía; América Latina.

### Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality worldwide, with a particularly high burden in developing countries and most cases diagnosed at advanced stages. Low-dose computed tomography screening has been shown to reduce mortality, replacing previously ineffective methods such as chest X-ray or sputum cytology. In Latin America, the implementation of low-dose computed tomography screening remains incipient and heterogeneous. Brazil stands out for integrating official guidelines into its public health system, while Mexico, Argentina, and Peru have developed partial plans or consensus statements. However, most countries lack national policies, structured programs, or awareness campaigns. Additionally, access to low-dose computed tomography-equipped centers is limited and concentrated in urban areas. The adoption of standardized reporting systems, such as Lung-RADS, is partial, and the incorporation of emerging biomarkers remains in early stages. These findings highlight the need for coordinated regional strategies to improve early detection and reduce lung cancer mortality.

**KEYWORDS:** Lung cancer screening; Tomography; Latin America.

<sup>1</sup> Departamento de Oncología Tórax, Fundación Neumológica Colombiana, CTIC, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

<sup>3</sup> Centro de Tratamiento e Investigación en Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Servicio de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Proyecto CAS-SANDRA, Madrid, España.

<sup>5</sup> Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, servicio de Cirugía, Clínica Santa María, Santiago de Chile, Chile.

**Recibido:** 17 de noviembre 2025

**Aceptado:** enero 2026

### Correspondencia

Lucía Viola  
lviola@neumologica.org

### Este artículo debe citarse como:

Viola L, Tuta-Quintero E, Cardona A, Martínez-Jaramillo S, Seijo-Maceiras L, Suárez F, Bonilla N, Carvajal C. Panorama del tamizaje de cáncer de pulmón con tomografía de baja dosis en América Latina: análisis de 16 países. Med Int Méx 2026; 42: e10867.

## ANTECEDENTES

El cáncer de pulmón es uno de los diagnosticados con más frecuencia en todo el mundo y constituye la principal causa de muerte por cáncer, con una incidencia estimada de 2.2 millones de casos nuevos y 1.8 millones de muertes anuales, cifras particularmente elevadas en países en desarrollo.<sup>1,2</sup> El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres en 36 países y representa la principal causa de muerte por cáncer en 93 países.<sup>1</sup> En mujeres, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en 25 países, con mayor prevalencia en América del Norte, Oceanía y diversas regiones de Europa.<sup>1,2,3</sup> La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, lo que limita las opciones terapéuticas y reduce significativamente la supervivencia; esto subraya la necesidad de implementar políticas de prevención: control del tabaquismo, debido a que aproximadamente dos tercios de las muertes por cáncer de pulmón se atribuyen a este factor de riesgo.<sup>1,2</sup>

El cribado del cáncer de pulmón se fundamenta en la detección temprana, con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada y mejorar las tasas de supervivencia mediante un tratamiento oportuno.<sup>3</sup> Si bien ciertos métodos, como la radiografía de tórax y la citología de esputo no han demostrado eficacia en este contexto,<sup>4</sup> algunos ensayos clínicos, como el *National Lung Screening Trial* (NLST)<sup>4</sup> y el *Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial* (NELSON)<sup>5</sup> han evidenciado que la tomografía computada de baja dosis disminuye significativamente la mortalidad por cáncer de pulmón.<sup>1,6</sup> Estos hallazgos respaldan la implementación del cribado anual con tomografía computada de dosis baja y han impulsado investigaciones en tecnologías emergentes, como el análisis de material genético tumoral circulante y la inteligencia artificial, orientadas a optimizar la detección temprana.<sup>1,2</sup>

En América Latina, el cáncer de pulmón es un problema creciente de salud pública, con una incidencia proyectada al alza en las próximas décadas.<sup>7</sup> Las tasas de incidencia y mortalidad varían considerablemente entre países; son más altas en Uruguay, Cuba y Argentina y más bajas en Centroamérica y Guyana. En los hombres, la mortalidad ha disminuido en gran parte de los países –destacan México y Costa Rica–, mientras que en las mujeres ha aumentado en Uruguay y Brasil. En contraste, en Estados Unidos, la mortalidad ha mostrado una tendencia descendente en uno y otro sexo desde el año 2000.<sup>8</sup> En la actualidad la implementación del cribado con tomografía computada de dosis baja en la región está en etapas iniciales y enfrenta múltiples desafíos, entre ellos la optimización de recursos, la limitada accesibilidad en zonas rurales y el acceso desigual a servicios de salud.<sup>9-12</sup>

En esta investigación se evaluó el estado actual del tamizaje para cáncer de pulmón mediante tomografía computada de baja dosis en 16 países de América Latina; se consideró la disponibilidad de centros de diagnóstico, los métodos utilizados, la existencia de normas nacionales, políticas públicas, sistemas estructurados de reporte y campañas nacionales de cribado. **Cuadro 1**

La disponibilidad de centros que ofrecen tomografía computada de dosis baja varía significativamente entre los países. Costa Rica cuenta con un centro privado y un centro de investigación que hacen este tipo de tamizaje. Colombia dispone de cinco centros, todos privados, mientras que México cuenta con dos centros públicos y dos privados. En Perú y Panamá, el tamizaje con tomografía computada de dosis baja está limitado a centros privados. Brasil es el único país que ha integrado el tamizaje en su sistema público de salud, aunque también se lleva a cabo en el sector privado. Uruguay inició un proyecto piloto de tamizaje nacional. En Argentina se han desarrollado programas piloto en varias provin-

**Cuadro 1.** Características generales del tamizaje de cáncer de pulmón en América Latina

| País                 | Centro con tomografía computada de dosis baja | Métodos diagnósticos                           | Normas nacionales para tamizaje            | Políticas públicas                              | Sistema estructurado de reporte de tomografía computada de dosis baja | Campañas nacionales de cribado |
|----------------------|---|--|--|---|---|--------------------------------|
| Costa Rica           | Un centro privado, un centro de investigación | LDCT   | No   | No  | Lung-RADS   | No                             |
| República Dominicana | Tamizaje indirecto<br>4 centros               | Radiografía de tórax<br>LDCT                   | No   | No  | No  | No                             |
| Panamá               | Solo dos centros privados con capacidad       | LDCT   | No   | No  | No  | No                             |
| El Salvador          | No  | Radiografía de tórax                           | No   | No  | No  | No                             |
| Nicaragua            | 4 centros (todos privados)                    | Radiografía de tórax                           | No   | No  | No  | No                             |
| Honduras             | No  | TC-AR<br>TC contrastada                        | No   | No  | No  | No                             |
| Colombia             | 5 centros (todos privados)                    | LDCT<br>Espirometría<br>DLCO                   | No   | No  | Lung-RADS   | No                             |
| Brasil               | Sistema público y privado                     | LDCT   | Sí   | Sí  | No  | No                             |
| Uruguay              | Sí. Proyecto piloto                           | LDCT   | No   | No  | Lung-RADS   | No                             |
| Guatemala            | No  | Radiografía de tórax.<br>LDCT                  | No   | Fase preparatoria de un proyecto                | No  | No                             |
| México               | 2 públicos y 2 privados                       | LDCT<br>Firma MicroRNA<br>Espirometría<br>DLCO | No   | Sí  | Lung-RADS   | Sí                             |
| Paraguay             | No  | LDCT   | No   | No  | No  | No                             |
| Chile                | No  | LDCT   | Consenso chileno en proceso de publicación |   | No  | No                             |
| Venezuela            | No  | No   | No   | No  | No  | No                             |
| Argentina            | Programas piloto en casi todas las provincias | LDCT   | Consenso argentino de tamizaje             | No  | Lung-RADS   | No                             |
| Perú                 | Centros privados.                             | LDCT   | No   | Plan nacional de cuidados integrales del cáncer | Lung-RADS   | No                             |

LDCT: tomografía computada de dosis baja; TC-AR: tomografía computada de alta resolución; TC: tomografía computada; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono.

cias, aunque no existe un programa nacional consolidado. En Chile, Paraguay, El Salvador, Nicaragua, Honduras, Guatemala y Venezuela no se identificaron programas nacionales o centros públicos dedicados exclusivamente al tamizaje con tomografía computada de dosis baja, aunque algunos de estos países cuentan con centros privados con capacidad técnica para llevarlo a cabo.

En cuanto a los métodos diagnósticos, los países que han implementado programas de tamizaje utilizan, predominantemente, tomografía computada de dosis baja. Algunos, como México y Colombia, complementan esta técnica con espirometría y medición de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO). México reporta, además, el uso de firmas de microARN como método diagnóstico emergente. En contraste, en países donde no se ha implementado el tamizaje sistemático, como El Salvador, Nicaragua y Guatemala, se continúa utilizando la radiografía de tórax como método primario, a pesar de su menor sensibilidad. En Honduras se identificó el uso de tomografía computada de alta resolución y tomografía contrastada, sin evidencia de uso de tomografía computada de dosis baja específicamente para tamizaje.

Respecto de la existencia de normas nacionales que regulen el tamizaje, solo Brasil ha establecido lineamientos oficiales en el contexto de políticas de salud pública. México y Argentina han desarrollado consensos nacionales de tamizaje con tomografía computada de dosis baja, mientras que Chile está en proceso de publicación de su propio consenso. En los demás países evaluados no se identificaron normas o guías clínicas nacionales de esta práctica, lo que representa una limitación importante para su implementación sistemática.

Las políticas públicas específicas orientadas al tamizaje de cáncer de pulmón también son escasas. Brasil destaca como el único país con

políticas activas que respaldan el tamizaje poblacional con tomografía computada de dosis baja. México está en una fase de implementación inicial de políticas relacionadas y en Perú el tamizaje se ha incluido como parte del Plan Nacional de Cuidados Integrales del Cáncer. El resto de los países no dispone de políticas públicas formales en esta área, lo que refleja una baja priorización del tamizaje en las agendas de salud pública.

En relación con el uso de sistemas estructurados de reporte, el sistema Lung-RADS lo han adoptado Costa Rica, Colombia, Uruguay, México, Argentina y Perú, lo que permite una mayor estandarización en la interpretación y seguimiento de los hallazgos tomográficos. Sin embargo, en la mayor parte de los países no se identificó el uso sistemático de un sistema de reporte estandarizado, lo que podría afectar la calidad del diagnóstico y el manejo clínico.

Por último, las campañas nacionales de cribado de cáncer de pulmón son prácticamente inexistentes en la región. Solo México reportó la implementación de campañas activas, mientras que en el resto de los países no se encontraron iniciativas nacionales de educación o promoción del tamizaje. Esta ausencia limita la conciencia pública acerca de la importancia del tamizaje temprano y contribuye a las bajas tasas de implementación observadas en la región.

En la actualidad, resulta fundamental describir la situación actual del cribado de cáncer de pulmón en América Latina mediante un foro multicéntrico con la participación de investigadores de los países incluidos.<sup>8-12</sup> Esta investigación permitió recopilar información decisiva acerca de la disponibilidad de centros con capacidad para practicar una tomografía computada de dosis baja, los métodos diagnósticos usados, la existencia de normas nacionales, políticas públicas relacionadas con el cribado, la implementación de sistemas

estructurados de reporte, así como la existencia de campañas nacionales de detección temprana.<sup>8,9,12</sup> Este esfuerzo busca ofrecer una visión integral que oriente futuras estrategias regionales de prevención y control del cáncer de pulmón, adaptadas a las realidades locales.

El cribado de cáncer de pulmón en América Latina está en una fase temprana, caracterizada por desigualdades en infraestructura, acceso, políticas públicas y estandarización diagnóstica. La experiencia internacional demuestra que la tomografía computada de dosis baja es efectiva para disminuir la mortalidad; sin embargo, su implementación regional enfrenta barreras económicas, logísticas y normas. Fortalecer la capacidad instalada, promover consensos nacionales, garantizar cobertura en sistemas públicos y fomentar campañas educativas son pasos decisivos. Una estrategia de colaboración, adaptada a las realidades locales, permitirá avanzar hacia un cribado sistemático, lo que contribuirá a la detección temprana y mejorará la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón.

## REFERENCIAS

1. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer. *Lancet* 2021; 398 (10299): 535-554. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00312-3).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, et al. Lung cancer screening. *Lancet* 2023; 401 (10374): 390-408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)
4. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
5. Koning H, Van der Aslst C, De Jong P, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020; 382: 503-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
6. Nooreldeen R, Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (16): 8661. <https://doi.org/10.3390/ijms22168661>
7. Raez LE, Santos ES, Rolfo C, et al. Challenges in facing the lung cancer epidemic and treating advanced disease in Latin America. *Clin Lung Cancer* 2017; 18 (1): e71-e79. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.05.003>
8. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. *Lancet Reg Health Am* 2022; 13: None. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294>
9. Raez LE, Nogueira A, Santos ES, et al. Challenges in lung cancer screening in Latin America. *J Glob Oncol* 2018; 4: 1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00040>
10. Leïter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20 (9): 624-639. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00798-3>
11. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF, et al. Uniting Latin America through research: How regional research can strengthen local policies, networking, and outcomes for patients with lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022; 42: 1-7. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_349951](https://doi.org/10.1200/EDBK_349951)
12. Boyeras I, Roberti J, Seijo M, et al. Argentine consensus recommendations for lung cancer screening programmes: a RAND/UCLA-modified Delphi study. *BMJ Open* 2023; 13 (2): e068271. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068271>

# Fosfocil® G.U.

El antibiótico de las vías urinarias

**Fosfocil G.U.** es la opción para el manejo de **IVU baja no complicada**, porque ofrece:

- ✔ **Actividad bactericida** rápida frente a uropatógenos más comunes.
- ✔ Excreción de forma **inalterada**.
- ✔ Buena tolerancia.
- ✔ **Mínima tasa** de resistencia bacteriana.
- ✔ **Amplio margen** de seguridad de uso.

Teniendo una cómoda posología:

*Adultos: dosis única de 3 g*

*Niños: dosis única de 2 g*



Itra®

Senosiain®

# Utilidad clínica de la ultrasonografía pulmonar: revisión de alcance

## Clinical utility of pulmonary ultrasonography: A scoping review.

Juan Santiago Serna Trejos,<sup>1</sup> Stefanya Geraldine Bermúdez Moyano,<sup>3</sup> Carlos Andrés Castro Galvis,<sup>4</sup> María Alejandra Londoño Osorio,<sup>2</sup> Laura Catalina Rodríguez Fonseca<sup>5</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La ecografía pulmonar ha emergido como un método decisivo en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades pulmonares, más allá del derrame pleural.

**OBJETIVO:** Explorar la bibliografía disponible acerca de la utilidad de la ecografía pulmonar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades pulmonares, específicamente en entornos de urgencias, cuidados intensivos y atención primaria.

**METODOLOGÍA:** Revisión de alcance que incluyó artículos publicados entre 2000 y 2024. La búsqueda se centró en estudios que detallaran el uso de la ecografía pulmonar para el diagnóstico de neumonía, neumotórax, edema pulmonar y derrame pleural.

**RESULTADOS:** La capacidad de la ecografía pulmonar para hacer evaluaciones rápidas y precisas permite hacer menor la dependencia de radiografías de tórax y tomografías computadas, lo que minimiza la exposición a la radiación y los costos hospitalarios. La interpretación de artefactos como las líneas A y B es decisiva para monitorear diversas afecciones pulmonares (edema pulmonar agudo, neumonía y neumotórax). Comparada con métodos tradicionales, la ecografía pulmonar ha demostrado alta precisión en el diagnóstico de estas enfermedades, destaca por su superior sensibilidad en el caso del neumotórax. Su calidad en la evaluación de la disnea y el dolor torácico ha mejorado significativamente la precisión diagnóstica y la toma de decisiones clínicas en diferentes contextos.

**CONCLUSIONES:** La ecografía pulmonar tiene un alto potencial para convertirse en un método de diagnóstico de primera línea en diversos entornos clínicos, que mejora la atención de los pacientes con enfermedades respiratorias.

**PALABRAS CLAVE:** Punto de atención; pulmón; neumotórax; neumonía; edema pulmonar; derrame pleural.

### Abstract

**BACKGROUND:** Lung ultrasound has emerged as a key tool in the diagnosis and management of various pulmonary diseases, beyond pleural effusion.

**OBJECTIVE:** To explore the available literature on the usefulness of lung ultrasound in the diagnosis and treatment of pulmonary diseases, specifically in emergency, intensive care, and primary care settings.

**METHODOLOGY:** A scoping review was conducted, including articles published between 2000 and 2024. The search focused on studies detailing the use of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia, pneumothorax, pulmonary edema, and pleural effusion.

**RESULTS:** The ability of lung ultrasound to perform rapid and accurate assessments allows to reduce reliance on chest X-rays and computed tomography scans, minimizing radiation exposure and hospital costs. The interpretation of artifacts such as A and B lines is essential for monitoring various pulmonary conditions (acute pulmonary edema, pneumonia and pneumothorax). Compared to traditional methods, lung ultrasound has shown high accuracy in the diagnosis of these diseases, standing out for its superior sensitivity in the case of pneumothorax. Its application in the evaluation of dyspnea and chest pain has significantly improved diagnostic accuracy and clinical decision making in different contexts.

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina interna. Magister en epidemiología, doctorado en salud pública.

<sup>2</sup> Médico residente de Medicina interna. Universidad ICESI, Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Médico, Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

<sup>4</sup> Médico especialista en Medicina de Urgencias. Fellowship de Ultrasonido, Pontificia Universidad Javeriana Cali, Colombia.

<sup>5</sup> Médico residente de Radiología e imágenes diagnósticas, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>

<https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>

<https://orcid.org/0000-0002-8314-4506>

<https://orcid.org/0009-0009-6124-3325>

<https://orcid.org/0009-0002-9194-632X>

**Recibido:** 15 de febrero 2026

**Aceptado:** 2 de marzo 2026

### Correspondencia

Juan Santiago Serna Trejos  
[juansantiagosernatrejos@gmail.com](mailto:juansantiagosernatrejos@gmail.com)

### Este artículo debe citarse como:

Serna-Trejos JS, Bermúdez-Moyano SG, Castro-Galvis CA, Londoño-Osorio MA, Rodríguez-Fonseca LC. Utilidad clínica de la ultrasonografía pulmonar: revisión de alcance. Med Int Méx 2026; 42: e10459.

**CONCLUSIONS:** Lung ultrasound has a high potential to become a first-line diagnostic tool in various clinical settings, improving the management of patients with respiratory diseases.

**KEYWORDS:** Point-of-care; Lung; Pneumothorax; Pneumonia; Pulmonary edema; Pleural effusion.

## ANTECEDENTES

La ecografía pulmonar, previamente subestimada debido a la incapacidad del ultrasonido para penetrar el aire, ha demostrado su utilidad en la atención de diversas enfermedades. Inicialmente, su única aplicación reconocida era la evaluación del derrame pleural. Sin embargo, en los últimos años, su uso se ha expandido significativamente, sobre todo en la unidad de cuidados intensivos y en los servicios de urgencias. La ecografía a pie de cama puede disminuir la dependencia de radiografías de tórax y tomografías computadas, lo que acorta la exposición a la radiación, los costos hospitalarios y la necesidad de traslado de pacientes. La ecografía pulmonar se basa en la interpretación de artefactos, como las líneas A y B (**Figura 1**), así como en imágenes reales para diferenciar entre contextos normales y patológicos. Además, el enfoque cuantitativo permite un monitoreo detallado del pulmón. La revisión del procedimiento estándar de ecografía pulmonar subraya la importancia de utilizar equipos básicos de ultrasonido sin programa de eliminación de artefactos porque gran parte de los signos relevantes son artefactos generados por la interfaz aire-tejido. No se recomienda un tipo específico de sonda, aunque las sondas microconvexas y una combinación de sondas de alta y baja frecuencia pueden ser útiles.<sup>1-5</sup>

Un examen pulmonar completo debe comenzar con una sonda lineal en los campos anteriores,

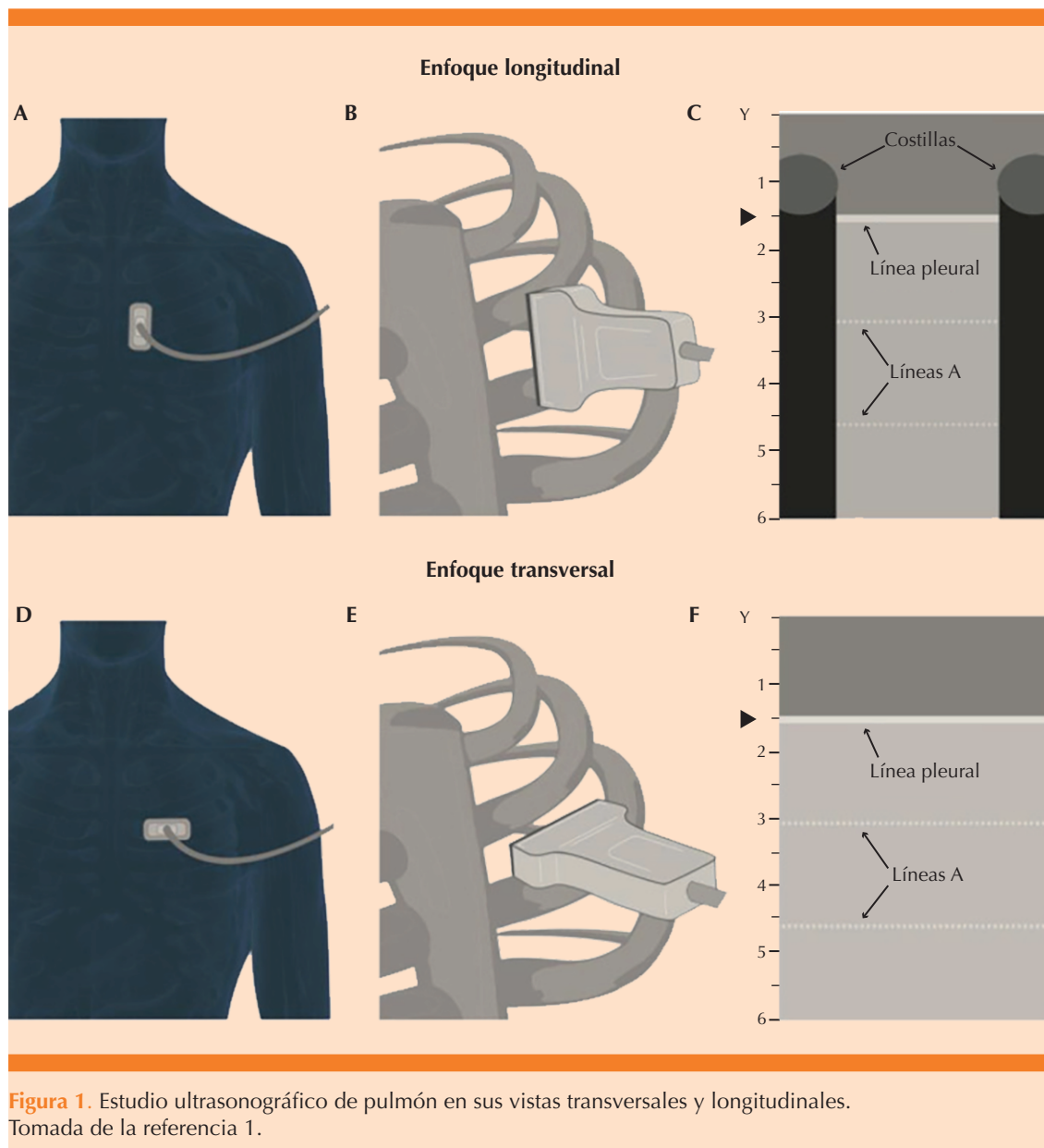
seguida de una sonda de baja frecuencia para las regiones posteriores. La orientación de la sonda, la colocación del foco y la profundidad de la imagen son decisivos para obtener una visualización óptima de los artefactos. La identificación clara de la línea pleural es fundamental para evitar malas interpretaciones porque los artefactos LUS se derivan de la interfaz tejido-aire en esta línea. Los signos principales incluyen el del murciélago, de la orilla del mar, de la estratosfera, las líneas A y B y el deslizamiento pulmonar. Cada uno proporciona información valiosa acerca de la condición pulmonar del paciente.<sup>6-10</sup>

El objetivo de la revisión fue: explorar la bibliografía disponible acerca de la utilidad de la ecografía pulmonar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades pulmonares, específicamente en entornos de urgencias, cuidados intensivos y atención primaria.

## METODOLOGÍA

Revisión de alcance que incluyó artículos publicados entre 2000 y 2024. La búsqueda se centró en estudios que detallaran el uso de la ecografía pulmonar para el diagnóstico de neumonía, neumotórax, edema pulmonar y derrame pleural.

La búsqueda bibliográfica fue amplia y no sistemática, efectuada en bases de datos electrónicas: PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE. Se utilizaron los términos de búsqueda



da *Point-of-care ultrasound, Ultrasound, Lung, Pneumothorax, Pneumonia, Pulmonary edema y Pleural effusion*, combinados con los operadores booleanos *AND, OR* y *NOT* para maximizar la relevancia de los resultados. Se incluyeron artículos en inglés y español.

*Criterios de inclusión:* artículos originales, revisiones sistemáticas y estudios de metanálisis que trataran de la ecografía pulmonar en contextos críticos, con insistencia en su utilidad clínica y comparativa frente a otros métodos diagnósticos. Se priorizaron estudios con análisis estadísticos,

medidas de asociación causal y precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad y razón de momios (*odds ratio*, OR). *Criterios de exclusión*: estudios sin texto completo o que no se centraran en los contextos mencionados.

## RESULTADOS

Luego de la búsqueda inicial se identificaron 103 artículos, de los que se incluyeron 59 luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. La información recopilada permitió obtener una visión integral acerca de la efectividad de la ecografía pulmonar en las enfermedades seleccionadas y subrayó las áreas que requieren más investigación. **Cuadro 1**

### Papel de la ecografía en la evaluación de la disnea

La disnea, definida por la *American Thoracic Society* como una experiencia subjetiva de malestar respiratorio con sensaciones cualitativamente distintas y variables en intensidad, es un síntoma común y debilitante que lleva a muchos pacientes a acudir al servicio de urgencias. La incidencia de disnea en estos servicios varía del 0.9 al 7.4%, con una incidencia del 5% en la región de Asia Pacífico.

Debido al amplio espectro de trastornos que pueden causar disnea, es decisivo establecer el diagnóstico rápidamente para un tratamiento

**Cuadro 1.** Principales estudios relacionados con la ultrasonografía pulmonar en los diferentes servicios de salud (continúa en la siguiente página)

| Estudio              | Hallazgo principal   | Tipo de estudio                     | Área de aplicación                        | Tamaño de muestra  | Medidas de asociación causal                        | Intervención o diagnóstico principal  |
|----------------------|--|-------------------------------------|---|--------------------|---|---|
| Baid et al, 2022     | La ecografía en el punto de atención mostró alta sensibilidad y concordancia para diagnóstico de afecciones como edema pulmonar agudo, derrame pleural, neumotórax y neumonía. | Estudio de diagnóstico en urgencias | Urgencias                                 | 237 pacientes      | $\kappa = 0.668$ (concordancia), sensibilidad alta  | Ecografía en el punto de atención para disnea aguda y otras enfermedades pulmonares |
| Buhumaid et al, 2019 | La ecografía en el punto de atención en la evaluación de disnea redujo diagnósticos diferenciales y mejoró la precisión diagnóstica en urgencias                               | Estudio prospectivo en urgencias    | Urgencias                                 | 128 pacientes      | Menos diagnósticos diferenciales ( $p < 0.001$ )    | Ecografía en el punto de atención en la evaluación de disnea aguda en urgencias     |
| Szabó et al, 2023    | La ecografía en el punto de atención mejoró el tiempo hasta el diagnóstico y tratamiento y disminuyó la estancia en cuidados intensivos de pacientes con disnea aguda          | Revisión sistemática y metanálisis  | Urgencias y unidad de cuidados intensivos | 5393 participantes | DM -63 min, OR 2.31 (IC95%: 1.61-3.32)              | Ecografía en el punto de atención vs radiografía para disnea aguda                  |
| Umuhire et al, 2019  | La ecografía modificó el diagnóstico principal en el 66% de los casos, y mejoró la precisión diagnóstica en pacientes con disnea   | Estudio prospectivo en urgencias    | Urgencias                                 | 100 pacientes      | Cambio diagnóstico principal en el 66% de los casos | Ecografía en el punto de atención en disnea aguda en urgencias                      |

**Cuadro 1.** Principales estudios relacionados con la ultrasonografía pulmonar en los diferentes servicios de salud (continúa en la siguiente página)

| Estudio                    | Hallazgo principal   | Tipo de estudio   | Área de aplicación                        | Tamaño de muestra | Medidas de asociación causal                                    | Intervención o diagnóstico principal   |
|----------------------------|--|---|---|-------------------|---|--|
| Riishede et al, 2021       | No hubo mejoras en la precisión diagnóstica, pero la ecografía mejoró la toma de decisiones terapéuticas y la atención eficiente   | Estudio aleatorizado en urgencias                         | Urgencias                                 | 218 pacientes     | Proporción de tratamiento adecuado mejorada (79.3%)             | Ecografía cardiopulmonar en disnea aguda   |
| Zaki et al, 2024           | La ecografía en el punto de atención facilitó diagnósticos rápidos y tratamiento adecuado, con menor estancia hospitalaria y mejor precisión diagnóstica                             | Revisión sistemática y metanálisis                        | Urgencias y unidad de cuidados intensivos | 691 pacientes     | Menor estancia en la unidad de cuidados intensivos (-1.27 días) | Ecografía en el punto de atención para diagnóstico prehospitalario de insuficiencia cardíaca |
| Chiu et al, 2022           | La ecografía en el punto de atención mostró alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda descompensada comparada con métodos convencionales | Estudio de diagnóstico en cardiología                     | Cardiología                               | 2787 pacientes    | Sensibilidad: 91.8%, especificidad: 92.3%                       | Ecografía en el punto de atención en insuficiencia cardíaca aguda                            |
| Russell et al, 2024        | La ecografía pulmonar prehospitalaria mostró alta precisión para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda descompensada  | Revisión sistemática y metanálisis                        | Prehospitalaria                           | 691 pacientes     | Sensibilidad: 94.1%, especificidad: 92.4%                       | Ecografía prehospitalaria para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca                      |
| Al Deeb et al, 2014        | La ecografía con líneas B mostró alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de edema pulmonar cardiogénico agudo  | Revisión sistemática y metanálisis                        | Urgencias                                 | 1075 pacientes    | R <sup>2</sup> = 0.895 (EVLWI)                                  | Ecografía pulmonar en edema pulmonar agudo   |
| Mayr et al, 2022           | La ecografía de 28 sectores mostró alta precisión para predecir concentraciones de agua pulmonar extravascular y edema pulmonar  | Estudio observacional en la unidad de cuidados intensivos | Unidad de cuidados intensivos             |                   | Sensibilidad: 94.5%, especificidad: 92.3%                       | Ecografía pulmonar en cuidados intensivos para predicción de agua pulmonar extravascular     |
| Llamas-Álvarez et al, 2017 | La ecografía pulmonar tiene alta precisión diagnóstica de neumonía con alta sensibilidad y especificidad comparada con métodos tradicionales   | Revisión sistemática y metanálisis                        | Urgencias                                 | 2359 pacientes    | Área bajo la curva = 0.93                                       | Ecografía pulmonar en neumonía   |
| Long et al, 2017           | La ecografía pulmonar mostró excelente precisión para el diagnóstico de neumonía en adultos, con área bajo la curva de 0.95  | Revisión sistemática y metanálisis                        | Urgencias                                 | 1515 pacientes    | Área bajo la curva = 0.95                                       | Ecografía en el punto de atención para el diagnóstico de neumonía                            |

**Cuadro 1.** Principales estudios relacionados con la ultrasonografía pulmonar en los diferentes servicios de salud

| Estudio           | Hallazgo principal  | Tipo de estudio                    | Área de aplicación | Tamaño de muestra            | Medidas de asociación causal                    | Intervención o diagnóstico principal                             |
|-------------------|---|------------------------------------|--------------------|------------------------------|---|--|
| Ye et al, 2015    | La ecografía pulmonar fue más precisa que la radiografía de tórax en el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad           | Revisión sistemática y metanálisis | Urgencias          | 5 estudios con 930 pacientes | Área bajo la curva 0.901 vs 0.590 (radiografía) | Ecografía en el punto de atención vs radiografía para neumonía   |
| Chan et al, 2020  | La ecografía torácica mostró mayor sensibilidad (91%) para el diagnóstico de neumotórax comparada con la radiografía de tórax (47%) | Estudio de diagnóstico en trauma   | Trauma             | 13 estudios                  | Sensibilidad 91%, especificidad 97%             | Ecografía torácica para neumotórax                               |
| Staub et al, 2018 | La ecografía torácica mostró alta precisión para el diagnóstico de neumotórax y hemotórax traumáticos, con alta especificidad       | Revisión sistemática y metanálisis | Trauma             | 19 estudios                  | Área bajo la curva = 0.979                      | Ecografía torácica para trauma torácico (neumotórax y hemotórax) |

EVLW: agua pulmonar extravascular.  
Fuente: elaboración propia.

y disposición adecuados de los pacientes. La subjetividad del síntoma y la coexistencia de múltiples morbilidades complican el diagnóstico preciso y los errores diagnósticos pueden prolongar la estancia hospitalaria y aumentar la mortalidad.

La evaluación inicial, generalmente, incluye una radiografía de tórax y, a veces, tomografía computada, técnicas que, además de exponer al paciente a radiación, tienen limitaciones en ciertas poblaciones y situaciones de urgencia.<sup>11-14</sup> La ecografía pulmonar y la ecocardiografía de urgencias han emergido como métodos diagnósticos valiosos que facilitan diagnósticos rápidos y específicos sin la necesidad de exposición a radiación. Los protocolos *Bedside Ultrasound in Emergency, Rapid Ultrasonography in Shock y Fluid Administration Limited by Lung Sonography* han demostrado su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda y otras afecciones críticas. La ecocardiografía practicada por médicos de urgencias ha mostrado una precisión general del 97.5% en pacientes con disnea aguda. Los estudios recientes han investigado el uso

de la ecografía integrada pulmón-cardio-vena cava inferior para diferenciar entre insuficiencia cardiaca aguda y enfermedades pulmonares primarias, aunque aún se requiere más investigación para una validez uniforme y generalizable de estos métodos.<sup>15,16,17</sup>

El estudio de Baid y su grupo, efectuado en un servicio de urgencias en la India, evaluó el uso de la ecografía en el punto de atención para diagnosticar disnea aguda en 237 pacientes adultos. En comparación con el diagnóstico compuesto final, establecido por consultores de urgencias, la ecografía en el punto de atención demostró buena concordancia ( $\kappa = 0.668$ ) y alta sensibilidad para edema pulmonar agudo, derrame pleural, neumotórax y neumonía, aunque fue menos sensible para exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y SDRA/ALI. La especificidad fue generalmente alta, con un valor predictivo positivo elevado para la mayor parte de las afecciones evaluadas. La ecografía en el punto de atención acortó, significativamente, el tiempo necesario para diagnosticar (16 minutos en promedio frente a 170 minutos del diagnósti-

co compuesto final), lo que destaca su promesa como método inicial para decisiones rápidas y precisas en urgencias, decisivo para la atención eficiente de pacientes con disnea aguda.<sup>18</sup>

Buhumaid y colaboradores pretendieron evaluar cómo la ecografía en el punto de atención afectó el proceso de diagnóstico diferencial en pacientes con dolor torácico y disnea en un departamento de urgencias.<sup>19</sup> Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional con 128 pacientes, que comparó la precisión de la ecografía en el punto de atención con la radiografía de tórax y el diagnóstico final compuesto como patrón de referencia. La ecografía en el punto de atención demostró una especificidad igual o superior a la radiografía de tórax en todas las indicaciones evaluadas, excepto para neumonía. Identificó adecuadamente casos de neumotórax, derrame pleural y pericárdico. La adición de ecografía en el punto de atención en la evaluación inicial disminuyó significativamente la cantidad de diagnósticos diferenciales y mejoró la eficiencia diagnóstica de una mediana de 5 a 3 diagnósticos ( $p < 0.001$ ) en pacientes con ecografía torácica normal.<sup>19</sup> En conclusión, la ecografía en el punto de atención es un método diagnóstico efectivo en la evaluación de pacientes con dolor torácico y disnea en urgencias, con disminución de la necesidad de practicar radiografías de tórax cuando la ecografía resulta normal.<sup>19</sup>

Una revisión sistemática y metanálisis efectuada por Szabò y su grupo comparó el uso de ecografía en el punto de atención con métodos diagnósticos convencionales en pacientes con disnea de inicio agudo.<sup>20</sup> Se incluyeron 5393 participantes. La ecografía en el punto de atención mostró tiempos significativamente más cortos hasta el diagnóstico (diferencia de medias [DM] -63 minutos, IC95%: -115 a -11 minutos) y hasta el tratamiento (DM -27 min, IC95%: -43 a -11 minutos). La estancia en la unidad de cuidados intensivos fue menor en el grupo de

ecografía en el punto de atención (DM -1.27 días, IC95%: -1.94 a -0.61 días). La ecografía en el punto de atención aumentó significativamente las probabilidades de recibir tratamiento adecuado (OR 2.31, IC95%: 1.61-3.32), pero no hubo diferencias en la tasa de reingreso a los 30 días ni en la mortalidad hospitalaria a los 30 días. Estos hallazgos sugieren que la ecografía en el punto de atención facilita el diagnóstico y tratamiento más rápidos en pacientes con disnea aguda hospitalizados, comparada con métodos convencionales.<sup>20</sup>

Umuhire y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el departamento de urgencias del Hospital Universitario Docente de Kigali, Ruanda, que evaluó el efecto de la ecografía en el punto de atención en pacientes con disnea.<sup>21</sup> Luego de evaluar a 100 pacientes con historia clínica y examen físico tradicionales, seguidos de ecografías multiorgánicas, se encontró que la ecografía modificó el diagnóstico principal en el 66% de los casos. La precisión diagnóstica aumentó significativamente para ciertas afecciones (insuficiencia cardíaca aguda descompensada y neumonía): del 53.8 al 100% y del 38 al 85.7%, respectivamente. Además, la confianza de los médicos en sus diagnósticos principales mejoró considerablemente, lo que destaca el papel decisivo de la ecografía en entornos con recursos limitados para mejorar la precisión diagnóstica y la toma de decisiones clínicas.<sup>21</sup>

Por último, respecto de la disnea, destaca el trabajo de Riishede y su grupo, quienes investigaron el efecto de la ecografía cardiopulmonar en el punto de atención, practicada por médicos de urgencias con experiencia en ecografías, en pacientes con signos agudos de insuficiencia respiratoria.<sup>22</sup> Se distribuyeron al azar a 218 pacientes en quienes los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa en la proporción de diagnósticos presuntivos que coincidieron con los diagnósticos finales a las cuatro horas del ingreso entre el grupo

de intervención (79.25%, IC95%: 70.3-86.0) y el control (77.1%, IC95%: 68.0-84.3). Sin embargo, la intervención aumentó significativamente la proporción de tratamiento adecuado prescrito (79.3%, IC95%: 70.3-86.0 vs 65.7%, IC95%: 56.0-74.3) y la proporción de pacientes que pasaron menos de un día en el hospital (39.6%, IC95%: 25.8-53.4 vs 23.8%, IC95%: 16.5-33.0). Si bien la precisión diagnóstica no mejoró, la ecografía cardiopulmonar en el punto de atención demostró beneficios en la toma de decisiones terapéuticas y la atención eficiente de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.<sup>22</sup>

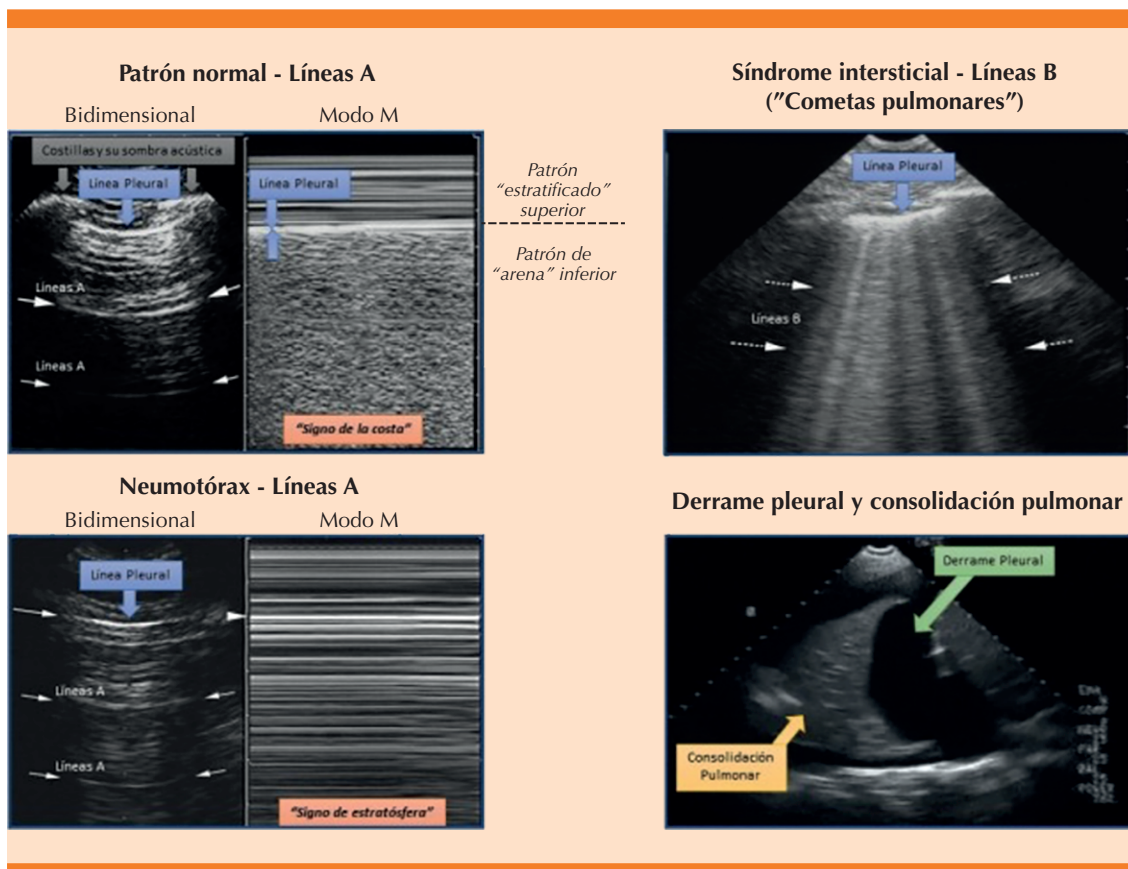
#### Eficacia y desempeño de la ecografía ante el derrame pleural y edema pulmonar multifactorial

El derrame pleural, una acumulación de líquido en el espacio pleural afecta, aproximadamente, a 320 personas por cada 100,000 en los países industrializados y, al menos, a 1.5 millones de personas anualmente en Estados Unidos. Las principales causas incluyen: insuficiencia cardíaca congestiva, neumonía bacteriana, malignidad y embolia pulmonar. Los derrames pleurales malignos son más frecuentes en mujeres, sobre todo en quienes padecen cáncer de mama y ginecológico, así como en mujeres con lupus eritematoso sistémico. En contraste, los derrames pleurales asociados con el mesotelioma maligno son más comunes en hombres debido a una mayor exposición ocupacional al asbesto. Si bien los derrames pleurales son predominantemente una afección de adultos, están aumentando en niños debido a neumonías subyacentes; incluso, se han documentado casos en fetos, tratables antes del nacimiento.<sup>23-26</sup>

El diagnóstico de derrame pleural es complejo porque sus síntomas pueden confundirse con los de otras afecciones: neumonía, embolia pulmonar, síndrome coronario agudo, neumotórax, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar. Los métodos de diagnóstico por imagen (radiografía de tórax, ecografía y tomografía computada) son decisivos para un diagnóstico preciso. Sin embargo, la radiografía de tórax en posición vertical puede pasar por alto hasta el 10% de los derrames pleurales significativos. La radiografía anteroposterior en decúbito supino puede omitir una gran cantidad de derrames en comparación con la tomografía computada y la ecografía. La ecografía en el punto de atención ha ganado popularidad por su alta sensibilidad y especificidad porque permite una rápida evaluación y toma de decisiones en la cabecera del paciente. No obstante, aún no se ha establecido como el método diagnóstico de primera línea, por lo que prevalece el uso de la radiografía de tórax.<sup>27-30</sup>

La ecografía pulmonar en el punto de atención, que la practica e interpreta junto al paciente el médico tratante, se ha convertido en un método diagnóstico útil en varias afecciones pulmonares. Hay un creciente cuerpo de evidencia que muestra que la ecografía pulmonar tiene una precisión igual o superior a la de la radiografía de tórax en gran parte de las causas más comunes de disnea. En particular, las líneas B ecográficas (**Figura 2**) son artefactos hiperecoicos de reverberación que se extienden verticalmente desde la superficie pleural hasta la parte inferior de la pantalla y se mueven sincrónicamente con el deslizamiento pulmonar. Estas líneas B son una medición semicuantitativa del contenido de agua extravascular en los pulmones. No obstante, la precisión diagnóstica de la ecografía pulmonar en el edema pulmonar cardiogénico varía en los estudios, con sensibilidades entre 57 y más del 95%. A pesar de esta variabilidad, las ventajas de la ecografía pulmonar sobre la radiografía de tórax (facilidad de adquisición, disponibilidad inmediata de resultados y evidencia de precisión comparable) sugieren que la ecografía pulmonar podría influir significativamente en el patrón



**Figura 2.** Principales patrones ecográficos obtenidos a través de ultrasonografía pulmonar. Tomada de: Fallabrino L. Ecografía pulmonar para el cardiólogo. Siacardio.com. 2019. <https://www.siacardio.com/editoriales/imagenes-cardiovasculares/ecografia-pulmonar-para-el-cardiologo/>

de referencia de atención para la evaluación de pacientes con disnea y riesgo de insuficiencia cardiaca aguda descompensada.<sup>31-34</sup>

Una revisión sistemática y metanálisis efectuado por Zaki y su grupo comparó entre la ecografía en el punto de atención y la radiografía simple en estudios consolidados.<sup>35</sup> El análisis de subgrupos destacó que la ecografía en el punto de atención efectuada en posiciones supinas y verticales tuvo una especificidad superior (99%), mientras que la radiografía de tórax en decúbito lateral mostró mayor sensibilidad y especificidad

(96 y 99%, respectivamente) en comparación con otras posiciones. La radiografía de tórax demostró mayor especificidad en estudios con más de 100 pacientes (92.7%), y se observó que la precisión diagnóstica era robusta, incluso, cuando la ecografía en el punto de atención la practicaban médicos con menor experiencia en ecografía. En conclusión, se sugiere considerar a la ecografía en el punto de atención un método de diagnóstico por imágenes de primera línea en el derrame pleural porque proporciona una evaluación precisa y accesible directamente en la cabecera del paciente.<sup>35</sup>

Chiu y su grupo llevaron a cabo un metanálisis para comparar la precisión diagnóstica de la ecografía pulmonar en el punto de atención con la radiografía de tórax en la detección de insuficiencia cardiaca aguda descompensada en pacientes con dificultad respiratoria.<sup>36</sup> El análisis incluyó ocho estudios con 2787 pacientes. La ecografía demostró ser más sensible (91.8 vs 76.5%) y específica (92.3 vs 87%) que la radiografía de tórax para identificar edema pulmonar cardiogénico. Estos resultados resaltan la importancia de las líneas B ecográficas y una interpretación precisa de los datos clínicos en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda descompensada. Además de su conveniencia, disminución de costos y menor exposición a la radiación, la ecografía podría ser una alternativa efectiva a la radiografía de tórax para evaluar pacientes con disnea en el contexto de insuficiencia cardiaca aguda.<sup>36</sup>

En la evaluación prehospitalaria enfocada en la precisión diagnóstica de la ecografía pulmonar en insuficiencia cardiaca aguda descompensada, Russel y colaboradores efectuaron un metanálisis que incluyó ocho estudios de diagnóstico y dos estudios de intervención, con un total de 691 y 70 pacientes, respectivamente.<sup>37</sup> La sensibilidad agrupada de la ecografía pulmonar prehospitalaria fue del 86.7% (IC95%: 70.8-94.6) y la especificidad fue del 87.5% (IC95%: 78.2-93.2). Los valores agrupados de los cocientes de probabilidad diagnóstica positiva y negativa fueron 7.27 (IC95%: 3.69-13.10) y 0.17 (IC95%: 0.06-0.34), respectivamente. Con una prevalencia de ecografía pulmonar del 42.4%, la ecografía pulmonar prehospitalaria positiva superó el umbral del 70% para iniciar el tratamiento. Estos hallazgos sugieren que la ecografía pulmonar podría ser un método efectivo para el diagnóstico temprano y el tratamiento inicial de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada en el entorno prehospitalario, aunque se necesitan más estudios para evaluar su repercusión clínica completa.<sup>37</sup>

Para evaluar la ultrasonografía en el edema de pulmón cardiogénico, Al Deeb y su grupo llevaron a cabo un metanálisis en el que evaluaron la precisión diagnóstica de la ecografía pulmonar en el punto de atención utilizando líneas B para diagnosticar el edema pulmonar cardiogénico agudo en pacientes que acudían al servicio de urgencias con disnea aguda.<sup>38</sup> Se incluyeron siete estudios prospectivos que cumplían con los criterios de inclusión con un total de 1075 pacientes. La sensibilidad agrupada de la ecografía con líneas B para el diagnóstico de edema pulmonar cardiogénico agudo fue del 94.1% (IC95%: 81.3-98.3) y la especificidad fue del 92.4% (IC95: 84.2-96.4). Estos hallazgos sugieren que la ecografía con líneas B puede ser un método útil para apoyar el diagnóstico de edema pulmonar cardiogénico agudo en el contexto de urgencias, especialmente en pacientes con una probabilidad preprueba moderada-alta de la enfermedad. Además, un resultado negativo de la ecografía puede casi descartar el edema pulmonar cardiogénico agudo en pacientes con baja probabilidad preprueba. Se subraya la necesidad de estudios adicionales con una muestra más amplia para validar y fortalecer estas estimaciones de precisión diagnóstica en el ámbito de urgencias.<sup>38</sup>

El estudio de las líneas B ecográficas en el edema pulmonar es decisivo en su atención y estudio ecográfico. Mayr y su grupo evaluaron las correlaciones de las puntuaciones de las líneas B obtenidas mediante ecografía pulmonar de 28 sectores y de 4 sectores con índices invasivos como el de agua pulmonar extravascular (EVLWI) y el de permeabilidad vascular pulmonar (PVPI), derivados de la termodilución transpulmonar, en pacientes críticamente enfermos en la unidad de cuidados intensivos.<sup>39</sup> Se encontraron correlaciones cercanas entre las puntuaciones de ambas técnicas de líneas B con EVLWI ( $R^2 = 0.895$  vs  $0.880$ ) y PVPI ( $R^2 = 0.760$  vs  $0.742$ ), lo que muestra alta precisión para identificar concentraciones específicas

de EVLWI y PVPI. La ecografía de 28 sectores demostró una ventaja moderada sobre la de cuatro sectores en la detección de EVLWI normal (7 o menos), mientras que ambos métodos fueron comparables en la predicción de edema pulmonar agudo. Si bien la exploración de 28 sectores es más precisa, su mayor tiempo de ejecución podría ser una consideración práctica en entornos clínicos.<sup>39</sup>

### Ecografía en la evaluación de la neumonía

La neumonía, una enfermedad frecuente en adultos, es un problema de salud significativo y económico. A pesar de los avances en su tratamiento, la neumonía adquirida en la comunidad continúa siendo una de las principales causas de mortalidad mundial. La incidencia anual de esta enfermedad en niños varía entre 150 y 156 millones de casos, con 922,000 muertes anuales. En adultos, 15 personas por cada 1000, especialmente jóvenes y ancianos, acuden al médico por síntomas de neumonía adquirida en la comunidad, de los que al menos el 20% requieren hospitalización y el 25% necesitan tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, con una tasa de mortalidad del 30 al 50%. En Europa, el costo medio de hospitalización por neumonía varía entre 1200 y 6900 euros. Debido a la carga clínica y financiera de esta enfermedad, contar con opciones de diagnóstico eficientes y rentables es decisivo.<sup>40-43</sup>

Hasta hace poco se pensaba que la neumonía podía diagnosticarse mediante examen físico e historia clínica, pero estos métodos no proporcionan certeza diagnóstica, por lo que es necesario confirmar el diagnóstico mediante estudios de imagen. La radiografía de tórax es el método de diagnóstico principal, aunque la tomografía computada es el patrón de referencia, pese a sus altos costos y dosis de radiación. En pacientes críticos, la radiografía de tórax y la tomografía computada pueden no ser prácticas. Hace poco la ecografía pulmonar, utilizada

como método de cabecera, demostró ser útil para evaluar diversas afecciones pulmonares, con mejor sensibilidad que la radiografía de tórax en el diagnóstico de derrame pleural. Varios estudios han demostrado su efectividad en el diagnóstico de neumonía y los resultados han sido significativos.<sup>44-47</sup> Las consolidaciones pulmonares a este nivel podrían orientar el diagnóstico hacia una afección neumónica. **Figura 2**

Llamas-Álvarez y su grupo hicieron una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la precisión diagnóstica de la ecografía pulmonar en la cama del paciente para el diagnóstico de neumonía en adultos.<sup>40</sup> Se incluyeron 16 estudios con 2359 participantes. Se encontró que la ecografía pulmonar tiene una alta precisión diagnóstica, con un área bajo la curva de 0.93 y una razón de probabilidades diagnósticas agrupada en el punto de corte óptimo de 50 (IC95%: 21-120). Si bien se observó heterogeneidad significativa en la sensibilidad y especificidad entre los estudios, la ecografía pulmonar mostró ser prometedora como un método complementario a los métodos diagnósticos tradicionales de la neumonía, debido a su perfil de seguridad favorable y menor costo en comparación con la radiografía de tórax y la tomografía computada.<sup>48</sup>

De igual forma, Long y colaboradores evaluaron la utilidad de la ecografía pulmonar en el punto de atención para diagnosticar neumonía en adultos a través de una revisión sistemática y metanálisis de 12 estudios que incluyeron 1515 sujetos.<sup>49</sup> Se encontró que la ecografía pulmonar en el punto de atención tiene una sensibilidad de 0.88 (IC95%: 0.86-0.90) y especificidad de 0.86 (IC95%: 0.83-0.88). Las medidas de asociación diagnóstica mostraron una razón de verosimilitud negativa agrupada de 0.13 (IC95%: 0.08-0.23), una razón de verosimilitud positiva de 5.37 (IC95%: 2.76-10.43) y una razón de probabilidades diagnósticas de 65.46 (IC95%: 29.24-146.56). La curva ROC resumida reveló una excelente relación entre sensibilidad y espe-

cificidad, con un área bajo la curva de 0.95 para la ecografía pulmonar en el punto de atención, lo que sugiere que esta técnica es altamente precisa para el diagnóstico de neumonía en adultos.<sup>49</sup>

Ye y su grupo efectuaron una revisión sistemática y metanálisis comparativo entre ecografía pulmonar y radiografía de tórax para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en adultos.<sup>41</sup> Al utilizar el diagnóstico de alta hospitalaria como referencia estándar, se encontró que la ecografía pulmonar tuvo una sensibilidad agrupada de 0.95 (IC95%: 0.93-0.97) y especificidad de 0.90 (IC95%: 0.86-0.94), mientras que la radiografía de tórax mostró una sensibilidad agrupada de 0.77 (IC95%: 0.73-0.80) y especificidad de 0.91 (IC95%: 0.87-0.94). En comparación con la tomografía computada de tórax, la ecografía pulmonar demostró una significativa superioridad en las características operativas del receptor, con un área bajo la curva de 0.901 para la ecografía pulmonar y de 0.590 para la radiografía de tórax. Estos hallazgos sugieren que la ecografía pulmonar puede ser un método más preciso que la radiografía de tórax en el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en adultos, por lo que es una alternativa viable, especialmente en entornos de urgencias y críticos.<sup>41</sup>

### Utilidad de la ecografía en la evaluación del neumotórax

El neumotórax provoca un desajuste entre ventilación y perfusión, con síntomas típicos de disnea y dolor torácico. La detección temprana es decisiva para determinar el tratamiento adecuado y la disposición de los pacientes con traumatismos porque la falta de intervención puede resultar en complicaciones graves: hipoxia, neumotórax a tensión, insuficiencia cardiopulmonar o muerte. Este riesgo es particularmente elevado en pacientes que reciben anestesia general, ventilación con presión positiva o transportados por aire a gran altitud, donde

un neumotórax puede avanzar rápidamente a una condición potencialmente mortal. A largo plazo, un neumotórax no tratado puede llevar a neumomediastino, edema pulmonar por reexpansión, empiema o fístula broncopulmonar. La identificación y el tratamiento del neumotórax oculto es un tema de discusión en la bibliografía de traumatología, especialmente en pacientes que reciben ventilación con presión positiva, debido al riesgo de deterioro clínico por un neumotórax no reconocido que podría evolucionar a un neumotórax a tensión, que causaría choque por obstrucción del retorno venoso al corazón.

La detección y descompresión temprana del neumotórax son, por tanto, decisivas. La ecografía torácica es una modalidad más segura, rápida y precisa que la radiografía de tórax para diagnosticar neumotórax en pacientes con traumatismos, con alta sensibilidad y especificidad en diversos entornos.<sup>50-53</sup> Los hallazgos ecográficos característicos del neumotórax incluyen: la ausencia de deslizamiento pulmonar, de líneas B o artefactos de cola de cometa y de pulso pulmonar, así como la coexistencia del punto pulmonar. En condiciones normales, los pulmones se deslizan rítmicamente a lo largo de la pleura parietal, lo que se visualiza en modo M como el signo de la orilla del mar. En el neumotórax este deslizamiento es interrumpido por aire en el espacio pleural, que se manifiesta como el signo del código de barras (**Figura 2**) o de la estratosfera. Las líneas B son artefactos de reverberación hiperecóticos que se originan en la pleura visceral y se mueven con el deslizamiento pulmonar: su ausencia sugiere neumotórax. El punto pulmonar indica el área donde la pleura visceral se separa de la parietal en el margen de un neumotórax. El pulso pulmonar refleja los movimientos rítmicos de la pleura inducidos por las oscilaciones cardíacas.<sup>54-57</sup>

Chan y colaboradores compararon la precisión diagnóstica de la ecografía torácica practicada por médicos no radiólogos de primera línea con

la radiografía de tórax en decúbito supino para detectar neumotórax en pacientes con traumatismos en urgencias. Se incluyeron 13 estudios que revelaron que la sensibilidad de la ecografía fue significativamente mayor (0.91, IC95%: 0.85-0.94) en comparación con la radiografía de tórax (0.47, IC95%: 0.31-0.63), mientras que las especificidades fueron similares. En una cohorte hipotética de 100 pacientes con una prevalencia del 30% de neumotórax, la ecografía podría perder 3 casos y diagnosticar erróneamente 1, en contraste con la radiografía que podría perder 16 casos y diagnosticar erróneamente, incluso, 2. Estos hallazgos respaldan la integración de la ecografía torácica en los protocolos de evaluación de traumatismos, lo que sugiere mejoras significativas en la precisión diagnóstica y el tratamiento oportuno de los pacientes.<sup>58</sup>

De igual manera, el estudio de Staub y su grupo evaluó la precisión diagnóstica de la ecografía torácica para neumotórax y hemotórax traumáticos en adultos mediante una revisión sistemática y metanálisis de 19 estudios.<sup>59</sup> Al utilizar la tomografía de tórax como patrón de referencia, se encontró que la ecografía torácica mostró un área bajo la curva de 0.979 para neumotórax. El signo más reportado para neumotórax fue la ausencia de deslizamiento pulmonar y artefactos en cola de cometa, con una sensibilidad de 0.81 y especificidad de 0.98. Para el hemotórax, el signo más característico fue un área eco escasa o anecoica en el espacio pleural, con sensibilidad de 0.60 y especificidad de 0.98. A pesar de limitaciones metodológicas en los estudios incluidos, estos resultados sugieren que la ecografía torácica es un método preciso para el diagnóstico de urgencia de neumotórax y hemotórax traumáticos en adultos.<sup>59</sup>

## CONCLUSIÓN

La ecografía pulmonar es un método invaluable en la medicina de urgencias y cuidados críticos, que ofrece una evaluación rápida y

precisa de diversas enfermedades pulmonares: derrame pleural, edema pulmonar cardiogénico, neumonía y neumotórax. Su capacidad para proporcionar diagnósticos específicos sin necesidad de radiación y a menor costo que los métodos tradicionales, como la radiografía de tórax y la tomografía computada, resalta su potencial como método de diagnóstico de primera línea. Los estudios han demostrado su alta sensibilidad y especificidad, que mejoran significativamente la precisión diagnóstica y la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, para consolidar su papel en la práctica clínica y optimizar su uso, se requieren más investigaciones que traten sus limitaciones y exploren nuevas aplicaciones. Los estudios futuros deben enfocarse en estandarizar los protocolos y capacitar a los médicos, lo que garantizará su implementación efectiva en diversos entornos clínicos.

## DECLARACIONES

### Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

### Financiamiento

Autofinanciado.

### Contribución de autoría

Todos los autores contribuyeron en la concepción, redacción de borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Rocca E, Zanza C, Longhitano Y, et al. Lung ultrasound in critical care and emergency medicine: Clinical review. *Adv Respir Med* 2023; 91 (3): 203-23. <https://doi.org/10.3390/arm91030017>
2. Volpicelli G. Sonographic diagnosis of pneumothorax. *Intensive Care Med* 2011; 37 (2): 224-32. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2079-y>
3. Lichtenstein DA, Lascols N, Prin S, Mezière G. The "lung pulse": An early ultrasound sign of complete atelectasis. *Intensive Care Med* 2003; 29 (12): 2187-92. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1930-9>

4. Oks M, Cleven KL, Cardenas-Garcia J, et al. The effect of point-of-care ultrasonography on imaging studies in the medical ICU: A comparative study. *Chest* 2014; 146 (6): 1574-7. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0728>
5. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit Care Med* 2007; 35 (5 Suppl.): 17446785. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000260674.60761.85>
6. Bataille B, Riu B, Ferre F, et al. Integrated use of bedside lung ultrasound and echocardiography in acute respiratory failure: A prospective observational study in ICU. *Chest* 2014; 146 (6): 1586-93. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0681>
7. Xirouchaki N, Kondili E, Prinianakis G, et al. Impact of lung ultrasound on clinical decision making in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40 (1): 57-65. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3133-3>
8. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. *Tuberc Respir Dis* 2014; 76 (5): 199-210. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.76.5.199>
9. Mongodi S, Bouhemad B, Lotti GA, Mojoli F. An ultrasonographic sign of intrapulmonary shunt. *Intensive Care Med* 2016; 42 (5): 912-3. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4169-3>
10. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill: Lung sliding. *Chest* 1995; 108 (5): 1345-8. <https://doi.org/10.1378/chest.108.5.1345>
11. Zanobetti M, Scorpiniti M, Gigli C, et al. Point-of-care ultrasonography for evaluation of acute dyspnea in the ED. *Chest* 2017; 151 (6): 1295-301. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.003>
12. Russell FM, Ehrman RR, Cosby K, et al. Diagnosing acute heart failure in patients with undifferentiated dyspnea: A lung and cardiac ultrasound (LuCUS) protocol. *Acad Emerg Med* 2015; 22 (2): 182-91. <https://doi.org/10.1111/acem.12570>
13. Gaber HR, Mahmoud MI, Carnell J, et al. Diagnostic accuracy and temporal impact of ultrasound in patients with dyspnea admitted to the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2019; 6 (3): 226-34. <https://doi.org/10.15441/ceem.18.072>
14. Farsi D, Hajsadeghi S, Hajjghanbari MJ, et al. Focused cardiac ultrasound (FOCUS) by emergency medicine residents in patients with suspected cardiovascular diseases. *J Ultrasound* 2017; 20 (2): 133-8. <https://doi.org/10.1007/s40477-017-0246-5>
15. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, et al. Acute respiratory failure in the elderly: Etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006; 10 (3): 1-2. <https://doi.org/10.1186/cc4926>
16. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure the BLUE protocol. *Chest* 2008; 134 (1): 117-25. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2800>
17. Kajimoto K, Madeen K, Nakayama T, et al. Rapid evaluation by lung-cardiac-inferior vena cava (LCI) integrated ultrasound for differentiating heart failure from pulmonary disease as the cause of acute dyspnea in the emergency setting. *Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-10-49>
18. Baid H, Vempalli N, Kumar S, et al. Point of care ultrasound as initial diagnostic tool in acute dyspnea patients in the emergency department of a tertiary care center: diagnostic accuracy study. *Int J Emerg Med* 2022; 15 (1): 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00430-8>
19. Buhumaid RE, St-Cyr Bourque J, Shokoohi H, et al. Integrating point-of-care ultrasound in the ED evaluation of patients presenting with chest pain and shortness of breath. *Am J Emerg Med* 2019; 37 (2): 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.10.059>
20. Szabó GV, Szigetváry C, Szabó L, et al. Point-of-care ultrasound improves clinical outcomes in patients with acute onset dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2023; 18 (2): 639-53. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-03126-2>
21. Umuhire OF, Henry MB, Levine AC, et al. Impact of ultrasound on management for dyspnea presentations in a Rwandan emergency department. *Ultrasound J* 2019; 11 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0133-8>
22. Riishede M, Lassen AT, Baatrup G, et al. Point-of-care ultrasound of the heart and lungs in patients with respiratory failure: a pragmatic randomized controlled multicenter trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2021; 29 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00872-8>
23. Grimberg A, Shigueoka DC, Atallah ÁN, et al. Diagnostic accuracy of sonography for pleural effusion: Systematic review. *Sao Paulo Med J* 2010; 128 (2): 90-5. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802010000200009>
24. Graven T, Wahba A, Hammer AM, et al. Focused ultrasound of the pleural cavities and the pericardium by nurses after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 2015; 49 (1): 56-63. <https://doi.org/10.3109/14017431.2015.1009383>
25. Kocijančič I, Vidmar K, Ivanovi-Herceg Z. Chest sonography versus lateral decubitus radiography in the diagnosis of small pleural effusions. *J Clin Ultrasound* 2003; 31 (2): 69-74. <https://doi.org/10.1002/jcu.10141>
26. Danish M, Agarwal A, Goyal P, et al. Diagnostic performance of 6-point lung ultrasound in ICU patients: A comparison with chest X-ray and CT thorax. *Turkish J Anaesthesiol Reanim* 2019; 47 (4): 307-19. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.73603>
27. Gryminski J, Krakowka P, Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. *Chest* 1976; 70 (1): 33-7. <https://doi.org/10.1378/chest.70.1.33>
28. Diacon AH, Brutsche MH, Solèr M. Accuracy of pleural puncture sites: A prospective comparison of clinical ex-

- amination with ultrasound. *Chest* 2003; 123 (2): 436-41. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.436>
29. Vetrugno L, Guadagnin GM, Orso D, et al. An easier and safe affair, pleural drainage with ultrasound in critical patient: a technical note. *Crit Ultrasound J* 2018; 10 (1): 6-7. <https://doi.org/10.1186/s13089-018-0098-z>
  30. Emamian SA, Kaasbøl MA, Olsen JE, Pedersen JE. Accuracy of the diagnosis of pleural effusion on supine chest X-ray. *Eur Radiol* 1997; 7 (1): 65-9. <https://doi.org/10.1007/s003300050109>
  31. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al. "Ultrasound comet-tail images": A marker of pulmonary edema - A comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005; 127 (5): 1690-5. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1690>
  32. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2016; 23 (3): 223-42. <https://doi.org/10.1111/acem.12878>
  33. Perrone T, Maggi A, Sgarlata C, et al. Lung ultrasound in internal medicine: A bedside help to increase accuracy in the diagnosis of dyspnea. *Eur J Intern Med* 2017; 46: 61-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.07.034>
  34. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38 (4): 577-91. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>
  35. Zaki HA, Albaroudi B, Shaban EE, et al. Advancement in pleura effusion diagnosis: a systematic review and meta-analysis of point-of-care ultrasound versus radiographic thoracic imaging. *Ultrasound J* 2024; 16 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1186/s13089-023-00356-z>
  36. Chiu L, Jairam MP, Chow R, et al. Meta-analysis of point-of-care lung ultrasonography versus chest radiography in adults with symptoms of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2022; 174: 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.03.022>
  37. Russell FM, Harrison NE, Hobson O, et al. Diagnostic accuracy of prehospital lung ultrasound for acute decompensated heart failure: A systematic review and Meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2024; 80: 91-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2024.03.021>
  38. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, et al. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2014; 21 (8): 843-52. <https://doi.org/10.1111/acem.12435>
  39. Mayr U, Lukas M, Habenicht L, et al. b-lines scores derived from lung ultrasound provide accurate prediction of extravascular lung water index: An observational study in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2022; 37 (1): 21-31. <https://doi.org/10.1177/0885066620967655>
  40. Blaivas M. Lung ultrasound in evaluation of pneumonia. *J Ultrasound Med* 2012; 31 (6): 823-6. <https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.6.823>
  41. Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang SY. Accuracy of lung ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of adult community-acquired pneumonia: Review of the literature and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10 (6): 1-2. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130066>
  42. Aghdashi M, Broofeh B, Mohammadi A. Diagnostic performances of high resolution trans-thoracic lung ultrasonography in pulmonary alveoli-interstitial involvement of rheumatoid lung disease. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6 (7): 562-6.
  43. Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135 (4): 714-22. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2833>
  44. Pagano A, Numis FG, Visone G, et al. Lung ultrasound for diagnosis of pneumonia in emergency department. *Intern Emerg Med* 2015; 10 (7): 851-4. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1297-2>
  45. Berlet T, Etter R, Fehr T, et al. Sonographic patterns of lung consolidation in mechanically ventilated patients with and without ventilator-associated pneumonia: A prospective cohort study. *J Crit Care* 2015; 30 (2): 327-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.11.021>
  46. Weis JM, Staicu SA, Chase KS, Trawick DR. Lung-on-a-chip microdevice, right ventricular dysfunction as a predictor of survival, and lung ultrasound in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (8): 1028. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0469RR>
  47. Parlamento S, Copetti R, Di Bartolomeo S. Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 2009; 27 (4): 379-84. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.03.009>
  48. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of pneumonia in adults: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151 (2): 374-82. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.039>
  49. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis. *Med (United States)* 2017; 96 (3): 56-7. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005713>
  50. Soldati G, Testa A, Sher S, et al. Occult traumatic pneumothorax: Diagnostic accuracy of lung ultrasonography in the emergency department. *Chest* 2008; 133 (1): 204-11. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1595>
  51. Sieber S, Garbe J, Böhm S, Eisenmann S. Pneumothorax detection with thoracic ultrasound as the method of choice in interventional pulmonology - A retrospective single-center analysis and experience. *BMC Pulm Med* 2023; 23 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02511-7>
  52. Abbasi S, Farsi D, Hafezimeghadam P, et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasound in detecting traumatic pneumothorax after a 2-h training course. *Eur J Emerg Med* 2013; 20 (3): 173-7. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328356f754>

53. Wilkerson RG, Stone MB. Sensitivity of bedside ultrasound and supine anteroposterior chest radiographs for the identification of pneumothorax after blunt trauma. *Acad Emerg Med* 2010; 17 (1): 11-7. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2009.00628.x>
54. Thachuthara-George J. Pneumothorax in patients with respiratory failure in ICU. *J Thorac Dis* 2021; 13 (8): 5195-204. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3752>
55. Blaivas M, Lyon M, Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. *Acad Emerg Med* 2005; 12 (9): 844-9. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2005.05.005>
56. Donmez H, Tokmak TT, Yildirim A, et al. Should bedside sonography be used first to diagnose pneumothorax secondary to blunt trauma? *J Clin Ultrasound* 2012; 40 (3): 142-6. <https://doi.org/10.1002/jcu.21884>
57. Tian H, Zhang T, Zhou Y, et al. Role of emergency chest ultrasound in traumatic pneumothorax. An updated meta-analysis. *Med Ultrason* 2023; 25 (1): 66-71. <https://doi.org/10.11152/mu-3309>
58. Chan KK, Joo DA, McRae AD, et al. Chest ultrasonography versus supine chest radiography for diagnosis of pneumothorax in trauma patients in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2020 (7): 94-6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013031.pub2>
59. Staub LJ, Biscaro RRM, Kaszubowski E, Maurici R. Chest ultrasonography for the emergency diagnosis of traumatic pneumothorax and haemothorax: A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2018; 49 (3): 457-66. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.01.033>

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.

# Oksen®



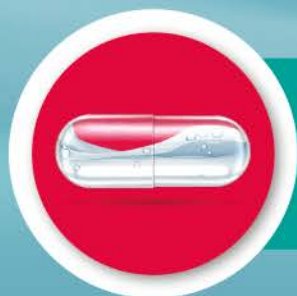
OK EN HIPERTENSIÓN

**Eficacia clínica en HIPERTENSIÓN.**  
Telmisartán 80mg  
+ Hidroclorotiazida 12.5 mg

A diferencia de otras combinaciones similares, **disminuye en forma adicional la presión arterial sistólica y diastólica** hasta: 2.9 y 1.9 mmHg respectivamente.<sup>(1)</sup>



**ALCANZANDO LAS CIFRAS META.**



**UNICA CÁPSULA DE CONTENIDO LÍQUIDO**

OKSE-01AT-25  
NO. DE ENTRADA: 2511032002C00070

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Takagi h, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T: A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. Int J Cardiol. 2013 Sep 10; 167( 6): 3062-5 Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.081.Epub 2012 Nov 28.

Revisar IPP:



**Olix**

**Senosiain®**

<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11021>

# Función tiroidea alterada: posible insuficiencia renal. Insuficiencia renal: posible alteración de la función tiroidea

## Abnormal thyroid function: Possible kidney failure. Kidney failure: Possible thyroid function abnormalities.

María Rodríguez Armida,<sup>1</sup> Andrea Bardan Duarte,<sup>2</sup> Federico Leopoldo Rodríguez Weber<sup>3</sup>

### Resumen

Es importante conocer los potenciales efectos sistémicos de las enfermedades metabólicas porque ello contribuye al entendimiento de la fisiopatología y la explicación de fenómenos, como ocurre en los pacientes con enfermedad renal crónica y las alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas. Este artículo explica este fenómeno.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia renal; hormonas tiroideas; hipotiroidismo.

### Abstract

It is important to identify the systemic effects and implications of metabolic conditions since it can yield an understanding of their pathophysiology and the explanation of phenomena such as what happens in patients with chronic kidney disease and alterations in thyroid hormone levels. This paper explain this phenomenon.

**KEYWORDS:** Kidney failure; Thyroid hormones; Hypothyroidism.

<sup>1</sup> Médica internista, nefróloga, profesora de Nefrología Clínica.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Médico internista, profesor adjunto del curso de Medicina Interna, coordinador de pregrado y posgrado. Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-1081-4943>

<https://orcid.org/0000-0002-0838-0197>

<https://orcid.org/0000-0001-5680-4743>

**Recibido:** 16 de febrero 2026

**Aceptado:** 26 de febrero 2026

### Correspondencia

Federico Leopoldo Rodríguez Weber  
federicorodriguez@saludangeles.mx

### Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Armida M, Bardan-Duarte A, Rodríguez-Weber FL. Función tiroidea alterada: posible insuficiencia renal. Insuficiencia renal: posible alteración de la función tiroidea. Med Int Méx 2026; 42: e11021.

## ANTECEDENTES

La época actual nos hace conscientes de que todas las funciones de los aparatos y sistemas del cuerpo humano están finamente interrelacionadas. En la actualidad se han descrito y continúan siendo fuente importante de estudio las implicaciones sistémicas de, por ejemplo, el síndrome metabólico,<sup>1</sup> el cardiorrenal<sup>2</sup> y la cirrosis hepática no alcohólica,<sup>3</sup> entre otros. En este caso buscamos describir y resumir la importante relación tiroideo-renal con base en la bibliografía, afección poco estudiada y descrita. Existe información que establece una relación bidireccional y clínicamente relevante entre el hipo e hipertiroidismo y la función renal. Los trastornos tiroideos pueden contribuir a la insuficiencia renal en los pacientes susceptibles. Asimismo, la enfermedad renal crónica y algunos trastornos renales agudos puede alterar los parámetros tiroideos, incluso en ausencia de una enfermedad tiroidea primaria, esto con base en evidencia actual.<sup>4</sup>

### Acciones de las hormonas tiroideas en los riñones

Los efectos de las hormonas tiroideas en la función renal pueden ser directos e indirectos. Las acciones directas incluyen las que tienen que ver con la función tubular renal porque varios canales iónicos tubulares y transportadores son regulados por hormonas tiroideas.<sup>5</sup> Otros efectos directos tienen lugar en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que conducen a mayor presión de filtración glomerular originada por vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente, situación hemodinámica que también facilita mayor reabsorción de sodio y cloro.<sup>6</sup>

Un estudio mostró que la actividad de la enzima convertidora de angiotensina podría servir de marcador periférico indirecto de la función tiroidea, al haber encontrado que en los pa-

cientes con disfunción tiroidea la actividad en suero de la enzima convertidora de angiotensina responde al tratamiento al incrementar su actividad cuando se normaliza la función tiroidea. Asimismo, debido a que las hormonas tiroideas participan en la regulación del gasto cardíaco y de la función vascular sistémica, también tienen implicaciones indirectas en la regulación vascular renal.<sup>7</sup>

Un buen ejemplo de los efectos directos e indirectos de las hormonas tiroideas en el riñón es la poliuria que se manifiesta en el hipertiroidismo.<sup>8</sup> Por el contrario, el hipotiroidismo se caracteriza por menor capacidad de concentración y dilución urinarias.<sup>9</sup> Los pacientes con hipotiroidismo pueden cursar con hiponatremia, hiperfosfaturia, hipomagnesuria e hipercalciuria, así como con datos de acidosis tubular distal.<sup>10</sup>

La alteración hemodinámica asociada con el déficit de T3 se relaciona con disminución de la contractilidad cardíaca y cambios en su frecuencia que, junto con el aumento en las resistencias periféricas, genera disminución en el gasto cardíaco.<sup>11</sup> La evidencia actual sugiere que el hipotiroidismo franco puede influir de esta forma en la disminución de la función renal y que el tratamiento hormonal adecuado puede evitar este efecto.

El hipotiroidismo también está vinculado con alteración en las concentraciones de lipoproteínas, resistencia a la insulina, hipertensión,<sup>12,13</sup> así como con el incremento de enfermedad coronaria y de la mortalidad por enfermedades cardíacas,<sup>14</sup> lo que subraya la interrelación entre el metabolismo y la función cardiovascular y renal.

Las concentraciones bajas de T3 libre son características del perfil tiroideo de pacientes con lesión renal aguda y con enfermedad renal crónica. Las concentraciones de T4, a la larga, también pueden estar disminuidas a medida

que el estado de la función renal empeora. No sucede lo mismo con los valores de TSH que pueden permanecer normales o ligeramente bajos.<sup>15</sup> El hipotiroidismo grave puede ser una causa reversible y multifactorial de la lesión renal aguda, mediada por alteraciones metabólicas, hemodinámicas y, en casos más graves, rabdomiólisis. Su tratamiento mediante la sustitución hormonal puede llevar a una recuperación significativa de la función renal en la mayoría de los casos.<sup>16</sup>

La enfermedad renal crónica y la lesión renal aguda pueden alterar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, que se manifiesta con una menor respuesta de la TSH frente a la TRH, menor conversión periférica de T4 a T3 y mayor prevalencia de bocio y nódulos tiroideos, particularmente en pacientes con diálisis o trasplante renal.<sup>17</sup> La disminución de la excreción renal de yodo favorece su acumulación, lo que puede originar hipotiroidismo.<sup>18</sup>

El hipertiroidismo se asocia con un aumento del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtrado glomerular, consecuencia de los efectos renales y extrarrenales. La activación del sistema renina-angiotensina y la disminución de la resistencia de las arteriolas glomerulares aferentes elevan la presión hidrostática glomerular y, con ello, la tasa de filtrado glomerular. Esto, sumado a la disminución de la masa muscular característica del hipertiroidismo, mengua las concentraciones séricas de creatinina. Por el contrario, las concentraciones de cistatina C suelen elevarse en el hipertiroidismo, pese al aumento de la tasa de filtrado glomerular, lo que, a largo plazo, puede contribuir al avance de la enfermedad renal crónica y a mayor riesgo de muerte.<sup>19</sup>

Algunas glomerulopatías, particularmente el síndrome nefrótico, se asocian con alteración de las pruebas de función tiroidea, especialmente concentraciones disminuidas de T4t, T3, T3 reversa, debido a que el 99% de éstas están unidas

a proteínas. A pesar de esto la gran mayoría de pacientes no manifiestan síntomas asociados con hipotiroidismo y no requieren tratamiento.<sup>16</sup>

La disfunción tiroidea puede afectar al funcionamiento del riñón y las enfermedades renales pueden dañar la función tiroidea. Asimismo, pueden coexistir trastornos tiroideos de origen autoinmunitario o nodulares con enfermedad renal, lo que hace que la manifestación clínica pueda confundirse y el reto diagnóstico sea mayor.<sup>20</sup>

## CONCLUSIÓN

Parece no haber duda en cuanto a que el hipotiroidismo tiene una repercusión perjudicial en la función renal, ya sea por el efecto hemodinámico intrarrenal y extrarrenal, caracterizado por alteración en el eje renina-angiotensina-aldosterona, los cambios generados por la retroalimentación túbulo-glomerular y la disminución en la capacidad del transporte tubular. Se ha establecido una estrecha relación entre la disminución de la función renal y la función tiroidea al reducir las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes, lo que afecta el metabolismo hormonal periférico. Lo anterior señala la importante relación sistémica entre el riñón y la tiroides, a pesar de que la relación causal entre el hipotiroidismo subclínico y el inicio o evolución de la insuficiencia renal crónica aún no está completamente establecida y todavía existen diversas áreas de investigación activa en este tema. La relación riñón-tiroides puede ser sumamente desafiante para el diagnóstico y el tratamiento, por lo que se requiere continuar con estudios para conocer y comprender esta relación dinámica y sus implicaciones clínicas a corto y largo plazo. No queda duda de que el ser humano está sistémicamente conectado, por lo que nuestros esfuerzos como médicos deben estar encaminados a mantener la homeostasia saludable en todos los órganos y sistemas que lo conforman. Ante toda enfermedad, para su diagnóstico y tratamiento, debe

considerarse no solo el órgano principal afectado, sino las implicaciones sistémicas que puede tener.

## REFERENCIAS

- Rodríguez WF, Sáez TG. Obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus: ¿puntos de partida o finales de un mismo problema? *Med Int Mex* 2008; 24 (5): 342-5.
- Rodríguez A M, Nava SCA, Márquez Abreu M, et al. Insuficiencia renal consecuencia de insuficiencia cardíaca derecha o izquierda; insuficiencia cardíaca consecuencia de insuficiencia renal. Síndrome cardiorenal. *Med Int Méx* 2023; 39 (2): 313-321. <https://doi.org/10.24245/mim.v39i2.5774>
- Ortega Ch MJ, Cornelio RG, Rodríguez WF, Díaz GE. Prevalencia del hígado graso no alcohólico y su asociación con alteraciones bioquímicas en una población mexicana asintomática. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2020; 18 (2) 127-132. <https://dx.doi.org/10.35366/93885>
- Ellervik Ch, Mora S, Ridker PM, Chasman DI. Hypothyroidism and kidney function: A mendelian randomization study. *Thyroid* 2020; 30 (3): 365-379. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0167>
- Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (1): 22-6. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010070766>
- Vargas F, Rodríguez-Gómez I, Vargas-Tendero P, et al. The renin-angiotensin system in thyroid disorders and its role in cardiovascular and renal manifestations. *J Endocrinol* 2012; 213 (1): 25-36. <https://doi.org/10.1530/JOE-11-0349>
- Narasaki Y, Sohn P, Rhee CM. The interplay between thyroid dysfunction and kidney disease. *Semin Nephrol* 2021; 41 (2): 133-143. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.03.008>
- Evered DC, Hayter CJ, Surveyor I. Primary polydipsia in thyrotoxicosis. *Metabolism* 1972; 21 (5): 393-404. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(72\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(72)90052-2)
- Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, et al. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (4): F672-8. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00384.2004>
- Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, et al. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (4): F672-8. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00384.2004>
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344 (7): 501-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707>
- Duntas LH, Brenta G. A renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 511. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00511>
- Yang W, Jin C, Wang H, et al. Subclinical hypothyroidism increases insulin resistance in normoglycemic people. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1106968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023>
- Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline *BMJ* 2019; 365. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006>
- Brenta G. Kidney diseases and the thyroid: interactions and consequences. *Nat Rev Endocrinol* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01203-y>
- Iglesias P, Auxiliadora M, Selgas R, Díez J. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18 (2): 131-144. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9395-7>
- Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977; 60 (3): 522-534. <https://doi.org/10.1172/JCI108804>
- Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17 (1): 45-63. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-1-45>
- Narilla NSSH, Ramineni S, Yarlagadda S, Bandi VK. Prevalence and outcomes of hypothyroidism-induced acute kidney injury. *Clin Nephrol* 2023; 99 (4): 187-190. <https://doi.org/10.5414/CN111013>
- Agahi S, Amouzegar A, Honarvar M, et al. Interrelationship between thyroid hormones and reduced renal function, a review article. *Thyroid Res* 2024; 17 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s13044-024-00201-y>



## Tiene las siguientes ventajas:

- ✓ No absorbible (<1%)
- ✓ Amplio espectro bacteriano frente Gram positivos y negativos
- ✓ Altas concentraciones en la luz intestinal
- ✓ No provoca alteraciones importantes en la microbiota intestinal

Las recomendaciones para el uso de antibióticos se basan en la relación propuesta entre **el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y la malabsorción o la producción excesiva de gas.**



ARFL-01A-19 | NÚMERO DE ENTRADA: 193501202C0133

Revisar IPP:



## Rabdomiólisis secundaria a descarga TASER® en un paciente con consumo de cocaína: reporte de caso

## Rhabdomyolysis secondary to TASER® discharge in a patient with cocaine use: Case Report.

Jonathan Dazaeth Delgado Sánchez,<sup>1</sup> Juan Pablo Ruiz Esparza Palacios,<sup>2</sup> Diego Michael Díaz de León de la Rosa,<sup>3</sup> Jessica Guadalupe Lome Lara,<sup>3</sup> Víctor Daniel Salado Jiménez,<sup>4</sup> Luisa Fernanda Pérez Lopera<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Coordinación de Enseñanza e Investigación, Hospital General "B" Aguascalientes, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

<sup>2</sup> Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina, Universidad Cuauhtémoc plantel Aguascalientes.

<sup>4</sup> Coordinación de Enseñanza e Investigación, Delegación ISSSTE Aguascalientes, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

<sup>5</sup> Encargada de Programa de Cáncer Infantil, Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes.

**Recibido:** septiembre 2025

**Aceptado:** febrero 2026

### Correspondencia

Jonathan Dazaeth Delgado Sánchez

jonathan.delgado@issste.gob.mx

### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-9917-9973>

<https://orcid.org/0009-0006-4822-0864>

<https://orcid.org/0009-0004-4829-4316>

<https://orcid.org/0009-0008-1364-2025>

<https://orcid.org/0009-0009-4540-2189>

<https://orcid.org/0009-0001-4499-4428>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** La rabdomiólisis inducida por descarga eléctrica de armas TASER® constituye una afección infrecuente, con potencial evolución a síndrome compartimental y lesión renal aguda. Su aparición en el contexto de intoxicación por cocaína y agitación psicomotora representa un desafío diagnóstico y de tratamiento complejos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 25 años, originario de la zona rural de Rincón de Romos, Aguascalientes, con antecedente de consumo de cocaína (5 años) y marihuana (10 años). Ingresó al servicio de urgencias debido a un cuadro de agitación psicomotora posterior al consumo de cocaína. Durante las maniobras de contención física, recibió múltiples descargas de arma TASER®. Al momento del ingreso se encontró con taquicardia extrema, acidosis metabólica grave, hipopotasemia significativa y lesión renal aguda. Evolucionó con rabdomiólisis masiva (creatina-cinasa pico: 28,500 U/L) y a síndrome compartimental en el miembro superior izquierdo que requirió fasciotomía de descompresión. El tratamiento se basó en fluidoterapia intensiva monitorizada y reposición electrolítica guiada, con evolución favorable.

**CONCLUSIONES:** El caso demuestra la sinergia patogénica entre el consumo de cocaína, la agitación psicomotora y el traumatismo eléctrico como desencadenantes de rabdomiólisis grave. Se hace hincapié en la necesidad de alto índice de sospecha clínica y atención multidisciplinaria para optimizar el desenlace del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Rabdomiólisis; lesión renal aguda; cocaína; armas de electrochoque; síndromes compartimentales.

**Este artículo debe citarse como:** Delgado-Sánchez JD, Ruiz-Esparza-Palacios JP, Díaz de León de la Rosa DM, Lome-Lara JG, Salado-Jiménez VD, Pérez-Lopera LF. Rabdomiólisis secundaria a descarga TASER® en un paciente con consumo de cocaína: reporte de caso. Casos Clín Med Int Méx 2026; 2: e10787.

[https://doi.org/10.24245/mim.v2idCC\\_MIM.10787](https://doi.org/10.24245/mim.v2idCC_MIM.10787)

[casosclnicosdemedicinainterna.org.mx](https://casosclnicosdemedicinainterna.org.mx)

## Abstract

**BACKGROUND:** Rhabdomyolysis induced by electric shock from TASER® devices is a rare condition that can progress to compartment syndrome and acute kidney injury. The occurrence of this condition in patients with cocaine intoxication and psychomotor agitation presents complex diagnostic and treatment challenges.

**CLINICAL CASE:** A 25-year-old male from Rincón de Romos, Aguascalientes, with a 5-year history of cocaine use and a 10-year history of marijuana use. He was admitted to the emergency department due to psychomotor agitation following cocaine use. During physical restraint maneuvers, he received multiple TASER® shocks. Upon admission, he presented with extreme tachycardia, severe metabolic acidosis, significant hypokalemia, and acute kidney injury. He developed massive rhabdomyolysis (peak creatine kinase: 28,500 U/L) and compartment syndrome in his left upper extremity, necessitating decompressive fasciotomy. He received intensive monitored fluid therapy and guided electrolyte replacement, resulting in a favorable outcome.

**CONCLUSIONS:** This case demonstrates the pathogenic synergy between cocaine use, psychomotor agitation, and electrical trauma as triggers of severe rhabdomyolysis. The need for a high index of clinical suspicion and multidisciplinary care to optimize treatment outcomes is emphasized.

**KEYWORDS:** Rhabdomyolysis; Acute kidney injury; Cocaine; Stun guns; Compartment syndromes.

## ANTECEDENTES

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por necrosis de fibras musculares esqueléticas y liberación de contenidos intracelulares a la circulación que pueden complicarse con una lesión renal aguda.<sup>1</sup> La rabdomiólisis inducida por cocaína es una complicación ampliamente documentada, que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de consumo de sustancias, sobre todo varones jóvenes.<sup>2,3</sup> De manera independiente, las descargas por armas TASER® se han asociado, de forma controvertida y casi siempre aislada, con casos de rabdomiólisis, a menudo en contextos de alteración del comportamiento donde la intervención policiaca es necesaria.<sup>4,5,6</sup> Sin embargo, luego de una revisión de la bibliografía disponible, no se identificaron casos previos que reporten de manera explícita la combinación sinérgica de intoxicación aguda por cocaína y descarga por TASER® como causa conjunta de rabdomiólisis masiva y lesión renal aguda. Este caso clínico adquiere relevancia por ser el primero, según nuestra investigación, en describir esta interacción particular en un paciente que, además, manifestó características demográficas y sociales recurrentes en la bibliografía de estas complicaciones.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 años, originario del municipio de Rincón de Romos, Aguascalientes (zona rural), sin antecedentes médicos patológicos relevantes pero sí personales de consumo de marihuana desde hacía 10 años y consumo de cocaína por vía nasal durante los últimos 5 años. Fue trasladado al servicio de urgencias por personal de seguridad privada luego de un episodio de agitación psicomotora y conducta agresiva posterior al consumo de cocaína. Los agentes refirieron que durante la contención física fue necesario aplicar múltiples descargas con pistola TASER® en la región pectoral y el antebrazo izquierdo.

A su ingreso, el paciente se encontró consciente pero agitado, con sudoración profusa y taquicardia extrema (180

lpm), con presión arterial de 130-95 mmHg, frecuencia respiratoria de 32 lpm y la saturación de oxígeno del 94% en aire ambiente. Durante la exploración física sintió dolor a la palpación, edema y eritema en el antebrazo y brazo izquierdos, con tensión dolorosa a la palpación de los compartimientos musculares. Se identificaron dos puntos de entrada de dardos TASER® en pectoral y antebrazo izquierdo. El resto de la exploración física transcurrió normal.

Los estudios de laboratorio iniciales revelaron leucocitosis ( $18.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), creatinina de 1.85 mg/dL (FG 48 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), urea 48 mg/dL, glucosa 230 mg/dL y potasio de 3.1 mmol/L. La gasometría arterial evidenció acidosis metabólica grave (pH 7.15, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 10.1 mmol/L, lactato 15 mmol/L). La troponina I ultrasensible fue de 35.2 pg/mL. Los exámenes toxicológicos en orina se reportaron positivos para cocaína y cannabinoides. El valor inicial de la creatina-cinasa (CK) fue de 22,500 U/L. Estos hallazgos se resumen en el **Cuadro 1**.

Ante las condiciones médicas se decidió ingresar al paciente a la unidad de cuidados intensivos. Durante las primeras 48 horas, la creatina-cinasa alcanzó un pico de 28,500 U/L y el potasio descendió a 2.8 mmol/L, con persistencia de la lesión renal aguda (AKIN 1). La hipopotasemia se corrigió con reposición endovenosa guiada. La

**Cuadro 1.** Reporte de los análisis de laboratorio al ingreso

| Parámetro           | Resultado                    | Valores de referencia |
|---------------------|------------------------------|-----------------------|
| Leucocitos          | 18.5 × 10 <sup>3</sup> /μL   | 4-10.5                |
| Hemoglobina         | 15.8 g/dL                    | 12-18                 |
| Creatinina          | 1.85 mg/dL                   | 0.9-1.3               |
| Filtrado glomerular | 48 mL/min/1.73m <sup>2</sup> | ≥90                   |
| Urea                | 48 mg/dL                     | 12.8-42.8             |
| Glucosa             | 230 mg/dL                    | 74-110                |
| Potasio             | 3.1 mmol/L                   | 3.5-5.1               |
| Troponina I US      | 35.2 pg/mL                   | <19.8                 |
| Lactato             | 15 mmol/L                    | <2.0                  |

evolución de los parámetros vitales y la diuresis se documentaron diariamente. **Cuadro 2**

Debido a la persistencia del edema, dolor desproporcionado y tensión compartimental en el miembro superior izquierdo se decidió la fasciotomía de descompresión al segundo día de estancia, con hallazgos intraoperatorios de edema y necrosis muscular focal que confirmaron el síndrome compartimental.

La evolución de la función renal, enzimas musculares y electrolitos fue hacia la mejoría progresiva con el tratamiento indicado. **Cuadro 3**

El tratamiento consistió en la administración intensiva de soluciones cristaloides por vía intravenosa, ajustada según el balance hídrico y la presión venosa central, analgesia multimodal, reposición de electrolitos y monitorización continua. Al alta, el paciente se encontraba estable, consciente, orientado, con la herida quirúrgica limpia y la función renal recuperada. Se programó el seguimiento ambulatorio con los especialistas de los servicios de nefrología, cirugía y medicina interna.

## DISCUSIÓN

El caso reportado ilustra la convergencia de múltiples factores etiológicos (cocaína, agitación, descarga eléctrica) para que sobrevenga una complicación grave. La fisiopatología es sinérgica: la cocaína induce vasoconstricción e isquemia muscular,<sup>7</sup> la agitación psicomotora causa sobreesfuerzo muscular, y la descarga del TASER® producen una lesión eléctrica y térmica directa, además de contracciones tetánicas.<sup>4,8</sup>

El reporte de este caso es singular porque si bien la rabdomiólisis por cocaína y, en menor medida, por TASER® se han descrito en forma aislada, su concurrencia como factores etiológicos sinérgicos no se había reportada previamente, según la bibliografía consultada.<sup>2,4,5,7,9</sup> Esta combinación resultó en una manifestación explosiva de rabdomiólisis masiva con complicaciones agudas, como el síndrome compartimental y la lesión renal aguda.

**Cuadro 2.** Evolución de la función renal, enzimas musculares y electrolitos

| Día     | TA (mmHg) | FC (lpm) | Diuresis (mL/24h) |
|---------|-----------|----------|-------------------|
| Ingreso | 130/95    | 180      | 200               |
| Día 1   | 128/88    | 155      | 850               |
| Día 2   | 135/90    | 130      | 2100              |
| Día 3   | 125/80    | 105      | 2400              |

Es decisivo enmarcar este caso dentro del perfil socioepidemiológico consistentemente reportado en la bibliografía para estas complicaciones. El paciente, un varón joven con antecedente de consumo de sustancias (cocaína y marihuana), coincide con el perfil demográfico de alto riesgo descrito en múltiples series y reportes.<sup>6,10,11</sup> La revisión sistemática de Semple y colaboradores (2025) de incidentes relacionados con armas de energía conducida (CEWs) identificó que la intoxicación por alcohol o drogas, particularmente cocaína, coexistía en un porcentaje muy elevado (hasta 70%) de los casos de muerte o complicaciones graves.<sup>6</sup> Asimismo, el estudio de Richards y coautores (2020) encontró una asociación significativa entre la rabdomiólisis en usuarios de cocaína y el género masculino.<sup>11</sup>

Este patrón repetitivo sugiere que estas complicaciones médicas graves no ocurren en un vacío, sino que se enmarcan en contextos complejos de marginación y salud pública. Los individuos con trastornos por consumo de sustancias, a menudo pertenecientes a grupos socioeconómicos desfavorecidos, tienen una mayor probabilidad de sufrir intoxicaciones agudas, alteraciones de la conducta que derivan en intervenciones policíacas y, por ende, de estar expuestos a potenciales traumatismos físicos o eléctricos. Por lo tanto, la aparición de rabdomiólisis en este escenario puede verse como la culminación de una cascada de eventos donde los determinantes sociales de la salud juegan un papel fundamental.

La importancia de este reporte reside en los puntos destacados de esta intersección crítica entre la toxicología, la medicina de urgencias y los factores sociales. Sirve para alertar a los clínicos de la potente sinergia tóxica entre la cocaína y el traumatismo electrofísico, y hace hincapié en la necesidad de una sospecha clínica extremadamente alta y una monitorización intensiva inmediata en pacientes intoxicados con estimulantes con participación en este tipo de intervenciones, en virtud de su condición de vulnerabilidad médica preexistente.

Si bien los estudios en voluntarios sanos muestran elevaciones leves de la creatin cinasa luego de descargas aisladas,<sup>12</sup> en contextos reales con factores de riesgo, como la intoxicación, el riesgo de rabdomiólisis aguda aumenta de manera muy significativa.<sup>5,6</sup> El surgimiento del síndrome compartimental en el miembro impactado es una complicación temida que requiere diagnóstico clínico rápido y descompresión quirúrgica inmediata, como sucedió en el caso aquí reportado.<sup>13</sup> La lesión renal aguda por nefropatía pigmentaria es una consecuencia directa de la rabdomiólisis. La hipopotasemia grave al ingreso, un hallazgo frecuente en la rabdomiólisis por cocaína, es un factor de

**Cuadro 3.** Evolución en días de la función renal, enzimas musculares y electrolitos

| Parámetro          | Ingreso | Día 1  | Día 2  | Día 3 | Alta  |
|--------------------|---------|--------|--------|-------|-------|
| CK (U/L)           | 22,500  | 28,500 | 18,200 | 9,500 | 1,200 |
| Creatinina (mg/dL) | 1.85    | 1.90   | 1.60   | 1.25  | 0.95  |
| Potasio (mmol/L)   | 3.1     | 2.8    | 3.3    | 3.9   | 4.2   |
| Lactato (mmol/L)   | 15.0    | 5.8    | 2.5    | 1.6   | 1.2   |

riesgo adicional para la rabdomiólisis y arritmias. El tratamiento exitoso radicó en la administración intensiva de soluciones cristaloides por vía intravenosa monitorizada para prevenir daño renal, equilibrando el riesgo de sobrecarga de fluidos con el edema compartimental, junto con la reposición cuidadosa de electrolitos y la intervención quirúrgica oportuna.<sup>14,15</sup>

## CONCLUSIONES

El caso aquí comunicado hace hincapié en la peligrosa sinergia entre el consumo de cocaína, la agitación psicomotora y el traumatismo eléctrico por TASER® como desencadenantes de rabdomiólisis masiva y lesión renal aguda. Se destaca la trascendencia de un alto índice de sospecha clínica, el monitoreo seriado de la creatinina cinasa y electrolitos, y una atención multidisciplinaria que equilibre la reanimación hídrica con la vigilancia de complicaciones, como el síndrome compartimental. La evaluación integral y el tratamiento protocolizado son fundamentales para disminuir la morbilidad asociada con esta afección.

## DECLARACIONES

### Conflictos de interés

Ninguno que declarar pues no se requirió financiamiento ni patrocinio.

### Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de los detalles de este caso.

### Declaración de IA

No se utilizó inteligencia artificial para la redacción de este manuscrito.

### Participaciones de autores

JDDS: redacción del manuscrito y análisis del caso.  
 REPJP: revisión bibliográfica y traducción del manuscrito.  
 DLRDM: revisión bibliográfica y traducción del manuscrito.  
 LLJG: revisión bibliográfica y traducción del manuscrito.  
 SJVD: redacción del manuscrito y análisis del caso.  
 PLLF: redacción del manuscrito y análisis del caso.

## REFERENCIAS

1. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000 May;35(5):783-95. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70246-0](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70246-0)
2. Álvarez-Cordovés MM, Mirpuri-Mirpuri PG, Pérez-Monje AJ. Rabdomiólisis asociada al consumo de cocaína. *SEMERGEN* 2012; 38 (2): 102-6. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2011.08.002>
3. Carrasco R, Salinas M, Rossel V. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda por consumo de cocaína: caso clínico. *Rev Med Chil* 2011; 139 (4): 480-3. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000400010>
4. Gleason JB, Ahmad I, Law K. TASER® Electronic Control Device-Induced Rhabdomyolysis and Renal Failure: A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (10): UD01-2. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/15465.6608>
5. Sanford JM, Jacobs GJ, Roe EJ, Terndrup TE. Two patients subdued with a TASER® device: cases and review of complications. *J Emerg Med* 2011; 40 (1): 28-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439781/#:~:text=DOI%3A,10.1016/j.jemermed.2007.10.059,-Abstract>
6. Semple T, Jenkins B, Siamro J, Brook G, et al. Injuries and death proximate to conducted energy weapon use: A systematic review. *J Police Crim Psychol* 2025; 1-16. <https://doi.org/10.1007/s11896-025-09750-w>
7. Iftikhar MH, Dar AY, Haw A. Cocaine-induced rhabdomyolysis and compartment syndrome. *BMJ Case Rep* 2022; 15 (5): e249413. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-249413>
8. Coban YK. Rhabdomyolysis, compartment syndrome and thermal injury. *World J Crit Care Med* 2014; 3 (1): 1-7. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v3.i1.1>
9. Mainali A, Chowdhury T, Adhikari S, Uprety N, et al. A Rare case of cocaine-induced muscle hematoma followed by rhabdomyolysis in association with acute kidney injury and severe transaminitis. *Cureus* 2022; 14 (5): e25035. <https://doi.org/10.7759/cureus.25035>
10. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322 (12): 825-9. <https://doi.org/10.1056/nejm199003223221207>
11. Richards JR, Mefford JM, Patel JJ, Parikh AK, et al. The association between cocaine use detected on drug screening and rhabdomyolysis. *Toxicol Commun* 2020; 4 (1): 18-24. <https://doi.org/10.1080/24734306.2020.1752536>
12. Ho JD, Dawes DM. TASER device-induced rhabdomyolysis is unlikely. *J Emerg Med* 2011; 40 (1): 68-9. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2009.08.068>
13. Arlati S, Storti E, Pradella V, Bucci L, et al. Decreased fluid volume to reduce organ damage: a new approach to burn shock resuscitation. A preliminary study. *Resuscitation* 2007; 72 (3): 371-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300957206003935#:~:text=https%3A//doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.07.010>
14. Zamora-Quezada JL, Dinerman H, Stadecker MJ, Kelly J. Muscle and skin infarction after free-basing cocaine (crack). *Ann Intern Med* 1988; 108 (4): 564-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-4-564>
15. Rojas J, Salazar J, Mejías JC, Chávez-Castillo M et al. Rabdomiólisis: bases moleculares y presentaciones clínicas. *Arch Venez Farmacol Ter* 2018; 37 (2): 145-54.



# Sirza®



*Precisión en todas partes*

Es una combinación para el tratamiento de la diabetes tipo 2:

**Metformina:**  
*Hipoglucemiante*



**Resveratrol:**  
*Antioxidante*

**Biguanida**, fármaco de 1° línea: Manejo de la **diabetes tipo 2**

**Polifenol** extraído de la cáscara de la uva

Sus efectos principales son:



**Disminución** de la producción hepática de glucosa



**Aumento** del uso de glucosa periférica por los músculos

Mediante la activación de SIRT1:



**Evita la apoptosis** de células beta



**Mejora la sensibilidad** a la insulina



Consulte la IPP



Itra®

Senosiain®

## Actitud genupectural, dolor abdominal y un corazón roto. Reporte de un caso de síndrome de Wilkie

### Genupectoral posture, abdominal pain, and a broken heart. A case report of Wilkie Syndrome.

Fanny Alicia Aguas Arce,<sup>1</sup> Alan Hernández Villaseñor,<sup>2</sup> Verónica H Cortés Hernández,<sup>3</sup> Cecilia Rincón Arellano,<sup>3</sup> Edgar Vázquez Ávila<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica internista.

<sup>2</sup> Cirujano general.

<sup>3</sup> Médica radióloga.

Hospital General de Zona 11, Instituto Mexicano del Seguro Social, Nuevo Laredo, Tamaulipas.

**Recibido:** julio 2025

**Aceptado:** marzo 2026

#### Correspondencia

Fanny Alicia Aguas Arce

fannyaguasarce@gmail.com

## Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de la arteria mesentérica superior constituye una causa poco frecuente de obstrucción del intestino delgado, asociada con una morbilidad y mortalidad elevadas por diagnóstico o tratamiento tardío.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 27 años, con diagnósticos de depresión, ansiedad y dolor abdominal por gastropatía secundaria a *Helicobacter pylori*. El examen abdominal solo evidenció timpanismo y distensión epigástrica. Los estudios iniciales no mostraron alteraciones significativas, salvo la mucosa gástrica edematosa y prueba de ureasa positiva. Se inició tratamiento médico con mejoría y alta, aunque hubo reingresos por aumento de dolor, intolerancia alimentaria y pérdida de peso. La tomografía confirmó el síndrome de arteria mesentérica superior. Se eligió una conducta conservadora con evolución favorable sin recurrencia a las seis semanas.

**CONCLUSIÓN:** El caso tiene repercusiones importantes en la práctica clínica médica. Es común que durante la atención clínica se formulen conclusiones basadas en las enfermedades más prevalentes, lo que puede disminuir el interés por llevar a cabo una anamnesis exhaustiva. Este proceso, fundamentado en el razonamiento científico y creativo, permite ampliar el espectro de posibles causas.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Wilkie; síndrome de la arteria mesentérica superior; actitud genupectoral.

## Abstract

**BACKGROUND:** Superior mesenteric artery syndrome (SMAS) is a rare cause of small bowel obstruction. It is associated with high morbidity and mortality in cases of delayed diagnosis or treatment.

**CLINICAL CASE:** We present the case of a 27-year-old male diagnosed with depression, anxiety, and abdominal pain due to gastropathy caused by *Helicobacter pylori* infection. An abdominal examination revealed tympanism and epigastric distension only. Initial tests showed no significant abnormalities except for edematous gastric mucosa and a positive urease test. He was treated medically, which led to improvement and discharge. However, he was readmitted due to increased pain, food intolerance, and weight loss. CT scanning confirmed superior mesenteric artery syndrome. A conservative management approach was chosen, resulting in a favorable outcome with no recurrence at six weeks.

**Este artículo debe citarse como:** Aguas-Arce FA, Hernández-Villaseñor A, Cortés-Hernández VH, Rincón-Arellano C, Vázquez-Ávila E. Actitud genupectural, dolor abdominal y un corazón roto. Reporte de un caso de síndrome de Wilkie. Casos Clín Med Int Méx 2026; 2: e10609.

[https://doi.org/10.24245/mim.v2idCC\\_MIM.10609](https://doi.org/10.24245/mim.v2idCC_MIM.10609)

[casosclnicosdemedicinainterna.org.mx](https://casosclnicosdemedicinainterna.org.mx)

**CONCLUSION:** This case has important implications for clinical practice. It is common for conclusions to be drawn during clinical care based on the most prevalent diseases. This can diminish interest in taking a thorough medical history. This process, grounded in scientific and creative reasoning, broadens the spectrum of possible causes.

**KEYWORDS:** Wilkie syndrome; Superior mesenteric artery syndrome; Genupectoral posture.

## ANTECEDENTES

El síndrome de la arteria mesentérica superior constituye una causa poco frecuente de obstrucción del intestino delgado, asociada con morbilidad y mortalidad elevadas cuando el diagnóstico y tratamiento son tardíos.<sup>1</sup> Fue descrito inicialmente por Carl Von Rokitansky en 1842 y posteriormente Wilkie, en 1972, detalló su fisiopatología y hallazgos diagnósticos.

Este síndrome se caracteriza por la compresión de la tercera porción del duodeno entre la aorta abdominal y la arteria mesentérica superior. También se conoce como "íleo duodenal crónico", "síndrome de Wilkie", "síndrome de compresión duodenal aorta mesentérica" o "síndrome de yeso".<sup>1</sup> En la bibliografía anglosajona se han documentado, aproximadamente, 400 casos; si bien su incidencia exacta se desconoce, se estima entre el 0.013 y el 0.3%<sup>2</sup> según los hallazgos de estudios de bario de la vía digestiva superior.<sup>3,4</sup> Los pacientes con síndrome de Wilkie suelen ser casos aislados y generalmente se diagnostican por exclusión. El dolor abdominal asociado puede ceder cuando el paciente adopta posiciones en decúbito supino prono, decúbito lateral izquierdo o posición genupectoral, que disminuyen la presión ejercida por la arteria mesentérica sobre el duodeno.<sup>5</sup>

Un hospital pediátrico de Wisconsin reportó 14 casos en 20 años, principalmente mujeres (64%), cuyos síntomas aparecieron entre 1 y 393 días antes del diagnóstico. No se identificó una causa específica para el síndrome. Los factores de riesgo en adultos y niños incluyen: ser mujer, proximidad a los 40 años, ligamento de Treitz corto, adherencias peritoneales, pérdida rápida de peso y cirugía de columna por escoliosis. Los síntomas, relacionados con la obstrucción duodenal son: dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso y dilatación duodenal. El dolor aumenta en decúbito supino.

En la angiotomografía, a nivel de la vértebra L1 y por detrás del cuello del páncreas, la arteria mesentérica superior, al salir de la aorta abdominal, forma un ángulo que normalmente varía entre 45 y 60 grados. (**Figura 1**) Sin embargo, cuando este ángulo se vuelve hiperagudo, es decir, entre 6 y 25 grados, se produce una obstrucción luminal del duodeno. Este hallazgo tomográfico es característico del síndrome de Wilkie. La grasa y el tejido linfático ayudan a mantener la apertura del ángulo, por lo que se considera que una disminución rápida de la grasa es una

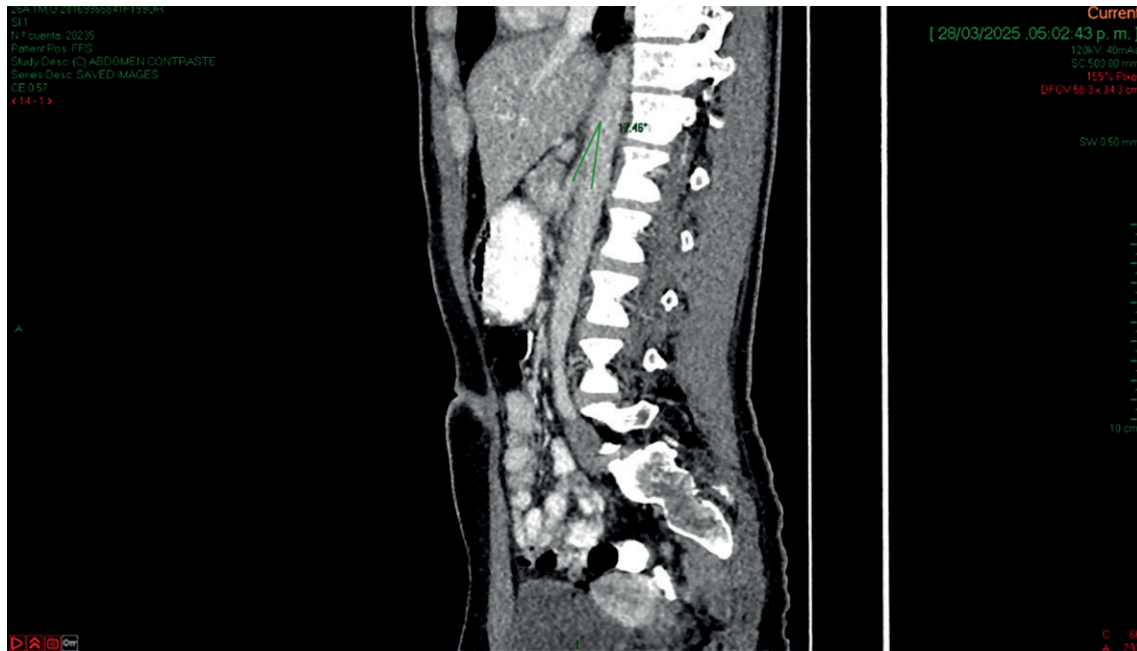
causa frecuente de este síndrome.<sup>6</sup> Para el diagnóstico, se requiere un alto índice de sospecha y es indispensable buscar la obstrucción duodenal con un corte abrupto en la tercera porción. Un ángulo aortomesentérico menor de 25 a 28 grados es el criterio más sensible para el diagnóstico, y para su valoración se necesita utilizar contraste en la tomografía abdominal. Otros hallazgos sugerentes incluyen una distancia aortomesentérica menor de 8 mm (lo normal es entre 10 y 28 mm), así como una fijación alta del duodeno por el ligamento de Treitz.<sup>7,8,9</sup>

El tratamiento quirúrgico se indica según el estado y los síntomas del paciente. El procedimiento de Strong preserva el intestino y consiste en liberar las porciones distal del duodeno del ligamento de Treitz para colocarlas a la derecha de la arteria mesentérica superior.

La gastroyeyunoanastomosis permite la descompresión gástrica; sin embargo, no resuelve la obstrucción duodenal, lo que puede derivar en el síndrome de asa ciega o en la formación de úlceras pépticas.<sup>10</sup> El procedimiento quirúrgico que ha demostrado mejores resultados es la duodenoyeyunoanastomosis, de preferencia por vía laparoscópica, que puede alcanzar una tasa de éxito superior al 80%. Los pacientes con un periodo relativamente corto de síntomas y un grado leve de gastroparesia suelen beneficiarse de la duodenoyeyunoanastomosis; en contraste, quienes llevan más de tres años de síntomas y con gastroparesia avanzada pueden obtener mejores resultados mediante un procedimiento quirúrgico combinado, con gastroyeyunoanastomosis junto con duodenoyeyunoanastomosis, lo que se traduce en una tasa de curación posoperatoria del 73%.

Existe otro procedimiento, si bien poco utilizado, que ha demostrado ser valioso y ofrecer resultados favorables: la duodeno-duodeno anastomosis. Esta técnica tiene la ventaja de establecer una vía directa desde el duodeno hacia el yeyuno proximal, lo que contribuye a disminuir la obstrucción duodenal. A diferencia de otras técnicas, en las que puede persistir la obstrucción y disminuir la tasa de éxito, la duodeno-duodeno anastomosis evita la permanencia del dolor abdominal al resolver el impedimento a este nivel.<sup>12</sup>

Hasta ahora, no se ha definido con precisión el momento ideal para intervenir quirúrgicamente a un paciente con este padecimiento; sin embargo, se recomienda considerar la intervención de manera temprana, antes de que las



**Figura 1.** Tomografía de abdomen contrastada, corte axial. Se aprecia la distancia del espacio aortomesentérico de 4.91 mm.

condiciones clínicas se deterioren o aparezcan complicaciones. Diversos autores sugieren que deben transcurrir al menos seis semanas de tratamiento conservador antes de tomar la decisión de una intervención quirúrgica.<sup>8</sup> El dolor se origina por la obstrucción intestinal alta derivada de la compresión vascular ejercida por la arteria mesentérica superior sobre la tercera porción del duodeno, situada encima de la aorta abdominal.<sup>6,7</sup> Tanto la obstrucción como la pérdida de peso incrementan el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Conforme a lo expuesto, el propósito de este caso es destacar la importancia de la observación clínica, basada en una exploración física minuciosa y una historia clínica detallada, como fundamento esencial para alcanzar el diagnóstico de una enfermedad de baja incidencia, cuyo reconocimiento se inicia con la sospecha clínica y el descarte de afecciones gastrointestinales más frecuentes.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 27 años, con diagnóstico de depresión, ansiedad y dolor abdominal por gastropatía secundaria a *Helicobacter pylori*. Sin padecer enfermedades crónico-degenerativas, alergias o complicaciones durante la infancia, solo una colecistectomía dos meses previos a su ingreso al hospital con el mismo tipo de dolor abdominal. La paciente continuó con los síntomas dolorosos localizados en el epigastrio, vómitos posprandiales y baja ingesta de alimento, con saciedad casi inmediata. Al momento de su ingreso a urgencias había perdido 10% de peso corporal.

Siempre acompañada de su madre, quien angustiada comentó que todo había iniciado el día en que su hija se había ido a vivir sola a otra ciudad y había sufrido, tres

meses antes, una ruptura amorosa, dejó de alimentarse debidamente y a perder peso. En la interconsulta con el psiquiatra se confirmó un trastorno de la personalidad con depresión. Se le indicó duloxetine. En la valoración del gastroenterólogo se confirmó que la duloxetine también contribuyó a disminuir los síntomas gástricos.

Durante la exploración física, la paciente mostró estabilidad en sus signos vitales, palidez, delgadez y posición genupectoral por dolor abdominal intenso. El examen abdominal solo evidenció timpanismo y distensión epigástrica. Los estudios iniciales no mostraron alteraciones significativas, salvo la mucosa gástrica edematosa y prueba de ureasa positiva. El resto de los exámenes se reportaron normales. Se inició tratamiento médico con mejoría y alta, aunque hubo reingresos por aumento de dolor, intolerancia alimentaria y pérdida de peso. La tomografía confirmó el síndrome de arteria mesentérica superior. Se eligió una conducta conservadora con evolución favorable sin recurrencia a las seis semanas.

La identificación de conclusiones inesperadas que expliquen la condición patológica o dolorosa de un paciente resulta sumamente valiosa. La oportunidad de reportar casos clínicos poco frecuentes es igualmente excepcional; sin embargo, su relevancia radica en destacar la importancia del ejercicio clínico en la práctica médica.

## CONCLUSIÓN

El caso tiene repercusiones importantes en la práctica clínica médica. Es común que durante la atención clínica se formulen conclusiones basadas en las enfermedades más prevalentes, lo que puede disminuir el interés por llevar a cabo una anamnesis exhaustiva. Este proceso,

fundamentado en el razonamiento científico y creativo, permite ampliar el espectro de posibles causas. Al principio, la paciente fue operada ante la sospecha de colecistitis; al no observar mejoría, se consideró una causa alternativa frecuente, como gastropatía por *H. pylori*. Otro diagnóstico contemplado fue depresión, secundaria a una ruptura amorosa, que pudo influir en la tendencia del médico a descartar otras posibles causas de dolor en una paciente con antecedentes de alteración emocional, bajo la premisa de que ya se habían agotado las opciones diagnósticas. La evaluación aislada de estos diagnósticos no condujo a la resolución del cuadro clínico; por ende, no se identificó la causa real, sino solo factores concomitantes.

## REFERENCIAS

1. Van Horne N, Jackson JP. Superior Mesenteric Artery Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 29489172 ID de la estantería: NBK482209
2. García Frade LF, Mundo Gallardo LF, Solís Ayala E. Síndrome de Wilkie. *Med Inter Méx* 2017; 33 (2). [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000200254](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200254)
3. Biank V, Werlin S. Superior mesenteric artery syndrome in children: a 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2006; 42 (5): 522-5. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000221888.36501.f2>
4. Karrer FM. Superior Mesenteric Artery (SMA) Syndrome. Medscape Reference. January 6, 2017.
5. Brian GS, Hakim Zargar M, Thomson JD. Low body mass index: a risk factor for superior Mesenteric Artery Syndrome in adolescents undergoing spinal fusion scoliosis. *J Spinal Disord Tech* 2009; 22 (2): 144-8. <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e31816b6b9a>
6. González Herмосillo D, Díaz Girón A, Vélez-Pérez FM, et al. Síndrome de Wilkie. Reporte de un caso. *Cir Cir* 2017; 85 (1): 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.08.009>
7. Jaimes González CV, Pereira Velásquez MJ, Rodríguez Fajardo CA, et al. Superior mesenteric artery syndrome. *Rev Colomb Cir* 2025; 40: 155-8. <https://doi.org/10.30944/20117582.2558>
8. Oka A, Awoniyi M, Hasegawa N, et. al. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and management. *World J Clin Cases* 2023; 11 (15): 3369-3384. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i15.3369>
9. Liz A, Castro A, Viola M, et al. Síndrome de la arteria mesentérica superior o Síndrome de Wilkie. Presentación de tres casos clínicos y revisión de la literatura. *Revista de Cirugía* 2023; 75 (5). <http://dx.doi.org/10.35687/s2452-454920230051691>
10. Benavides Olivera JG, Márquez Jurado NA, Salgado Yañez VA. Síndrome de Wilkie. Revisión de la literatura. *Cir Gen* 2021; 43 (2): 115-118. <https://doi.org/10.35366/106722>
11. Shao Bei L, Yong Qiang G, Ren Yin Ch, et. al. Laparoscopic surgery for superior mesenteric artery syndrome. *J Investigative Surgery* 2024; 37:1. 2387524. <https://doi.org/10.1080/08941939.2024.2387524>
12. Darwin Ang. Duodenoduodenostomy in the treatment of superior mesenteric artery syndrome. *American Surgeon* 2020; 89 (4). <https://doi.org/10.1177/0003134820981674>

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.

# Oksen<sup>®</sup>



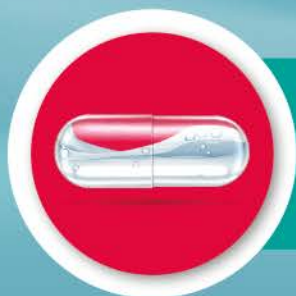
**OK EN HIPERTENSIÓN**

**Eficacia clínica en HIPERTENSIÓN.**  
Telmisartán 80mg  
+ Hidroclorotiazida 12.5 mg

A diferencia de otras combinaciones similares, **disminuye en forma adicional la presión arterial sistólica y diastólica** hasta: 2.9 y 1.9 mmHg respectivamente.<sup>(1)</sup>



**ALCANZANDO LAS CIFRAS META.**



**UNICA CÁPSULA DE CONTENIDO LÍQUIDO**

OKSE-01AT-25  
NO. DE ENTRADA: 2511032002C00070

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Takagi h, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T: A meta-analysis of randomized head-to-head trials of telmisartan versus other angiotensin II receptor blocker in combination with hydrochlorothiazide for reduction of blood pressure. Int J Cardiol. 2013 Sep 10; 167( 6): 3062-5 Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.081.Epub 2012 Nov 28.

Revisar IPP:



**Olix**

**Senosiain<sup>®</sup>**

<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10867>

# Panorama del tamizaje de cáncer de pulmón con tomografía de baja dosis en América Latina: análisis de 16 países

## Overview of low-dose compute tomography lung cancer screening in Latin America: Analysis of 16 countries.

Lucía Viola,<sup>1</sup> Eduardo Tuta Quintero,<sup>2</sup> Andrés Cardona,<sup>3</sup> Stella Martínez Jaramillo,<sup>3</sup> Luis Seijo Maceiras,<sup>4</sup> Francisco Suárez,<sup>5</sup> Nicole Bonilla,<sup>2</sup> Carlos Carvajal<sup>3</sup>

### Resumen

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad oncológica mundial, con alta carga en países en desarrollo y diagnóstico mayoritariamente en estadios avanzados. El cribado con tomografía computada de baja dosis ha demostrado reducir la mortalidad, desplazando a métodos previos ineficaces, como la radiografía de tórax o la citología de esputo. En América Latina, la implementación del cribado con tomografía computada de baja dosis es incipiente y heterogénea. Brasil destaca por integrar lineamientos oficiales en su sistema público, mientras que México, Argentina y Perú han desarrollado consensos o planes parciales. Sin embargo, gran parte de los países carecen de políticas nacionales, programas estructurados o campañas de sensibilización. Además, la disponibilidad de centros con tomografía computada de baja dosis es limitada y concentrada en áreas urbanas. La adopción de sistemas estandarizados de reporte, como Lung-RADS, es parcial y la incorporación de biomarcadores emergentes aún es incipiente. Estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias regionales coordinadas para mejorar la detección temprana y disminuir la mortalidad por cáncer de pulmón.

**PALABRAS CLAVE:** Cribado de cáncer de pulmón; tomografía; América Latina.

### Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality worldwide, with a particularly high burden in developing countries and most cases diagnosed at advanced stages. Low-dose computed tomography screening has been shown to reduce mortality, replacing previously ineffective methods such as chest X-ray or sputum cytology. In Latin America, the implementation of low-dose computed tomography screening remains incipient and heterogeneous. Brazil stands out for integrating official guidelines into its public health system, while Mexico, Argentina, and Peru have developed partial plans or consensus statements. However, most countries lack national policies, structured programs, or awareness campaigns. Additionally, access to low-dose computed tomography-equipped centers is limited and concentrated in urban areas. The adoption of standardized reporting systems, such as Lung-RADS, is partial, and the incorporation of emerging biomarkers remains in early stages. These findings highlight the need for coordinated regional strategies to improve early detection and reduce lung cancer mortality.

**KEYWORDS:** Lung cancer screening; Tomography; Latin America.

<sup>1</sup> Departamento de Oncología Tórax, Fundación Neumológica Colombiana, CTIC, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

<sup>3</sup> Centro de Tratamiento e Investigación en Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Servicio de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Proyecto CAS-SANDRA, Madrid, España.

<sup>5</sup> Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, servicio de Cirugía, Clínica Santa María, Santiago de Chile, Chile.

**Recibido:** 17 de noviembre 2025

**Aceptado:** enero 2026

### Correspondencia

Lucía Viola  
lviola@neumologica.org

**Este artículo debe citarse como:**  
Viola L, Tuta-Quintero E, Cardona A, Martínez-Jaramillo S, Seijo-Maceiras L, Suárez F, Bonilla N, Carvajal C. Panorama del tamizaje de cáncer de pulmón con tomografía de baja dosis en América Latina: análisis de 16 países. Med Int Méx 2026; 42: e10867.

## ANTECEDENTES

El cáncer de pulmón es uno de los diagnosticados con más frecuencia en todo el mundo y constituye la principal causa de muerte por cáncer, con una incidencia estimada de 2.2 millones de casos nuevos y 1.8 millones de muertes anuales, cifras particularmente elevadas en países en desarrollo.<sup>1,2</sup> El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres en 36 países y representa la principal causa de muerte por cáncer en 93 países.<sup>1</sup> En mujeres, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en 25 países, con mayor prevalencia en América del Norte, Oceanía y diversas regiones de Europa.<sup>1,2,3</sup> La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, lo que limita las opciones terapéuticas y reduce significativamente la supervivencia; esto subraya la necesidad de implementar políticas de prevención: control del tabaquismo, debido a que aproximadamente dos tercios de las muertes por cáncer de pulmón se atribuyen a este factor de riesgo.<sup>1,2</sup>

El cribado del cáncer de pulmón se fundamenta en la detección temprana, con el objetivo de disminuir la mortalidad asociada y mejorar las tasas de supervivencia mediante un tratamiento oportuno.<sup>3</sup> Si bien ciertos métodos, como la radiografía de tórax y la citología de esputo no han demostrado eficacia en este contexto,<sup>4</sup> algunos ensayos clínicos, como el *National Lung Screening Trial* (NLST)<sup>4</sup> y el *Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial* (NELSON)<sup>5</sup> han evidenciado que la tomografía computada de baja dosis disminuye significativamente la mortalidad por cáncer de pulmón.<sup>1,6</sup> Estos hallazgos respaldan la implementación del cribado anual con tomografía computada de dosis baja y han impulsado investigaciones en tecnologías emergentes, como el análisis de material genético tumoral circulante y la inteligencia artificial, orientadas a optimizar la detección temprana.<sup>1,2</sup>

En América Latina, el cáncer de pulmón es un problema creciente de salud pública, con una incidencia proyectada al alza en las próximas décadas.<sup>7</sup> Las tasas de incidencia y mortalidad varían considerablemente entre países; son más altas en Uruguay, Cuba y Argentina y más bajas en Centroamérica y Guyana. En los hombres, la mortalidad ha disminuido en gran parte de los países –destacan México y Costa Rica–, mientras que en las mujeres ha aumentado en Uruguay y Brasil. En contraste, en Estados Unidos, la mortalidad ha mostrado una tendencia descendente en uno y otro sexo desde el año 2000.<sup>8</sup> En la actualidad la implementación del cribado con tomografía computada de dosis baja en la región está en etapas iniciales y enfrenta múltiples desafíos, entre ellos la optimización de recursos, la limitada accesibilidad en zonas rurales y el acceso desigual a servicios de salud.<sup>9-12</sup>

En esta investigación se evaluó el estado actual del tamizaje para cáncer de pulmón mediante tomografía computada de baja dosis en 16 países de América Latina; se consideró la disponibilidad de centros de diagnóstico, los métodos utilizados, la existencia de normas nacionales, políticas públicas, sistemas estructurados de reporte y campañas nacionales de cribado. **Cuadro 1**

La disponibilidad de centros que ofrecen tomografía computada de dosis baja varía significativamente entre los países. Costa Rica cuenta con un centro privado y un centro de investigación que hacen este tipo de tamizaje. Colombia dispone de cinco centros, todos privados, mientras que México cuenta con dos centros públicos y dos privados. En Perú y Panamá, el tamizaje con tomografía computada de dosis baja está limitado a centros privados. Brasil es el único país que ha integrado el tamizaje en su sistema público de salud, aunque también se lleva a cabo en el sector privado. Uruguay inició un proyecto piloto de tamizaje nacional. En Argentina se han desarrollado programas piloto en varias provin-

**Cuadro 1.** Características generales del tamizaje de cáncer de pulmón en América Latina

| País                 | Centro con tomografía computada de dosis baja | Métodos diagnósticos                           | Normas nacionales para tamizaje            | Políticas públicas                              | Sistema estructurado de reporte de tomografía computada de dosis baja | Campañas nacionales de cribado |
|----------------------|---|--|--|---|---|--------------------------------|
| Costa Rica           | Un centro privado, un centro de investigación | LDCT   | No   | No  | Lung-RADS   | No                             |
| República Dominicana | Tamizaje indirecto<br>4 centros               | Radiografía de tórax<br>LDCT                   | No   | No  | No  | No                             |
| Panamá               | Solo dos centros privados con capacidad       | LDCT   | No   | No  | No  | No                             |
| El Salvador          | No  | Radiografía de tórax                           | No   | No  | No  | No                             |
| Nicaragua            | 4 centros (todos privados)                    | Radiografía de tórax                           | No   | No  | No  | No                             |
| Honduras             | No  | TC-AR<br>TC contrastada                        | No   | No  | No  | No                             |
| Colombia             | 5 centros (todos privados)                    | LDCT<br>Espirometría<br>DLCO                   | No   | No  | Lung-RADS   | No                             |
| Brasil               | Sistema público y privado                     | LDCT   | Sí   | Sí  | No  | No                             |
| Uruguay              | Sí. Proyecto piloto                           | LDCT   | No   | No  | Lung-RADS   | No                             |
| Guatemala            | No  | Radiografía de tórax.<br>LDCT                  | No   | Fase preparatoria de un proyecto                | No  | No                             |
| México               | 2 públicos y 2 privados                       | LDCT<br>Firma MicroRNA<br>Espirometría<br>DLCO | No   | Sí  | Lung-RADS   | Sí                             |
| Paraguay             | No  | LDCT   | No   | No  | No  | No                             |
| Chile                | No  | LDCT   | Consenso chileno en proceso de publicación |   | No  | No                             |
| Venezuela            | No  | No   | No   | No  | No  | No                             |
| Argentina            | Programas piloto en casi todas las provincias | LDCT   | Consenso argentino de tamizaje             | No  | Lung-RADS   | No                             |
| Perú                 | Centros privados.                             | LDCT   | No   | Plan nacional de cuidados integrales del cáncer | Lung-RADS   | No                             |

LDCT: tomografía computada de dosis baja; TC-AR: tomografía computada de alta resolución; TC: tomografía computada; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono.

cias, aunque no existe un programa nacional consolidado. En Chile, Paraguay, El Salvador, Nicaragua, Honduras, Guatemala y Venezuela no se identificaron programas nacionales o centros públicos dedicados exclusivamente al tamizaje con tomografía computada de dosis baja, aunque algunos de estos países cuentan con centros privados con capacidad técnica para llevarlo a cabo.

En cuanto a los métodos diagnósticos, los países que han implementado programas de tamizaje utilizan, predominantemente, tomografía computada de dosis baja. Algunos, como México y Colombia, complementan esta técnica con espirometría y medición de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO). México reporta, además, el uso de firmas de microARN como método diagnóstico emergente. En contraste, en países donde no se ha implementado el tamizaje sistemático, como El Salvador, Nicaragua y Guatemala, se continúa utilizando la radiografía de tórax como método primario, a pesar de su menor sensibilidad. En Honduras se identificó el uso de tomografía computada de alta resolución y tomografía contrastada, sin evidencia de uso de tomografía computada de dosis baja específicamente para tamizaje.

Respecto de la existencia de normas nacionales que regulen el tamizaje, solo Brasil ha establecido lineamientos oficiales en el contexto de políticas de salud pública. México y Argentina han desarrollado consensos nacionales de tamizaje con tomografía computada de dosis baja, mientras que Chile está en proceso de publicación de su propio consenso. En los demás países evaluados no se identificaron normas o guías clínicas nacionales de esta práctica, lo que representa una limitación importante para su implementación sistemática.

Las políticas públicas específicas orientadas al tamizaje de cáncer de pulmón también son escasas. Brasil destaca como el único país con

políticas activas que respaldan el tamizaje poblacional con tomografía computada de dosis baja. México está en una fase de implementación inicial de políticas relacionadas y en Perú el tamizaje se ha incluido como parte del Plan Nacional de Cuidados Integrales del Cáncer. El resto de los países no dispone de políticas públicas formales en esta área, lo que refleja una baja priorización del tamizaje en las agendas de salud pública.

En relación con el uso de sistemas estructurados de reporte, el sistema Lung-RADS lo han adoptado Costa Rica, Colombia, Uruguay, México, Argentina y Perú, lo que permite una mayor estandarización en la interpretación y seguimiento de los hallazgos tomográficos. Sin embargo, en la mayor parte de los países no se identificó el uso sistemático de un sistema de reporte estandarizado, lo que podría afectar la calidad del diagnóstico y el manejo clínico.

Por último, las campañas nacionales de cribado de cáncer de pulmón son prácticamente inexistentes en la región. Solo México reportó la implementación de campañas activas, mientras que en el resto de los países no se encontraron iniciativas nacionales de educación o promoción del tamizaje. Esta ausencia limita la conciencia pública acerca de la importancia del tamizaje temprano y contribuye a las bajas tasas de implementación observadas en la región.

En la actualidad, resulta fundamental describir la situación actual del cribado de cáncer de pulmón en América Latina mediante un foro multicéntrico con la participación de investigadores de los países incluidos.<sup>8-12</sup> Esta investigación permitió recopilar información decisiva acerca de la disponibilidad de centros con capacidad para practicar una tomografía computada de dosis baja, los métodos diagnósticos usados, la existencia de normas nacionales, políticas públicas relacionadas con el cribado, la implementación de sistemas

estructurados de reporte, así como la existencia de campañas nacionales de detección temprana.<sup>8,9,12</sup> Este esfuerzo busca ofrecer una visión integral que oriente futuras estrategias regionales de prevención y control del cáncer de pulmón, adaptadas a las realidades locales.

El cribado de cáncer de pulmón en América Latina está en una fase temprana, caracterizada por desigualdades en infraestructura, acceso, políticas públicas y estandarización diagnóstica. La experiencia internacional demuestra que la tomografía computada de dosis baja es efectiva para disminuir la mortalidad; sin embargo, su implementación regional enfrenta barreras económicas, logísticas y normas. Fortalecer la capacidad instalada, promover consensos nacionales, garantizar cobertura en sistemas públicos y fomentar campañas educativas son pasos decisivos. Una estrategia de colaboración, adaptada a las realidades locales, permitirá avanzar hacia un cribado sistemático, lo que contribuirá a la detección temprana y mejorará la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón.

## REFERENCIAS

1. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer. *Lancet* 2021; 398 (10299): 535-554. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00312-3).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, et al. Lung cancer screening. *Lancet* 2023; 401 (10374): 390-408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)
4. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
5. Koning H, Van der Aslst C, De Jong P, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020; 382: 503-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
6. Nooreldeen R, Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (16): 8661. <https://doi.org/10.3390/ijms22168661>
7. Raez LE, Santos ES, Rolfo C, et al. Challenges in facing the lung cancer epidemic and treating advanced disease in Latin America. *Clin Lung Cancer* 2017; 18 (1): e71-e79. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.05.003>
8. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. *Lancet Reg Health Am* 2022; 13: None. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294>
9. Raez LE, Nogueira A, Santos ES, et al. Challenges in lung cancer screening in Latin America. *J Glob Oncol* 2018; 4: 1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00040>
10. Leïter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20 (9): 624-639. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00798-3>
11. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF, et al. Uniting Latin America through research: How regional research can strengthen local policies, networking, and outcomes for patients with lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022; 42: 1-7. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_349951](https://doi.org/10.1200/EDBK_349951)
12. Boyeras I, Roberti J, Seijo M, et al. Argentine consensus recommendations for lung cancer screening programmes: a RAND/UCLA-modified Delphi study. *BMJ Open* 2023; 13 (2): e068271. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068271>



## Tiene las siguientes ventajas:

- ✓ No absorbible (<1%)
- ✓ Amplio espectro bacteriano frente Gram positivos y negativos
- ✓ Altas concentraciones en la luz intestinal
- ✓ No provoca alteraciones importantes en la microbiota intestinal

Las recomendaciones para el uso de antibióticos se basan en la relación propuesta entre **el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y la malabsorción o la producción excesiva de gas.**



ARFL-01A-19 | NÚMERO DE ENTRADA: 193501202C0133

Revisar IPP:



<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10876>

## Comentarios a propósito de la caracterización epidemiológica del síndrome de Guillain-Barré en México

### Comments on the epidemiological characterization of Guillain-Barré syndrome in Mexico.

Señor editor:

En relación con el artículo “Caracterización epidemiológica del síndrome de Guillain-Barré en un hospital de segundo nivel en México: análisis retrospectivo de 10 años”<sup>1</sup> deseo expresar mi aprecio por esta valiosa contribución que fortalece el conocimiento relacionado con la inmunoneurología en Latinoamérica.

Los hallazgos epidemiológicos reportados son particularmente relevantes. La incidencia anual de 10.9 casos y el claro patrón estacional entre agosto y octubre<sup>2</sup> constituyen datos novedosos que deben incorporarse a las estrategias de vigilancia epidemiológica regional. En Perú, donde la red de hospitales de segundo nivel representa la primera línea para enfermedades neurológicas agudas, carecemos de registros epidemiológicos robustos que permitan identificar patrones estacionales como el que se describe en el estudio.

El predominio de la variante axonal motora aguda (40.3%)<sup>3</sup> sobre la forma desmielinizante inflamatoria aguda resulta sumamente significativo. Esta distribución subtipo electrofisiológico, característica de poblaciones latinoamericanas, difiere de las series europeas y debe considerarse para la selección oportuna de tratamiento inmunomodulador. La elevada frecuencia de esta variante justifica priorizar la disponibilidad de inmunoglobulina intravenosa en hospitales de segundo nivel de nuestra región, donde el acceso a la plasmaféresis es limitado.

**Recibido:** 26 de noviembre 2025

**Aceptado:** 1 de diciembre 2025

**Este artículo debe citarse como:**  
Huaman-Peralta DO. Comentarios a propósito de la caracterización epidemiológica del síndrome de Guillain-Barré en México. Med Int Méx 2026; 42: e10876.

El 70.6% de pacientes que requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos y el 34.9% que necesitó ventilación mecánica<sup>4</sup> reflejan la gravedad de los casos atendidos. Estos datos son fundamentales para la planificación de recursos en hospitales intermedios de Perú, donde la disponibilidad de camas de cuidados intensivos y ventiladores es críticamente limitada. La mortalidad del 8.2%, asociada principalmente con neumonía por ventilación mecánica,<sup>5</sup> resalta la necesidad de implementar protocolos rigurosos de prevención de infecciones asociadas con asistencia respiratoria mecánica.

La recurrencia del síndrome de Guillain-Barré en el 7.3% de los casos<sup>6</sup> es un dato relevante que debe motivar la creación de registros nacionales en Perú para caracterizar mejor este fenotipo de mal pronóstico. En la actualidad, no disponemos de estudios longitudinales que evalúen factores de riesgo de recurrencia en nuestra población.

Debido al efecto socioeconómico que se describe en el estudio (estancia hospitalaria promedio de 23.83 días),<sup>7</sup> es imperativo que Perú desarrolle investigación similar en hospitales de segundo nivel de regiones como Huancayo, Arequipa o Cajamarca, donde la neuroepidemiología se desconoce. Propongo establecer una colaboración binacional para replicar su metodología en centros peruanos que permita comparar patrones epidemiológicos y mejorar la atención conjunta de esta afección en los Andes.

Por último, la identificación del patrón estacional y la asociación con infecciones gastrointestinales (48.6%)<sup>8,9</sup> debe alertar a nuestros sistemas de salud para fortalecer la vigilancia epidemiológica durante los meses de agosto a octubre y mejorar los protocolos de

atención a polineuropatías agudas en nuestras unidades de urgencias.

## REFERENCIAS

1. Castillo-Pánfilo SS, Carrillo-Torres JH, Rodríguez-Leyva I. Caracterización epidemiológica del síndrome de Guillain-Barré en un hospital de segundo nivel en México: análisis retrospectivo de 10 años. *Med Int Méx* 2025; 41 (12): 717-724. <https://doi.org/10.24245/mim.v41i12.10789>
2. Galnares-Olalde JA, López-Hernández JC, García-Grimshaw M, et al. Guillain-Barré syndrome in Mexico: an updated review in the era of Coronavirus Disease 2019. *Rev Invest Clin* 2022; 74 (3): 121-130. <https://doi.org/10.24875/RIC.22000006>
3. Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome: history, pathogenesis, treatment, and future directions. *Eur J Neurol* 2024; 31: e16346. <https://doi.org/10.1111/ene.16346>
4. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021; 397 (10280): 1214-1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
5. Instituto Nacional de Salud. Análisis de situación de salud del Perú 2022. Lima: INS; 2022. <https://www.ins.gob.pe>
6. Van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RD, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2023; 28: 535-563. <https://doi.org/10.1111/jns.12594>
7. Verdú Pérez A, Rosario Peralta Y. Síndrome de Guillain-Barré en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: características clínicas y factores de mal pronóstico. *Rev Neuro Perú* 2020; 18(2): 45-51.
8. Dirección General de Epidemiología. Protocolo de vigilancia epidemiológica de polineuropatías agudas. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2021.
9. Khan SA, Rani Das P, et al. An updated review on Guillain-Barré syndrome: Challenges in infection prevention and control in low and middle-income countries. *SAGE Open Med* 2024; 12: 20503121241239538. <https://doi.org/10.1177/20503121241239538>

Daniel Oswaldo Huaman Peralta  
Facultad de Medicina Humana, Programa de  
Estudios de Medicina Humana,  
Universidad Peruana Los Andes,  
de Huancayo, Perú  
s03109b@upla.edu.pe



# Sirza®



*Precisión en todas partes*

Es una combinación para el tratamiento de la diabetes tipo 2:

**Metformina:**  
*Hipoglucemiante*



**Resveratrol:**  
*Antioxidante*

**Biguanida**, fármaco de 1° línea: Manejo de la **diabetes tipo 2**

**Polifenol** extraído de la cáscara de la uva

Sus efectos principales son:



**Disminución** de la producción hepática de glucosa



**Aumento** del uso de glucosa periférica por los músculos

Mediante la activación de SIRT1:



**Evita la apoptosis** de células beta



**Mejora la sensibilidad** a la insulina



Consulte la IPP



Itra®

Senosiain®

SIR2-01A-21  
NÚMERO DE ENTRADA: 203300202C6035

<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10687>

## Fiebre amarilla en México

### Yellow fever in Mexico.

Luis Del Carpio Orantes

#### Resumen

Este artículo trata el actual brote de fiebre amarilla que tiene asolada a la región amazónica de Sudamérica, donde han comenzado con campañas de vacunación masivas para limitar los brotes epidémicos. Con ello nos preguntamos si México está preparado para una emergencia de este tipo, ante la evidencia de la vigilancia epidemiológica de este arbovirus que previamente asoló al país, aunado a una robusta plataforma de vigilancia, normas oficiales mexicanas y manuales de vigilancia epidemiológica, aunque, finalmente, el concepto actual y moderno es considerar a las arbovirosis enfermedades prevenibles por vacunación.

**PALABRAS CLAVE:** Fiebre amarilla; vacunación; arbovirus.

#### Abstract

This paper discusses the current outbreak of yellow fever ravaging the Amazon region of South America, where mass vaccination campaigns have begun to limit epidemic outbreaks. We therefore ask whether Mexico is prepared for such an emergency, given the evidence from the epidemiological surveillance of this arbovirus that previously ravaged the country, coupled with a robust surveillance platform, official Mexican standards, and epidemiological surveillance manuals. However, the current and modern concept is to consider arboviruses vaccine-preventable diseases.

**KEYWORDS:** Yellow fever; Vaccination; Arbovirus.

Departamento de Medicina Interna,  
Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

**Recibido:** 13 de agosto 2025

**Aceptado:** 14 de septiembre 2025

#### Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes  
Neurona23@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Del Carpio-Orantes L. Fiebre amarilla en México. Med Int Méx 2026; 42: e10687.

La fiebre amarilla es una infección arboviral asociada con cuadros de fiebre icterico-hemorrágica aguda (CIE-10 A92.2). Su principal vector son los mosquitos del género *Haemagogus* y *Sabethes* (en áreas rurales) y *Aedes aegypti* (en zonas urbanas). Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor muscular, cefalea, náuseas, vómitos y, en casos graves, ictericia, diátesis hemorrágica e insuficiencia orgánica múltiple. No existe un tratamiento antiviral específico, por lo que la prevención a través de la vacunación es fundamental.<sup>1</sup>

Históricamente las regiones endémicas eran las áreas circunvecinas a la zona amazónica; sin embargo, en fechas recientes se han reportado casos suburbanos. Los países más afectados son: Brasil, Colombia, Perú, Ecuador y Bolivia, con brotes activos fuera de las tradicionales zonas amazónicas, lo que ha encendido las alarmas en las autoridades sanitarias y se han emitido diversas alertas epidemiológicas en países de Latinoamérica.<sup>2</sup>

En México, la enfermedad se ha reconocido en códices mayas. Hubo diversos brotes epidémicos de la enfermedad en la época prehispánica que afectaron diversas zonas portuarias del país hasta el reporte del último caso conocido en Pánuco, Veracruz, en 1923. Desde ese año no se han reportado casos de fiebre amarilla en México y la vigilancia epidemiológica continúa. Hasta la semana epidemiológica 31 de 2025, no se habían reportado casos de fiebre amarilla en México.<sup>3</sup>

Para las actividades de vigilancia epidemiológica México dispone de:

1. La Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012 establece los lineamientos y procedimientos para la vigilancia epidemiológica. Esta norma define los criterios, especificaciones y directrices para el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica

(SINAVE), que incluye la recolección, análisis e interpretación de información de la salud de la población.<sup>4</sup>

2. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector (ETV).<sup>5</sup>
3. Clínica del viajero, UNAM. Sitio en donde puede obtenerse la vacuna para la prevención de la fiebre amarilla. En México solo está disponible la vacuna de fiebre amarilla de Sanofi Pasteur (Stamaril®), cepa 17D-204. Esta vacuna no debe aplicarse, en ninguna circunstancia, en dosis fraccionada. En todo el mundo existen tres subtipos de la cepa 17D (17D-204, 17D-203 y 17DD).<sup>6</sup>
4. Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información; sitio en el que semana a semana epidemiológica se reportan los casos de las diversas enfermedades de importancia epidemiológica, incluidas las enfermedades transmitidas por vector. Puede consultarse el archivo histórico desde 1981 a la fecha.

Debemos estar alertas ante el paso arrasador de la fiebre amarilla en Sudamérica porque el brote epidémico podría extenderse por todos los territorios de América, favorecido, además, por la existencia de vectores, la migración humana y el cambio climático; además de que una de las estrategias preventivas más recomendables es ver a las enfermedades transmitidas por vector como enfermedades prevenibles por vacunación.<sup>7</sup>

## REFERENCIAS

1. Srivastava S, Dhoundiyal S, Kumar S, et al. Yellow fever: Global impact, epidemiology, pathogenesis, and integrated prevention approaches. *Infez Med.* 2024; 32 (4): 434-450. <https://doi.org/10.53854/liim-3204-3>

## Del Carpio Orantes L. Fiebre amarilla en México

2. Coulter FJ, Messer WB. Breakthroughs and insights: A comprehensive review of yellow fever vaccine breakthrough infection across 8 decades. *Vaccine* 2025; 43 (Pt 1): 126423. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126423>
3. Torres Muñoz A. La fiebre amarilla en México. Erradicación del *Aedes aegypti*. *Salud Publica Mex* 1995.
4. [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/00\\_NOM-017-SSA2-2012\\_para\\_vig\\_epidemiologica.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/00_NOM-017-SSA2-2012_para_vig_epidemiologica.pdf)
5. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmitidas por Vector (ETV). [https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/36\\_Manual\\_ETV.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/36_Manual_ETV.pdf)
6. <http://clinicadeviajero.unam.mx/?p=8052>
7. Del Carpio-Orantes L. The growing risk of arboviruses in the Americas. <https://www.idsociety.org/science-speaks-blog/2025/the-growing-risk-of-arboviruses-in-the-americas/>

## De los nitritos urinarios al urobioma

### From urinary nitrites to the urobiome.

Luis Del Carpio Orantes

#### Resumen

Este documento analiza conceptos actuales relacionados con las infecciones y la flora habitual de las vías urinarias, con conceptos cambiantes como el de la orina estéril. Está demostrado que existe una microbiota urinaria o urobioma que no significa un estado patológico y que, incluso, tiene un efecto benéfico contra la aparición de tumores. De igual manera, se toca el tema de los nitritos en el análisis del examen de orina que actualmente no siempre se correlaciona con un estado infeccioso y que son un tema relevante que debe analizarse.

**PALABRAS CLAVE:** Nitritos; vías urinarias; microbiota.

#### Abstract

This paper analyzes current concepts related to infections and the normal flora of the urinary tract, with evolving concepts such as that of sterile urine. It has now been demonstrated that there is a urinary microbiota, or urobiome, that does not reflect a pathological state and even has a beneficial effect against tumor development. It is also addressed the issue of nitrites in urine tests, which currently do not always correlate with an infectious state and are considered relevant topics that deserve further analysis.

**KEYWORDS:** Nitrites; Urinary tract; Microbiota.

Departamento de Medicina Interna,  
Hospital General de Zona 71, Instituto  
Mexicano del Seguro Social, Veracruz,  
México.

**Recibido:** 24 de mayo 2025

**Aceptado:** 21 de junio 2025

#### Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes  
Neurona23@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Del  
Carpio-Orantes L. De los nitritos urina-  
rios al urobioma. Med Int Méx 2026;  
42: e10544.

Antes se mencionaba la posibilidad de diagnosticar una infección de las vías urinarias al encontrar nitritos en un uroanálisis, comúnmente denominado examen general de orina, aunado a que se tenía el concepto de que la orina debería ser estéril desde su origen renal hasta la llegada a la vejiga; sin embargo, el contacto con la uretra la hacía perder esta cualidad.

En la actualidad se señala que considerar a los nitritos solo condiciona resultados falsos positivos en su interpretación porque no distinguen entre una infección urinaria verdadera y una bacteriuria asintomática. Solo algunos microorganismos usan enzimas como la nitratorreductasa (*E. coli* y *Klebsiella*) y resultan con positividad a nitritos, y otras bacterias comunes de infección de las vías urinarias, como especies de *Enterococos* y *Acinetobacter*, no tendrían esta cualidad y, pese a ello, sí condicionan verdaderas infecciones de las vías urinarias. De igual forma, las dietas bajas en nitratos, la dilución de la orina y otros factores pueden alterar la existencia de nitritos.<sup>1</sup>

Otro concepto actual que ha tomado relevancia es el de la microbiota urinaria o urobioma, que es la comunidad de microorganismos que colonizan las vías urinarias humanas, con predominio de especies bacterianas (*Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Streptococcus* y *Corynebacterium*), aunque otros microorganismos, como virus, hongos, arqueas y protozoos, forman parte de esa microbiota. Algunas especies, como los lactobacilos, acidifican la orina a través de la producción de ácido láctico, lo que ayuda a limitar el crecimiento de especies dañinas y que no conforman el urobioma, lo que limita la formación de infecciones de las vías urinarias.<sup>2</sup>

El urobioma difiere entre hombres (predominan *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sneathia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*) y mujeres (predominan *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Peptoniphilus*, *Dialister*, *Fingoldia*, *Anaerococcus*, *Allisonella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*).

Incluso, hay especies que predominan en edades diferentes (en pacientes geriátricos predominan *Jonquetella*, *Parvimonas*, *Proteiniphilum* y *Saccharofermentans*); sin embargo, tienen la finalidad de mantener la homeostasia o eubiosis, lo que evita caer en disbiosis, que favorecería, además de infecciones, la aparición de tumores (carcinoma urinario, cáncer vesical), incontinencia urinaria o vejiga hiperactiva, aunado a un desequilibrio del eje intestino-cerebro, donde el urobioma se relaciona con la microbiota intestinal y puede favorecer síndromes neuropsiquiátricos.<sup>2,3</sup>

Por último, se estudia el papel de los probióticos para favorecer al urobioma; destaca la utilidad de especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* sp, cuya administración ha demostrado mantener una eubiosis urinaria, que evita infecciones de las vías urinarias y otras complicaciones.

Es importante tomar en cuenta estas actualizaciones en la fisiología de las vías urinarias, su urobioma e infecciones. Deben considerarse los síntomas urinarios o la piuria por encima de la interpretación de los nitritos en el uroanálisis.

## REFERENCIAS

1. Stewart JJ, Robinson JL, Chen JZ. Nitrites for urinary tract infection-time to say goodbye? JAMA Intern Med 2025. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.0973>
2. Colella M, Topi S, Palmirotta R, et al. An overview of the microbiota of the human urinary tract in health and disease: Current issues and perspectives. Life (Basel) 2023; 13 (7): 1486. <https://doi.org/10.3390/life13071486>
3. Pastuszka A, Tobor S, Łoniewski I, et al. Rewriting the urinary tract paradigm: the urobiome as a gatekeeper of host defense. Mol Biol Rep 2025; 52 (1): 497. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10609-w>

# Índice Psicossomático como marcador poblacional del consumo de alcohol: análisis de 92,468 adultos peruanos

## Psychosomatic index as a population-level marker of alcohol consumption: analysis of 92,468 Peruvian adults.

Alberto Guevara Tirado

### Resumen

**OBJETIVO:** Explorar la asociación entre el Índice Psicossomático y el consumo de alcohol en población peruana con base en los datos de la ENDES 2022, 2023 y 2024 y evaluar su utilidad como método de tamizaje poblacional para identificar riesgo psicofisiológico asociado con el consumo de alcohol.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio analítico basado en microdatos transformados para eliminar cualquier referencia a la identidad de los pacientes y de acceso público provenientes de las Encuestas Demográficas y de Salud Familiar (ENDES) correspondientes a los años 2022 (n = 31,198), 2023 (n= 30,657) y 2024 (n= 30,613) a partir de registros de presión arterial, IMC, síntomas depresivos (PHQ9), edad, sexo y consumo de alcohol. Para construir el Índice Psicossomático (IPS) se aplicó un análisis factorial seguido de pruebas t, análisis ROC y cálculo de medidas diagnósticas para evaluar la asociación entre el IPS y el consumo de alcohol.

**RESULTADOS:** En las encuestas ENDES 2022, 2023 y 2024 se analizaron 92,468 participantes en quienes los valores del Índice Psicossomático se mantuvieron relativamente estables, al igual que las medidas antropométricas del IMC, perímetro abdominal y la relación cintura-altura, lo que sugiere consistencia en las características físicas de la población adulta evaluada. El IPS mostró una capacidad discriminativa superior al IMC y PHQ-9 (AUC = 0.622 en 2022), con un punto de corte óptimo de 129.02. Su desempeño diagnóstico fue consistente entre años, que destacó en hombres, donde la sensibilidad alcanzó entre 74 y 73% y los *odds ratio* se ubicaron entre 2.56 y 3.15.

**CONCLUSIONES:** El Índice Psicossomático, construido a partir de variables hemodinámicas, antropométricas y afectivas, demostró su utilidad como método para evaluar la carga biopsicosocial asociada con el consumo de alcohol en población adulta peruana.

**PALABRAS CLAVE:** Salud pública; consumo de bebidas alcohólicas; depresión; índice de masa corporal; presión arterial.

### Abstract

**OBJECTIVE:** This study aims to examine the association between the Psychosomatic Index (IPS) and alcohol consumption in the Peruvian population, utilizing data from the 2022, 2023, and 2024 Demographic and Family Health Surveys (ENDES). Additionally, it seeks to assess the utility of the IPS as a screening instrument for identifying psychophysiological risk related to alcohol consumption within this population.

**MATERIALS AND METHODS:** An analytical method was applied to de-identified microdata from ENDES for 2022 (n = 31,198), 2023 (n = 30,657), and 2024 (n = 30,613). Variables included blood pressure, BMI, depressive symptoms (PHQ-9), age, sex, and alcohol consumption. The Psychosomatic Index was created with factor analysis, and the relationship between the IPS and alcohol use was assessed using t-tests, ROC analysis, and diagnostic metrics.

**RESULTS:** A total of 92,468 participants across the three survey waves were analyzed. The values of the IPS and associated anthropometric measurements (BMI, abdominal

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

### ORCID

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

**Recibido:** 3 de julio 2025

**Aceptado:** 20 noviembre 2025

### Correspondencia

Alberto Guevara Tirado  
albertoguevara1986@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Guevara-Tirado A. Índice Psicossomático como marcador poblacional del consumo de alcohol: análisis de 92,468 adultos peruanos. Med Int Méx 2026; 42: e10608.

circumference, waist-to-height ratio) demonstrated stability over time, indicating consistent physical characteristics among the adult sample. The IPS exhibited superior discriminatory capacity compared to BMI and PHQ-9 (AUC = 0.622 in 2022), with an optimal threshold of 129.02. Its diagnostic accuracy remained robust across survey years, particularly in male participants, with sensitivity ranging from 73% to 74% and odds ratios spanning from 2.56 to 3.15.

**CONCLUSIONS:** The Psychosomatic Index, integrating hemodynamic, anthropometric, and affective dimensions, has proven to be an effective tool for evaluating the biopsychosocial burden linked to alcohol consumption in the adult Peruvian population.

**KEYWORDS:** Public Health; Alcohol Drinking; Depression; Body Mass Index; Arterial Pressure.

## ANTECEDENTES

El consumo de alcohol es un problema de salud pública prioritario en América Latina, sobre todo por su elevada prevalencia en población joven y su asociación con múltiples desenlaces adversos.<sup>1,2</sup> En el caso del Perú, esta problemática se ha intensificado en los últimos años y ha generado preocupaciones por su repercusión negativa en la salud física, mental y social de la población adulta.<sup>3</sup> Más allá de los efectos por demás conocidos en el hígado y el sistema nervioso, su consumo se ha vinculado con alteraciones metabólicas, cardiovasculares e incremento en los síntomas afectivos.<sup>4,5,6</sup> Además, el consumo de alcohol está influido por determinantes sociales: años de escolaridad, contexto económico y la exposición a ambientes de consumo, elementos que condicionan la expresión de sus efectos fisiológicos y emocionales en el entorno poblacional.<sup>7,8</sup> Sin embargo, estas dimensiones suelen quedar subrepresentadas en los enfoques biomédicos tradicionales.

Los métodos aplicados en estudios poblacionales para evaluar esos efectos suelen asumirse de forma aislada, lo que dificulta una compren-

sión integral de la repercusión acumulativa del alcohol en la salud. Ante esta limitación se hizo necesario el desarrollo de un Índice Psicósomático (IPS) que represente un constructo que combine dimensiones fisiológicas con variables emocionales y ofrezca un enfoque más holístico para valorar la carga psicocardiometabólica. Desde una perspectiva biopsicosocial, este tipo de índice puede permitir interpretar la respuesta fisiológica y afectiva no solo como fenómeno individual, sino como expresión de condiciones sociales que modulan los patrones de consumo y sus consecuencias. Su aplicación en encuestas de base poblacional, como la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES), permitiría mejorar la detección temprana de perfiles de riesgo en salud pública.

Por lo anterior, el objetivo de la investigación fue: explorar la asociación entre el Índice Psicósomático y el consumo de alcohol en población peruana con base en los datos de la ENDES 2022, 2023 y 2024 y evaluar su utilidad como método de tamizaje poblacional para identificar riesgo psicofisiológico asociado con el consumo de alcohol.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico basado en microdatos transformados para eliminar cualquier referencia a la identidad de los pacientes y de acceso público provenientes de las Encuestas Demográficas y de Salud Familiar (ENDES) correspondientes a los años 2022, 2023 y 2024. Los archivos se obtuvieron a través del portal oficial del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) que los clasifica como datos secundarios de dominio público y exentos de requerimientos éticos adicionales al no implicar interacción directa con personas. La ENDES es una encuesta nacional representativa del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) del Perú, diseñada para recopilar información de salud, nutrición y características sociodemográficas de la población residente en viviendas particulares del país.

La población objetivo se integró con adultos peruanos de 18 años y más que participaron en las rondas anuales de la encuesta. *Criterios de inclusión:* individuos con datos completos de presión arterial, medidas antropométricas (peso, talla y perímetro abdominal), síntomas depresivos (PHQ-9), edad, sexo y consumo de alcohol. *Criterios de exclusión:* información con datos faltantes o inconsistencias en las variables clave utilizadas para el cálculo del Índice Psicosomático.<sup>7,8</sup>

La ENDES hace un muestreo probabilístico, bietápico, estratificado e independiente para cada dominio geográfico,<sup>9</sup> lo que garantiza la representatividad nacional, regional y por área urbana o rural. Esta estrategia de diseño permite generalizar los hallazgos en la población adulta del país en los respectivos años analizados.

Se utilizaron datos secundarios de las Encuestas Demográficas y de Salud Familiar (ENDES) de los años 2022, 2023 y 2024 que recogen información poblacional representativa del Perú. Las

variables incluidas se clasificaron en fisiológicas, antropométricas, afectivas y sociodemográficas.

Las presiones arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se midieron en milímetros de mercurio (mmHg) luego de al menos 10 minutos de reposo. El perímetro abdominal se midió en centímetros, con una cinta métrica flexible a la altura del ombligo. Las variables que no estuvieron disponibles directamente en la ENDES, pero que se calcularon a partir de los datos de la encuesta fueron: relación cintura-altura, que se obtuvo dividiendo el perímetro abdominal entre la estatura en centímetros. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Para evaluar el componente afectivo se aplicó el PHQ-9, un instrumento validado que cuantifica los síntomas depresivos durante los últimos 14 días. Su puntaje total varía de 0 a 27; la puntuación más alta indica mayor carga depresiva. La edad se registró en años completos cumplidos al momento de la encuesta.

El Índice Psicosomático (IPS) fue una variable compuesta, desarrollada a partir de un análisis factorial exploratorio que integró tres dimensiones clave: presión arterial sistólica (hemodinámica), IMC (antropométrica) y PHQ-9 (afectiva), y se calculó mediante una fórmula ponderada.

Las variables sociodemográficas incluyeron el sexo (hombre o mujer) y el consumo de alcohol. El autorreporte se obtuvo mediante respuesta dicotómica (sí/no) a la pregunta de si la persona consumía bebidas alcohólicas. Estas variables se utilizaron como factores de estratificación y para el análisis comparativo.

Para la construcción del IPS se aplicó un análisis de componentes principales con rotación varimax a fin de identificar las dimensiones

latentes subyacentes en variables fisiológicas y afectivas. La selección de las variables incluidas en la fórmula del IPS se basó en sus cargas factoriales altas y exclusivas en cada uno de los tres componentes extraídos, lo que permitió integrar dimensiones hemodinámicas, antropométricas y emocionales. La adecuación del modelo factorial se evaluó mediante el Índice Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Bartlett.

Para comparar los puntajes del IPS según el consumo de alcohol se aplicaron pruebas t de Student para muestras independientes y para estimar la magnitud de las diferencias observadas se calcularon los tamaños del efecto (d de Cohen).

El análisis del área bajo la curva se utilizó para evaluar la capacidad discriminativa del IPS y otras variables tradicionales, como el IMC, la relación cintura-altura y el puntaje de depresión. A partir de este análisis se identificó el punto de corte óptimo del IPS según el índice de Youden. Por último, para estimar la utilidad del IPS como método de tamizaje para el consumo de alcohol en la población general se calcularon los indicadores de desempeño diagnóstico (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y *odds ratio*) y se hizo un análisis estratificado por sexo y año de encuesta para evaluar la estabilidad y precisión del índice a lo largo del tiempo.

Puesto que el estudio se fundamentó, exclusivamente, en bases de datos secundarias de acceso público no fue necesario obtener la aprobación de un comité de ética. Esta exención está respaldada por el Memorando 001-2023-UDT-OTIC/INS del Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud del Perú que establece que el análisis de información proveniente del portal de datos abiertos del Estado no requiere evaluación ética previa. Esta disposición se sustenta en la Ley 29733, Ley de Protección de Datos Personales, y su reglamento que garantizan el tratamiento ético y seguro de datos públicos. El desarrollo del

estudio se efectuó conforme a las regulaciones nacionales vigentes y en concordancia con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Las bases de datos utilizadas, así como sus metadatos, están disponibles públicamente en los siguientes enlaces:

ENDES 2022: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/encuesta-demografica-y-de-salud-familiar-endes-2022>

ENDES 2023: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/encuesta-demografica-y-de-salud-familiar-endes-2023>

ENDES 2024: <https://datosabiertos.gob.pe/dataset/encuesta-demografica-y-de-salud-familiar-endes-2024>

## RESULTADOS

En las encuestas ENDES 2022, 2023 y 2024 se analizaron 92,468 participantes en quienes los valores del Índice Psicosomático se mantuvieron relativamente estables, al igual que las medidas antropométricas del IMC, perímetro abdominal y la relación cintura-altura, lo que sugiere consistencia en las características físicas de la población adulta evaluada. Las variables cardiovasculares mostraron leves variaciones, con un incremento transitorio de la presión arterial sistólica y diastólica en 2023 que se normalizó en 2024. El puntaje de síntomas depresivos (PHQ-9) permaneció constante en los tres periodos. En cuanto a la distribución de frecuencias, la proporción de mujeres fue ligeramente superior a la de hombres en todos los años, mientras que el consumo de alcohol permaneció elevado y estable, superó el 90% en toda la muestra poblacional analizada. **Cuadro 1**

El análisis factorial reveló tres componentes diferenciados que representan dimensiones hemodinámicas, antropométricas y afectivas a partir de las que se seleccionaron tres variables

**Cuadro 1.** Datos estadísticos descriptivos y distribución de variables en ENDES 2022, 2023 y 2024

| Variable                     | ENDES 2022<br>(n= 31,198) | ENDES 2023<br>(n = 30,657) | ENDES 2024<br>(n = 30,613) |         |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Índice Psicosomático (media) | 135,19 (± 17.80)          | 133.58 (± 19.54)           | 134.30 (± 17.98)           |         |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )     | 27.03 (± 5.15)            | 27.08 (± 5.13)             | 26.95 (± 5.16)             |         |
| Perímetro abdominal (cm)     | 91.52 (± 11.93)           | 90.60 (± 11.74)            | 91.09 (± 11.99)            |         |
| Relación cintura-altura      | 0.584 (± 0.080)           | 0.579 (± 0.079)            | 0.582 (± 0.080)            |         |
| Edad (años)                  | 38.78 (± 16.39)           | 39.51 (± 16.71)            | 39.89 (± 16.97)            |         |
| Presión sistólica (mmHg)     | 116.08 (± 17.10)          | 119.85 (± 13.20)           | 115.25 (± 17.20)           |         |
| Presión diastólica (mmHg)    | 74.30 (± 10.47)           | 78.07 (± 11.10)            | 73.67 (± 10.45)            |         |
| PHQ-9 (depresión 14 días)    | 2.89 (± 4.19)             | 2.86 (± 4.26)              | 2.80 (± 4.29)              |         |
| Distribución de frecuencias  |                           |                            |                            |         |
| Género                       | Mujer                     | 56 %                       | 57.50 %                    | 57.90 % |
|                              | Hombre                    | 44%                        | 42.50%                     | 42.10%  |
| Consumo de alcohol           | Sí                        | 91.30%                     | 91.70%                     | 91.8%   |
|                              | No                        | 8.70%                      | 8.30%                      | 8.20%   |

clave: presión arterial sistólica, índice de masa corporal y puntaje de síntomas depresivos en los últimos 14 días. Estas variables se incluyeron en la fórmula del Índice Psicosomático (IPS) por su alta carga exclusiva en cada componente, lo que permite integrar en un solo indicador aspectos físicos y emocionales de la salud. La validez estructural del modelo fue respaldada por una adecuación muestral aceptable y una prueba de esfericidad altamente significativa, lo que respalda las aplicación del IPS como un método útil para evaluar la carga biopsicosocial en estudios poblacionales. **Cuadro 2**

En las tres ENDES (2022, 2023 y 2024) se observó de manera consistente que los adultos que consumen alcohol tienen un Índice Psicosomático más elevado en comparación con quienes no lo hacen. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en todos los años analizados, con valores de *p* menores a 0.001 en 2022 y 2023, y *p* = 0.014 en 2024. Los tamaños del efecto, medidos mediante la *d* de Cohen, fueron moderados y similares entre sí (0.34 a 0.40), lo que indica una asociación sostenida entre el consumo de alcohol y un mayor nivel del índice, lo que refleja

posibles implicaciones fisiológicas y afectivas relacionadas con el consumo. **Cuadro 3**

En la ENDES 2022 el Índice Psicosomático mostró la mayor capacidad discriminativa para identificar a los consumidores de alcohol entre las variables evaluadas, con un área bajo la curva (AUC) de 0.622, lo que se interpreta como una discriminación moderada. Le siguieron el IMC (AUC: 0.612) y la relación cintura-altura (AUC: 0.589), ambas con un poder de discriminación entre bajo y moderado. En contraste, el puntaje de depresión en los últimos 14 días mostró una capacidad discriminativa muy baja (AUC: 0.527), apenas superior al azar. Con base en estos resultados se propuso un punto de corte óptimo para el Índice Psicosomático de 129.02, que alcanzó una sensibilidad de 62.3%, especificidad de 56.7% y un índice de Youden de 0.190, lo que sugiere una utilidad diagnóstica limitada pero superior a otras medidas tradicionales analizadas. **Cuadro 4**

A lo largo del periodo 2022-2024, el Índice Psicosomático mostró un rendimiento estable como método de tamizaje para identificar

**Cuadro 2.** Análisis de componentes principales. Adecuación muestral y fórmula del Índice Psicosomático (IPS) desarrollado a partir de la ENDES-2022

| Variable   | Componente 1 (hemodinámico) | Componente 2 (antropométrico) | Componente 3 (afectivo) | Incluida en fórmula IPS | Peso en IPS |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
| Presión arterial sistólica (mmHg)  | 0.915                       | 0.139                         | -0.006                  | Si                      | 0.915       |
| Presión arterial diastólica (mmHg)   | 0.821                       | 0.230                         | -0.124                  | No                      | —           |
| Perímetro abdominal (cm)   | 0.238                       | 0.943                         | 0.047                   | No                      | —           |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )   | 0.119                       | 0.971                         | 0.002                   | Si                      | 0.971       |
| Edad (años)  | 0.571                       | 0.075                         | 0.470                   | No                      | —           |
| Puntaje de depresión 14 días (PHQ9)  | -0.081                      | 0.009                         | 0.914                   | Si                      | 0.914       |
| Fórmula del Índice Psicosomático   |                             |                               |                         |                         |             |
| IPS = (presión arterial sistólica × 0.915) + (IMC × 0.971) + (puntaje de depresión en 14 días × 0.914)   |                             |                               |                         |                         |             |
| Adecuación del modelo: medida de adecuación muestral KMO = 0.559; prueba de esfericidad de Bartlett: $\chi^2 = 89,533.675$ ; gl = 15; p < 0.001. |                             |                               |                         |                         |             |

IMC: Índice de masa corporal; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9.

**Cuadro 3.** Comparación del Índice Psicosomático según el consumo de alcohol en la ENDES 2022, 2023 y 2024

| Encuesta   | Consumo de alcohol | Media (±DE)  | Tamaño del efecto (d de Cohen) | p       |
|------------|--------------------|--------------|--------------------------------|---------|
| ENDES 2022 | Sí                 | 135.8 ± 17.7 | 0.38                           | < 0.001 |
|            | No                 | 129.0 ± 17.2 |                                |         |
| ENDES 2023 | Sí                 | 134.1 ± 19.7 | 0.34                           | < 0.001 |
|            | No                 | 127.5 ± 16.9 |                                |         |
| ENDES 2024 | Sí                 | 134.9 ± 18.0 | 0.40                           | 0.014   |
|            | No                 | 127.8 ± 17.1 |                                |         |

**Cuadro 4.** Desempeño discriminativo (AUC) de variables predictoras del consumo de alcohol – ENDES 2022

| Variable   | AUC   | Valor p | IC95 %      | Interpretación               |
|--|-------|---------|-------------|------------------------------|
| Índice Psicosomático   | 0.622 | < 0.001 | 0.611-0.633 | Discriminación moderada      |
| Puntaje de depresión 14 días (PHQ9)  | 0.527 | < 0.001 | 0.516-0.539 | Discriminación muy baja      |
| IMC  | 0.612 | < 0.001 | 0.601-0.624 | Discriminación moderada      |
| Relación cintura-altura  | 0.589 | < 0.001 | 0.577-0.601 | Discriminación baja-moderada |
| Punto de corte óptimo propuesto basado en la ENDES-2022 (población general)                |       |         |             |                              |
| Punto de corte: 129.02; sensibilidad: 0.623; especificidad: 0.567; Índice de Youden: 0.190 |       |         |             |                              |

consumo de alcohol en adultos peruanos, con mejor desempeño en hombres que en mujeres. En general, el índice se caracterizó por una alta capacidad para identificar casos positivos, aunque con una menor precisión para descartar

consumo en quienes obtuvieron valores normales. La validez diagnóstica fue consistente en los tres años evaluados, evidenciando un buen poder discriminativo, sobre todo reflejado en razones de verosimilitud positivas superiores

a 1 y *odds ratios* sostenidamente mayores en varones. Estos resultados respaldan la utilidad del índice como marcador poblacional del daño psicocardiometabólico asociado con el consumo de alcohol; destaca su aplicabilidad como criterio de tamizaje en contextos de salud pública, particularmente cuando se requiere un método sensible y eficiente en poblaciones masculinas.

**Cuadro 5**

**DISCUSIÓN**

El IPS es un constructo original desarrollado con el propósito de integrar marcadores fisiológicos y afectivos en una sola medida de riesgo poblacional. Lo que aquí se comunica introduce y valida este auxiliar diagnóstico integrado para evaluar la carga biopsicosocial asociada con el consumo de alcohol en población peruana, con base en datos representativos de la ENDES 2022, 2023 y 2024. La construcción del IPS se basó en un análisis factorial, exploratorio, que identificó tres dimensiones claramente diferenciadas: hemodinámica, antropométrica y afectiva. A partir de estas dimensiones se seleccionaron tres variables con cargas factoriales exclusivas y elevadas: presión arterial sistólica, IMC y el puntaje de síntomas depresivos en los últimos 14 días

(PHQ-9). Esta selección permitió construir una fórmula compuesta que combina componentes fisiológicos y emocionales, lo que amplía el alcance de los índices tradicionales centrados solo en aspectos somáticos.

En la búsqueda bibliográfica pormenorizada no se encontraron antecedentes de un índice poblacional que combine, simultáneamente, componentes hemodinámicos, antropométricos y afectivos para discriminar el consumo de alcohol. Los instrumentos clásicos, como el AUDIT u otros tamices psicométricos, se centran en la detección conductual del consumo, mientras que los estudios de efectos conjuntos entre depresión, IMC o presión arterial frente al alcohol analizan interacciones específicas sin consolidarlas en un índice integrado. Esto refuerza el carácter novedoso del IPS, que se ubica como un marcador complementario capaz de aportar señales fisiológicas y afectivas no captadas por los instrumentos tradicionales.

El análisis comparativo de los tres años reveló una tendencia consistente: las personas que reportaron consumo de alcohol tuvieron valores significativamente más elevados en el IPS en comparación con quienes no consumen. Este

**Cuadro 5.** Desempeño diagnóstico del Índice Psicosomático (IP  $\geq$  129.02) para identificar consumo de alcohol (ENDES 2022-2024)

| Año  | Grupo             | S %   | E %   | VPP % | VPN % | RV <sup>+</sup> | RV <sup>-</sup> | OR   | IC 5% OR  |
|------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-----------------|-----------------|------|-----------|
| 2022 | Población general | 62.30 | 56.70 | 91.80 | 12.60 | 1.220           | 0.660           | 2.01 | 1.84-2.19 |
|      | Mujeres           | 52.10 | 59    | 90.70 | 13.90 | 1.270           | 0.810           | 1.58 | 1.40-1.78 |
|      | Hombres           | 74    | 49.70 | 96.60 | 9.40  | 1.490           | 0.510           | 2.89 | 2.29-3.63 |
| 2023 | Población general | 58.5  | 59    | 91.70 | 11.70 | 1.429           | 0.702           | 2.04 | 1.88-2.21 |
|      | Mujeres           | 48.90 | 61.9  | 88.4  | 11.60 | 1.282           | 0.826           | 1.55 | 1.41-1.71 |
|      | Hombres           | 71.10 | 51.0  | 93.3  | 15.4  | 1.450           | 0.567           | 2.56 | 2.19-2.99 |
| 2024 | Población general | 60.10 | 58.20 | 94.10 | 11.6  | 1.437           | 0.686           | 2.09 | 1.93-2.27 |
|      | Mujeres           | 50.3  | 59.50 | 93    | 12.50 | 1.242           | 0.835           | 1.49 | 1.35-1.64 |
|      | Hombres           | 72.7  | 54.20 | 96.9  | 15.60 | 1.587           | 0.503           | 3.15 | 2.69-3.71 |

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV<sup>+</sup>: razón de verosimilitud positiva; RV<sup>-</sup>: razón de verosimilitud negativa; OR: *Odds Ratio*; IC95% OR: intervalo de confianza del 95% para el *Odds Ratio*.

hallazgo se mantuvo con significación estadística en todos los reportes ( $p < 0.001$  en 2022 y 2023;  $p = 0.014$  en 2024), con tamaños del efecto moderados ( $d$  de Cohen entre 0.34 y 0.40), lo que sugiere una asociación robusta entre el consumo de alcohol y una mayor carga psicósomática.

Desde un punto de vista diagnóstico, el IPS mostró una capacidad discriminadora superior a otros indicadores evaluados. En 2022, el área bajo la curva (AUC) fue de 0.622, que superó al IMC (0.612), lo mismo que la relación cintura-altura (0.589) y el puntaje de depresión (0.527). Si bien esta capacidad discriminadora se considera moderada, respalda la aplicación del IPS como un instrumento de tamizaje inicial. El punto de corte propuesto ( $\geq 129.02$ ) se seleccionó por maximizar el índice de Youden (0.190), con una sensibilidad del 62.3% y una especificidad del 56.7%. Si bien estas cifras no reflejan una precisión diagnóstica alta, son mejores que las de los indicadores clásicos cuando se consideran individualmente. Esta superioridad podría explicarse por el enfoque integrador del IPS, que combina dimensiones fisiológicas y emocionales frecuentemente alteradas por el consumo de alcohol.

En ese sentido, el alcohol puede inducir disfunciones cardiovasculares (aumento de la presión arterial),<sup>10</sup> trastornos metabólicos (ganancia de peso y redistribución de la grasa abdominal)<sup>11</sup> y efectos neuroquímicos vinculados con la regulación afectiva,<sup>12</sup> lo que justifica la inclusión y el peso específico de estas tres variables en el índice.

Una observación relevante fue el mejor desempeño del IPS en varones, con mayores *odds ratios* y sensibilidad a lo largo de los tres años. Por ejemplo, en 2024, el IPS detectó al 72.7% de los varones que consumían alcohol (en comparación con el 50.3% en mujeres). La razón de ventajas fue de 3.15 (IC95%: 2.69-3.71) contra 1.49 en mujeres. Este hallazgo podría reflejar di-

ferencias de género en las respuestas fisiológicas y emocionales al consumo de alcohol; como, por ejemplo, mayor reactividad cardiovascular en varones o una posible menor tendencia a reportar síntomas afectivos en mujeres respecto del consumo de alcohol, lo que amerita estudios más específicos.<sup>13,14</sup>

Desde un enfoque de salud pública y perspectiva biopsicosocial los resultados previos deben interpretarse tomando en cuenta que el consumo de alcohol no es solo un comportamiento individual, sino un fenómeno condicionado por determinantes sociales: años de escolaridad, contexto económico y la exposición a ambientes de consumo. Diversos estudios han documentado que la carga de daño asociada con el alcohol es mayor en grupos socialmente desfavorecidos, incluso con niveles similares de consumo debido a una mayor vulnerabilidad fisiológica y psicossocial.<sup>15,16</sup> En ese sentido, aunque el IPS hoy en día no incorpora indicadores socioeconómicos explícitos, su variabilidad entre subgrupos poblacionales podría estar captando, indirectamente, estas desigualdades estructurales. Futuros desarrollos del índice deberán evaluar la integración de variables sociales para fortalecer su rol como marcador de inequidad en salud.

Los resultados sugieren que el consumo de alcohol podría estar vinculado con una activación fisiológica sostenida (elevación de PAS y IMC) y mayores síntomas afectivos, quizá mediada por mecanismos de estrés crónico, desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal o alteraciones en el sueño.<sup>17,18,19</sup> Este patrón es congruente con estudios previos que vinculan el consumo de alcohol con hipertensión, obesidad abdominal y mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo, sobre todo en contextos de alta vulnerabilidad psicossocial.<sup>20,21</sup>

Los resultados obtenidos sugieren que el Índice Psicossomático (IPS) puede convertirse en un método útil para la vigilancia epidemiológica y

tamizaje temprano de poblaciones en riesgo de sufrir efectos combinados de estrés psicosocial, desregulación metabólica y consumo de alcohol. Por ejemplo, su aplicación podría implementarse en campañas de salud comunitaria para identificar a personas con perfiles de riesgo biopsicosocial, permitir intervenciones preventivas integradas que incluyan los hábitos de vida y la salud mental. Asimismo, en contextos clínicos ambulatorios, el IPS podría complementar la evaluación rutinaria en pacientes con hipertensión o sobrepeso y facilitar la detección de componentes afectivos con frecuencia subestimados. Lo real es que aún persisten interrogantes importantes: ¿puede el IPS predecir eventos clínicos adversos a largo plazo como diabetes, enfermedad cardiovascular o trastornos depresivos? ¿Su utilidad varía según las regiones, el nivel socioeconómico o las comorbilidades específicas? Considerar estas preguntas será decisivo para validar su aplicabilidad más allá de los análisis transversales actuales.

Sin duda que el estudio tiene limitaciones relevantes relacionadas con el diseño transversal que impide establecer causalidad entre el consumo de alcohol y el aumento del Índice Psicosomático (IPS). Si bien este Índice mostró mejor capacidad de discriminación que otros indicadores, su sensibilidad y especificidad moderadas limitan su aplicación como único método diagnóstico. La dependencia del auto-reporte introdujo posibles sesgos además de que no se consideraron factores contextuales, como el nivel socioeconómico o el estrés laboral, que podrían influir en los resultados. Estas limitaciones deben tenerse en cuenta al interpretar los hallazgos y orientar futuras investigaciones.

## CONCLUSIONES

El Índice Psicosomático, construido a partir de variables hemodinámicas, antropométricas y afectivas, demostró su utilidad para evaluar la carga biopsicosocial en población peruana.

La asociación significativa entre el consumo de alcohol y puntuaciones elevadas del IPS refuerza su utilidad como indicador de riesgo integrado en intervenciones de salud pública. Si bien sus propiedades diagnósticas aún deben validarse longitudinalmente y ajustarse por factores contextuales, los resultados sugieren que el IPS podría incorporarse como un instrumento complementario a los programas de prevención primaria y detección temprana de la vulnerabilidad psicosomática. En ese sentido, los estudios futuros deberán explorar la incorporación de biomarcadores objetivos, ajustar el índice por factores contextuales (ingresos, comorbilidades o trastornos psiquiátricos previos) y evaluar su utilidad prospectiva para predecir desenlaces clínicos relevantes, como la hipertensión, diabetes o el trastorno depresivo mayor.

## REFERENCIAS

1. Pan American Health Organization. Regional status report on alcohol and health in the Americas. Washington, DC, PAHO; 2020. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52705/9789275122211\\_eng.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52705/9789275122211_eng.pdf)
2. Probst C, Monteiro M, Smith B, Caixeta R, et al. Alcohol policy relevant indicators and alcohol use among adolescents in Latin America and the Caribbean. *J Stud Alcohol Drugs* 2018; 79 (1): 49-57. <http://dx.doi.org/10.15288/jsad.2018.79.49>
3. Lopez-Cisneros M, Sifuentes-Castro JA, Guzmán-Facundo FR, Telumbre-Terrero JY, et al. Rasgos de personalidad y consumo de alcohol en estudiantes universitarios. *SANUS* 2021; 6: e194. <http://dx.doi.org/10.36789/sanus.vi1.194>
4. Sun FR, Wang BY. Diagnosis and treatment strategies for fatty liver when obesity coexists with alcohol consumption. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020; 28 (3): 212-6. <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20200317-00122>
5. Pervin Z, Stephen JM. Effect of alcohol on the central nervous system to develop neurological disorder: pathophysiological and lifestyle modulation can be potential therapeutic options for alcohol-induced neurotoxication. *AIMS Neurosci* 2021; 8 (3): 390-413. <http://dx.doi.org/10.3934/Neuroscience.2021021>
6. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol* 2023; 78 (1): 191-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.030>
7. Probst C, Kilian C, Sanchez S, Lange S, et al. The role of alcohol use and drinking patterns in socioeconomic inequalities in mortality: a systematic review. *Lancet Public*

- Health 2020; 5 (6): e324-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30052-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30052-9)
8. Vargas-Martínez AM, Trapero-Bertran M, Mora T, Lima-Serrano M. Social, economic and family factors associated with binge drinking in Spanish adolescents. *BMC Public Health* 2020; 20 (1): 519. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-020-08605-9>
  9. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar – ENDES 2022. Microdatos y documentación. Lima: INEI; 2023. <https://www.inei.gob.pe>
  10. Georgescu OS, Martin L, Târtea GC, Rotaru-Zavaleanu A-D, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease: A narrative review of evolving perspectives and long-term implications. *Life (Basel)* 2024; 14 (9): 1134. <http://dx.doi.org/10.3390/life14091134>
  11. Kazibwe R, Chevli PA, Evans JK, Allison M, et al. Association between alcohol consumption and ectopic fat in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2023; 12 (18): e030470. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.123.030470>
  12. Dharavath RN, Pina-Leblanc C, Tang VM, Sloan ME, et al. GABAergic signaling in alcohol use disorder and withdrawal: pathological involvement and therapeutic potential. *Front Neural Circuits* 2023; 17: 1218737. <http://dx.doi.org/10.3389/fncir.2023.1218737>
  13. Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2010; 33 (3): 181-91. <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2009.226>
  14. Kersey K, Lyons AC. Alcohol, affective atmospheres and structures of feeling in women at midlife. *Int J Drug Policy* 2025; 135 (104680): 104680. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2024.104680>
  15. Tolstrup JS, Kruckow S, Becker U, Andersen O, et al. Socioeconomic inequalities in alcohol-related harm in adolescents: a prospective cohort study of 68,299 Danish 15-19-year-olds. *EClinicalMedicine* 2023; 62 (102129): 102129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102129>
  16. Probst C, Roerecke M, Behrendt S, Rehm J. Socioeconomic differences in alcohol-attributable mortality compared with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2014; 43 (4): 1314-27. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu043>
  17. Wittgens C, Muehlhan M, Kräplin A, Wolff M, et al. Underlying mechanisms in the relationship between stress and alcohol consumption in regular and risky drinkers (MESA): methods and design of a randomized laboratory study. *BMC Psychol* 2022; 10 (1): 233. <http://dx.doi.org/10.1186/s40359-022-00942-1>
  18. Dunne N, Ivers J-H. HPA axis function in alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. *Addict Neurosci* 2023; (100114): 100114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addicn.2023.100114>
  19. Britton A, Fat LN, Neligan A. The association between alcohol consumption and sleep disorders among older people in the general population. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 5275. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-62227-0>
  20. Sun J, Wang X, Terry PD, Ren X, et al. Interaction effect between overweight/obesity and alcohol consumption on hypertension risk in China: a longitudinal study. *BMJ Open* 2022; 12 (7): e061261. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061261>
  21. Kim Y, Kim J, Oh JW, Lee S. Association between drinking behaviors, sleep duration, and depressive symptoms. *Sci Rep* 2024; 14 (1): 5992. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-56625-x>

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

# Efecto de la neuromodulación en un modelo de resistencia a la insulina cerebral

## Effect of neuromodulation in a model of cerebral insulin resistance.

Víctor Huggo Córdova Pluma,<sup>1</sup> Diana Gutiérrez Buenabad,<sup>2</sup> Víctor Zabaneh Campos,<sup>3</sup> José Enrique Cruz Aranda<sup>4</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Explorar patrones con posibilidad de cambio neurocognitivo y afectivo asociados con una intervención de estimulación magnética transcraneal repetitiva en una cohorte longitudinal pre-post anclada en parámetros clínicamente reales.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio longitudinal pre-post llevado a cabo en pacientes con edad media de  $68.8 \pm 9.3$  años. Se evaluaron el desempeño cognitivo mediante seis dominios derivados del NEUROPSI Atención y Memoria y los síntomas afectivos mediante la escala de Hamilton de 17 ítems. Para evaluar el efecto del tiempo y la influencia del estado de respuesta se aplicaron pruebas t pareadas y modelos lineales mixtos, con intercepto aleatorio por participante.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 200 pacientes en quienes se observaron incrementos significativos en todos los dominios cognitivos luego de la intervención, con mayores tamaños del efecto en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas ( $d > 1.0$ ). La orientación mostró un cambio pequeño pero significativo. La puntuación en la HAM-D-17 disminuyó de manera importante ( $\Delta = -3.96$ ;  $d = -1.31$ ). Los modelos mixtos confirmaron un efecto principal significativo del tiempo, sin interacción global tiempo  $\times$  dominio ni tiempo  $\times$  estatus de respuesta.

**CONCLUSIONES:** En esta cohorte anclada en parámetros clínicamente posibles, la estimulación magnética transcraneal repetitiva se asoció con mejoras cognitivas globales y disminución de los síntomas depresivos. Los hallazgos apoyan la factibilidad teórica de intervenciones dirigidas a redes frontales en contextos de vulnerabilidad cognitiva asociadas con diabetes mellitus tipo 3 y subrayan la utilidad de modelos longitudinales para los datos faltantes.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus; neuromodulación; estimulación magnética transcraneal; deterioro cognitivo; depresión.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate whether repetitive transcranial magnetic stimulation produces measurable cognitive and affective changes in older adults with type 3 diabetes (T3D) using a longitudinal pre-post design.

**MATERIALS AND METHODS:** A longitudinal pre-post study was conducted including 200 participants (mean age  $68.8 \pm 9.3$  years; 66% women). Cognitive performance was assessed across six domains derived from the NEUROPSI Attention and Memory battery, and affective symptoms were measured using the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. Paired t-tests and linear mixed-effects models with random intercepts were used to evaluate time effects and the influence of responder status.

**RESULTS:** Significant improvements were observed across all cognitive domains following the intervention, with the largest effect sizes in attention, working memory, and executive functions ( $d > 1.0$ ). Orientation showed a small but significant increase. HAM-D-17 scores significantly decreased ( $\Delta = -3.96$ ;  $d = -1.31$ ). Mixed-effects models confirmed a significant main effect of time, with no significant time  $\times$  domain or time  $\times$  responder interactions.

<sup>1</sup> Médico internista, Departamento de Medicina Interna y Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Psicóloga titular, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico pasante del servicio social en investigación, Hospital Ángeles Pedregal, Universidad Anáhuac México, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Médico internista y geriatra, Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Villa Coapa, IMSS, Ciudad de México.

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

### ORCID

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

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

**Recibido:** noviembre 2025

**Aceptado:** enero 2026

### Correspondencia

Víctor Huggo Córdova Pluma  
vhcordova@huggocordova.org

### Este artículo debe citarse como:

Córdova-Pluma VH, Gutiérrez-Buenabad D, Zabaneh-Campos V, Cruz-Aranda JE. Efecto de la neuromodulación en un modelo de resistencia a la insulina cerebral. Med Int Méx 2026; 42: e11031.

**CONCLUSIONS:** In this clinically anchored cohort, repetitive transcranial magnetic stimulation was associated with global cognitive improvement and reduced depressive symptoms. These findings support the theoretical plausibility of frontal network-targeted neuromodulation in contexts of cognitive vulnerability linked to diabetes mellitus type 3 and highlight the value of longitudinal modeling approaches in the presence of missing data.

**KEYWORDS:** Diabetes mellitus; Neuromodulation; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Cognitive impairment; Depression.

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia en el mundo; se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, con una afectación funcional creciente. A pesar de décadas de investigación, la eficacia clínica de muchas estrategias dirigidas a dianas clásicas (por ejemplo, amiloide y tau) ha sido limitada, lo que ha impulsado la búsqueda de marcos fisiopatológicos complementarios que expliquen parte de la heterogeneidad clínica y abran nuevas oportunidades terapéuticas. En este contexto, la hipótesis metabólica, en particular la disfunción de la señalización de insulina y de factores relacionados con el sistema nervioso central, ha cobrado relevancia como posibilidad para entender vulnerabilidades cognitivas y diseñar intervenciones.<sup>1,2,3</sup>

La idea de “resistencia a la insulina cerebral” propone que, aun en ausencia de diabetes mellitus periférica, pueden haber alteraciones en la señalización de la insulina/IGF en el cerebro que afectan procesos esenciales para la plasticidad sináptica, la homeostasia energética neuronal, la neuroinflamación y para los mecanismos de proteostasis implicados en la depuración de  $\beta$ -amiloide y en la fosforilación de tau.<sup>2,4</sup> En términos conceptuales, este conjunto de alte-

raciones en la bibliografía está descrito como un fenotipo metabólico de la enfermedad de Alzheimer, a veces denominado diabetes tipo 3, no como un diagnóstico nosológico formal, sino como un modelo explicativo que integra hallazgos moleculares, bioquímicos y neuropatológicos asociados con una disfunción en la vía de insulina/IGF en el sistema nervioso central.<sup>1,2,4,5</sup> Este marco resulta atractivo porque es coherente con observaciones clínicas de vulnerabilidad selectiva (más que un deterioro global uniforme) en dominios de atención compleja, codificación-evocación mnésica y funciones ejecutivas, procesos que dependen de redes frontotemporales y frontoparietales con alta demanda metabólica.

La evidencia empírica de la relación entre resistencia a la insulina cerebral y gravedad clínica-cognitiva en enfermedad de Alzheimer sigue siendo heterogénea. Las revisiones recientes señalan que si bien existe un cuerpo creciente de hallazgos compatibles con disfunción insulinérgica central, persisten limitaciones metodológicas (definiciones operacionales, medidas indirectas, variabilidad de muestras y desenlaces) que dificultan establecer conclusiones causales o estimaciones robustas del tamaño del efecto.<sup>5</sup> Esta incertidumbre justifica, por un lado, diseños clínicos con medición neurocognitiva detallada y, por otro, enfoques

analíticos que modelen adecuadamente la variabilidad intrasujeto y el control de datos faltantes, frecuentes en estudios longitudinales con poblaciones mayores.

En paralelo al interés fisiopatológico se ha estudiado la estimulación magnética transcraneal repetitiva como intervención no farmacológica con potencial para modular la excitabilidad cortical y la plasticidad sináptica, con efectos que podrían traducirse en cambios cognitivos medibles.<sup>6</sup> En la enfermedad de Alzheimer y en el deterioro cognitivo leve, los metanálisis y las revisiones sistemáticas han reportado mejoras en medidas globales y en dominios específicos con ciertos parámetros (frecuencia, sitio de estimulación, sesiones, estimulación multisitio y combinación con entrenamiento cognitivo), aunque con variabilidad importante entre protocolos y calidad metodológica desigual entre estudios.<sup>7,8,9</sup> La evidencia sugiere que los protocolos de alta frecuencia aplicados a regiones frontales (por ejemplo, corteza prefrontal dorso-lateral) y estrategias multisitio pueden asociarse con mayores beneficios cognitivos en algunos estudios; sin embargo, la bibliografía también hace hincapié en la necesidad de estandarización, personalización y reportes transparentes de parámetros y desenlaces.<sup>8,9,10</sup>

En guías basadas en la evidencia referentes a la indicación terapéutica de estimulación magnética transcraneal repetitiva, se subraya que la eficacia depende, críticamente, del trastorno objetivo, de la configuración del protocolo y del equilibrio seguridad-beneficio, por lo que extrapolar parámetros sin justificación (por ejemplo, intensidades, frecuencias o patrones no habituales) puede afectar la interpretabilidad y comparabilidad con la bibliografía.<sup>6</sup>

Desde el punto de vista del análisis estadístico, los estudios pre-post y longitudinales en neuropsicología se benefician de enfoques que aprovechen toda la información disponible y

sean robustos ante datos faltantes. Los modelos lineales mixtos permiten modelar la correlación intrasujeto, incluir efectos fijos (tiempo, dominio cognitivo, respuesta clínica) y efectos aleatorios (interceptos por participante), y suelen ser preferibles en comparación con estrategias tradicionales (ANOVA de medidas repetidas) cuando existen mediciones incompletas o cuando se desea flexibilidad en la estructura del modelo.<sup>11,12,13</sup> Además, existe consenso en la necesidad de reportar de forma clara la especificación del modelo, el manejo de supuestos y la justificación de términos (interacciones, covariables), para favorecer la reproducibilidad y la lectura crítica.<sup>12,13</sup>

Con base en lo anterior, esta investigación se enmarca en el modelo de diabetes mellitus 3 como resistencia a la insulina cerebral asociada con vulnerabilidad neurocognitiva. Como intervención de referencia utiliza un protocolo de estimulación magnética transcraneal repetitiva aplicado en un escenario pre-post tratamiento. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: evaluar los cambios pre-post en dominios neurocognitivos y en un marcador clínico afectivo (HAM-D-17).<sup>1,5,6-10,12,13</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal pre-post llevado a cabo para explorar patrones plausibles de cambio neurocognitivo asociados con una intervención de neuromodulación en un modelo de resistencia a la insulina cerebral (diabetes mellitus tipo 3).

Los principales análisis se hicieron mediante modelos lineales mixtos que permiten controlar adecuadamente los datos faltantes bajo el supuesto de datos faltantes al azar.

Además, se incluyó una variable indicadora de estatus de respuesta al tratamiento: pacientes con y sin respuesta. Se definió “respondedor” al participante con cambio pre-post en el puntaje

cognitivo global compuesto que resultó superior a la mediana del cambio observado en la cohorte. Esta variable se utilizó para modelar heterogeneidad interindividual en la trayectoria cognitiva.

### Evaluación cognitiva y afectiva

El desempeño cognitivo se evaluó con el instrumento NEUROPSI Atención y Memoria diseñado para evaluar de manera objetiva las funciones de atención y memoria en personas de 65 a 85 años. Con base en el NEUROPSI se construyeron seis dominios cognitivos compuestos mediante el cálculo de promedios aritméticos por área funcional: orientación, atención, memoria de trabajo, codificación, evocación y funciones ejecutivas.

Los síntomas afectivos se representaron mediante puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17), ampliamente utilizada para cuantificar la gravedad de los síntomas depresivos. Para los análisis se recurrió a la puntuación total y su conversión a percentiles de acuerdo con los criterios clínicos.

### Procedimiento

La intervención se basó en un protocolo clínico de estimulación magnética transcraneal repetitiva utilizado en contextos de deterioro cognitivo y demencia, referido de manera general como protocolo "Alzheimer". Los parámetros descriptivos incluyeron 20 sesiones con una intensidad relativa del 90%, estimulación de alta frecuencia, una duración aproximada de 45 minutos por sesión, bobina tipo mariposa, pulso continuo y forma de onda monofásica.

## RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 200 participantes con evaluación basal completa. La edad media fue de  $68.8 \pm 9.3$  años (límites 46 y 101),

con predominio femenino (75.5%). La evaluación posintervención estuvo disponible para 173 participantes (86.5%), con una pérdida de seguimiento del 13.5% restringida al momento post. El modelo mixto permitió incluir todos los casos disponibles con el supuesto de datos faltantes al azar, con lo que disminuyó el sesgo potencial asociado con el abandono. **Cuadro 1**

En la evaluación basal los puntajes de los dominios cognitivos se situaron, mayoritariamente, en límites normativos (media aproximada cercana a 10 en escala normalizada), aunque con variabilidad interindividual moderada. La puntuación media de la HAM-D-17 fue de  $15.4 \pm 7.8$ , compatible con síntomas depresivos leves a moderados, lo que sugiere coexistencia de vulnerabilidad afectiva y cognitiva en la cohorte.

Las comparaciones pre-post mostraron incrementos significativos en todos los dominios cognitivos. No obstante, la magnitud del cambio no fue homogénea. Los mayores tamaños del efecto se observaron en atención ( $d = 1.47$ ), memoria de trabajo ( $d = 1.28$ ) y funciones ejecutivas ( $d = 1.29$ ), lo que indica cambios de gran magnitud estadística y potencial relevancia clínica.

**Cuadro 1.** Características basales de la cohorte y seguimiento

| Variable                           | Valor      |
|------------------------------------|------------|
| Tamaño muestral, n                 | 200        |
| Edad (años), media (DE)            | 67.1 (8.3) |
| Edad (años), límites               | 47-96      |
| Mujeres, n (%)                     | 151 (75.5) |
| Hombres, n (%)                     | 49 (24.5)  |
| Respondedores, n (%)               | NA (NA)    |
| No respondedores, n (%)            | NA (NA)    |
| HAM-D-17 basal, media (DE)         | 15.0 (7.7) |
| HAM-D-17 basal, rango              | 0.39       |
| Evaluación post disponible, n (%)  | 173 (86.5) |
| Pérdida de seguimiento post, n (%) | 27 (13.5)  |

Nota: los porcentajes se calcularon sobre N total. La pérdida de seguimiento se restringió al momento post.

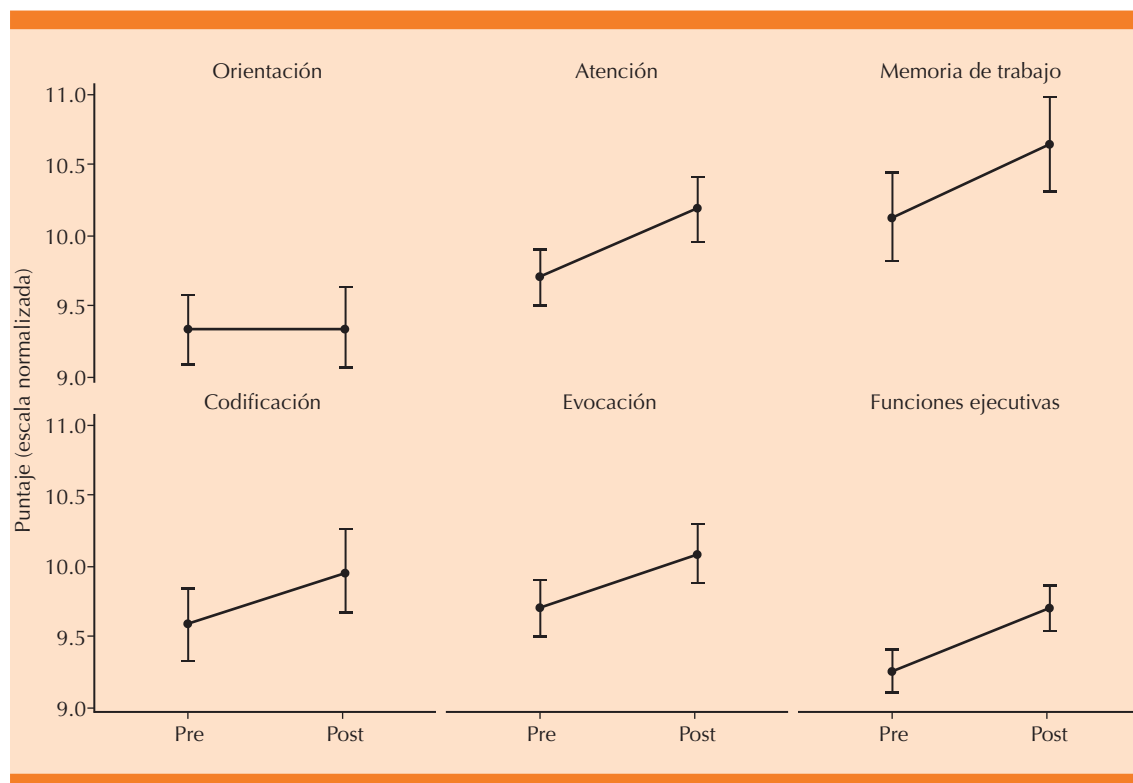
Estos dominios comparten una alta dependencia de redes frontoparietales y circuitos dorsolaterales prefrontales, lo que sugiere un patrón de mejoría coherente con intervenciones dirigidas a circuitos ejecutivos. **Cuadro 2 y Figuras 1 y 2**

En contraste, el dominio de orientación mostró un tamaño del efecto pequeño ( $d = 0.34$ ), aunque estadísticamente significativo. Puesto que la orientación suele preservarse relativamente en fases tempranas de deterioro cognitivo y tiene

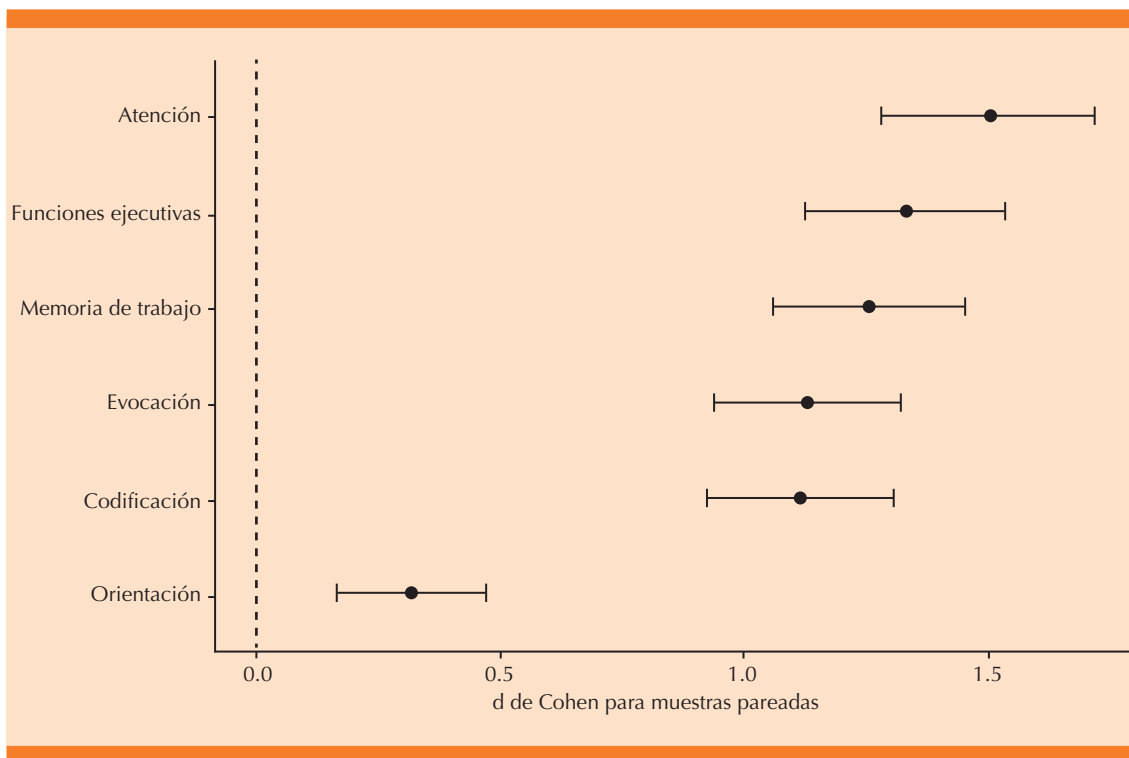
**Cuadro 2.** Comparaciones pre-post por dominio cognitivo (t pareadas) y tamaños de efecto

| Dominio              | n   | Pre (M ± DE) | Post (M ± DE) | Δ (pre-post) | t (gl)      | p      | d    |
|----------------------|-----|--------------|---------------|--------------|-------------|--------|------|
| Orientación          | 173 | 9.26 ± 1.87  | 9.36 ± 1.91   | 0.09         | 4.19 (172)  | < .001 | 0.34 |
| Atención             | 173 | 9.64 ± 1.54  | 10.19 ± 1.60  | 0.55         | 19.75 (172) | < .001 | 1.47 |
| Memoria de trabajo   | 173 | 10.15 ± 2.25 | 10.65 ± 2.28  | 0.49         | 16.52 (172) | < .001 | 1.28 |
| Codificación         | 173 | 9.57 ± 1.92  | 9.96 ± 1.93   | 0.39         | 14.65 (172) | < .001 | 1.11 |
| Evocación            | 173 | 9.72 ± 1.37  | 10.10 ± 1.43  | 0.38         | 14.85 (172) | < .001 | 1.13 |
| Funciones ejecutivas | 173 | 9.22 ± 1.09  | 9.70 ± 1.15   | 0.49         | 17.50 (172) | < .001 | 1.29 |

Nota: se incluyen únicamente pares completos (pre y post) por dominio.  $d = d$  de Cohen para muestras pareadas  $\Delta/(DE\Delta)$ .



**Figura 1.** Cambios pre-post en dominios cognitivos. Medias e intervalos de confianza al 95% de los puntajes normalizados en los dominios cognitivos antes y después de la intervención. Se observan incrementos consistentes en todos los dominios, con mayor magnitud en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas.



**Figura 2.** Tamaños del efecto pre-post por dominio cognitivo. Tamaños del efecto (d de Cohen) correspondientes a las comparaciones pre-post en cada dominio cognitivo. La línea vertical indica ausencia de efecto (d = 0). Los dominios atencionales y ejecutivos mostraron los mayores tamaños del efecto.

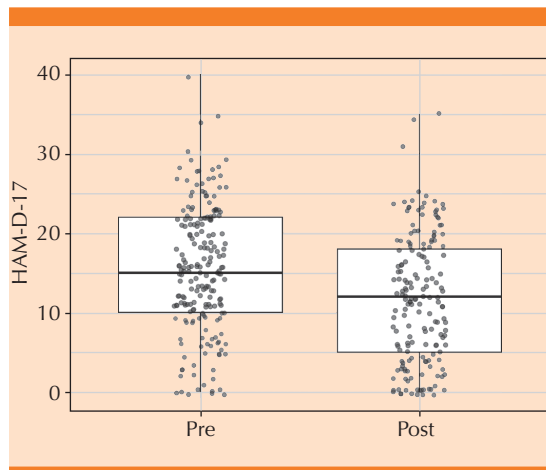
menor variabilidad basal, la menor magnitud de cambio podría reflejar un efecto techo más que ausencia de repercusión terapéutica. **Cuadro 2**

Los síntomas depresivos mostraron una disminución media de 3.96 puntos en la HAM-D-17 (d = -1.31), lo que corresponde a un tamaño del efecto grande. Esta disminución sugiere que la intervención podría repercutir, simultáneamente, en las dimensiones cognitivas y afectivas, lo que es consistente con la superposición neurobiológica entre redes ejecutivas y circuitos reguladores del estado de ánimo. **Figura 3**

Los modelos lineales mixtos confirmaron un efecto principal robusto del tiempo en el desempeño cognitivo global. La ausencia de una

interacción significativa tiempo × dominio indica que si bien las magnitudes varían, el patrón direccional de mejoría fue consistente entre dominios. Esto refuerza la interpretación de un efecto global en la red cognitiva más que un efecto altamente selectivo en un único dominio.

Al incorporar el estatus de respuesta se observó que los respondedores tuvieron puntajes globalmente más altos; sin embargo, la ausencia de interacción significativa tiempo × respuesta sugiere que la magnitud del cambio fue comparable entre grupos. Esto indica que el estatus de respuesta podría estar capturando diferencias basales o trayectorias individuales previas más que una susceptibilidad diferencial al efecto temporal. **Figura 4**

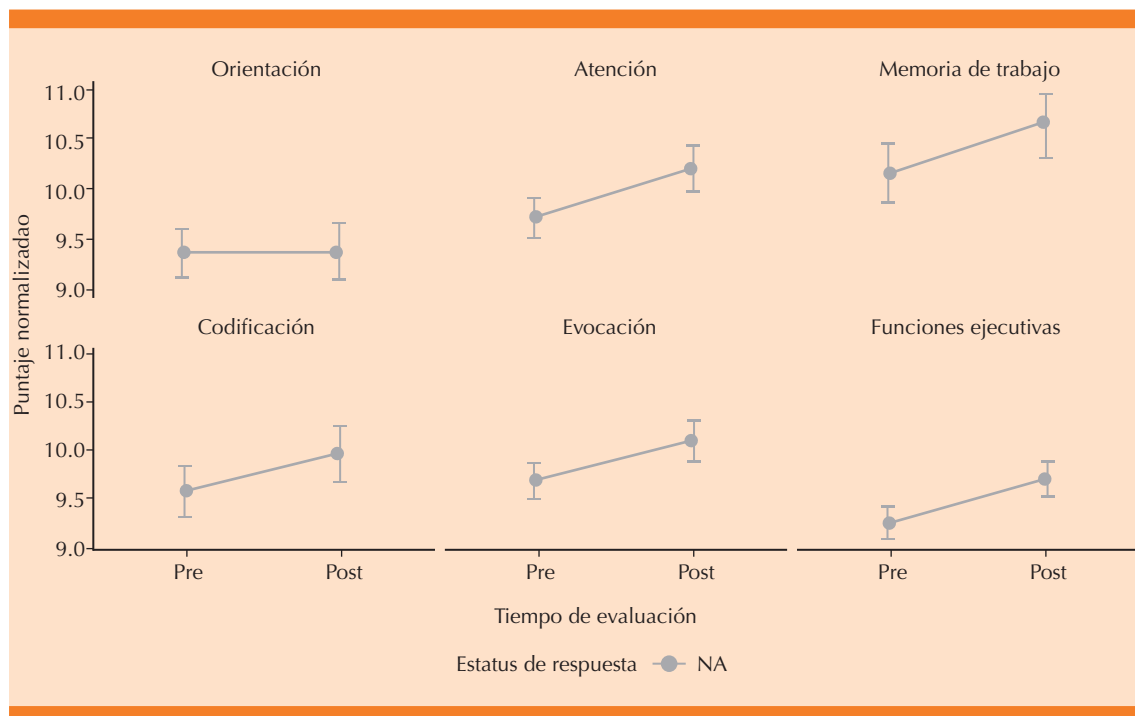


**Figura 3.** Síntomas depresivos (HAM-D-17) pre y posintervención. Distribución de las puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton (17 ítems) en la evaluación basal y posintervención. Se observa una disminución significativa de los síntomas depresivos luego de la intervención.

En conjunto, los resultados sugieren un patrón de mejoría cognitiva global con mayor sensibilidad en dominios ejecutivos y de atención, acompañado de una disminución significativa de los síntomas depresivos. La consistencia del efecto temporal en modelos longitudinales refuerza la estabilidad del hallazgo, incluso ante la pérdida de seguimiento.

### DISCUSIÓN

En los antecedentes se planteó que la resistencia a la insulina cerebral, conceptualizada como diabetes mellitus tipo 3, constituye un marco integrador para comprender la interacción entre alteraciones metabólicas, disfunción sináptica y deterioro cognitivo progresivo. Asimismo, se destacó la vulnerabilidad particular de los circuitos frontales y frontoparietales, así como el interés creciente en la estimulación magnética



**Figura 4.** Cambios cognitivos según el estatus de respuesta. Evolución pre-post de los dominios cognitivos estratificada por estatus de respuesta. Si bien los respondedores tuvieron puntajes globalmente más altos, la magnitud del cambio fue comparable entre respondedores y no respondedores.

transcraneal repetitiva como estrategia potencial para modular esas redes. En este contexto, el estudio exploró patrones factibles de cambio neurocognitivo asociados con una intervención de estimulación magnética transcraneal repetitiva y evaluó la utilidad de modelos longitudinales para capturar esa dinámica.

### **Cambios cognitivos y vulnerabilidad frontal en el modelo diabetes mellitus tipo 3**

Los resultados mostraron mejoras cognitivas significativas luego de la intervención en todos los dominios evaluados, con mayor magnitud en atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Este patrón es consistente con la hipótesis expuesta en los antecedentes, que plantea que las funciones ejecutivas y de atención representan dominios particularmente sensibles en la diabetes mellitus tipo 3 debido a su alta dependencia del metabolismo energético y de la señalización insulinérgica. La evidencia previa ha demostrado que la resistencia a la insulina cerebral se asocia con alteraciones tempranas en la plasticidad sináptica, el transporte de glucosa neuronal y la conectividad funcional de redes frontales, incluso antes de la aparición de un deterioro cognitivo global manifiesto.<sup>14,15,16</sup>

Desde esta perspectiva, la mayor magnitud de cambio observada en dominios ejecutivos y de atención resulta neurobiológicamente factible. Estos dominios tienen un mayor margen de modulación funcional en comparación con funciones más cristalizadas, como la orientación, que suelen preservarse hasta etapas más avanzadas del deterioro cognitivo. La menor magnitud de cambio observada en orientación podría reflejar un efecto de techo o la relativa estabilidad de este dominio en fases tempranas, más que una ausencia de efecto de la intervención.

### **Homogeneidad del efecto y ausencia de interacción tiempo × dominio**

El análisis mediante modelos lineales mixtos no mostró una interacción global significativa entre tiempo y dominio cognitivo, lo que sugiere que el efecto de la intervención fue relativamente homogéneo entre dominios. Este hallazgo es congruente con la bibliografía de estimulación magnética transcraneal repetitiva en deterioro cognitivo y demencia incipiente, donde se han reportado mejoras cognitivas globales con diferencias modestas entre funciones específicas.<sup>17,18,19</sup>

La ausencia de una interacción robusta refuerza la noción de que la estimulación magnética transcraneal repetitiva podría actuar como un modulador de redes distribuidas, más que como una intervención estrictamente focal, particularmente en condiciones caracterizadas por disfunción metabólica cerebral difusa, como la diabetes mellitus tipo 3. Este planteamiento coincide con modelos contemporáneos que conceptualizan los efectos de la neuromodulación como dependientes de la reorganización funcional de redes, más que de la estimulación aislada de regiones específicas.

### **Heterogeneidad interindividual y estatus de respuesta**

Uno de los principales retos en la aplicación clínica de la estimulación magnética transcraneal repetitiva es la marcada heterogeneidad interindividual en la respuesta. En este estudio, el estatus de respondedor mostró un efecto principal significativo en el desempeño cognitivo global, con puntajes consistentemente más altos en los participantes clasificados como respondedores. Sin embargo, no se observó una interacción significativa entre tiempo y estatus

de respuesta, lo que indica que la magnitud del cambio pre-post fue comparable entre respondedores y no respondedores.

Este patrón sugiere que las diferencias entre grupos podrían estar relacionadas con características basales relativamente estables, como la reserva cognitiva o la integridad funcional de las redes cerebrales, más que con una sensibilidad diferencial al efecto de la intervención. Los estudios previos han señalado que las variables estructurales, funcionales y metabólicas influyen de manera significativa en la respuesta a la neuromodulación, lo que contribuye a la variabilidad observada entre individuos.<sup>20,21,22</sup> En el marco de la diabetes mellitus tipo 3 es factible que la gravedad de la resistencia a la insulina cerebral module el desempeño cognitivo basal y el potencial de recuperación funcional.

### Cambios afectivos y su relación con la cognición

Otro hallazgo relevante fue la disminución significativa de los síntomas depresivos luego de la intervención. La depresión es altamente prevalente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, deterioro cognitivo y demencia, y se ha asociado con un mayor riesgo de progresión cognitiva y peor pronóstico funcional. La magnitud del efecto observada en la HAM-D-17 es congruente con la amplia evidencia que respalda la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en el tratamiento de la depresión mayor, incluso en poblaciones con comorbilidad médica.<sup>23-26</sup>

No obstante, en este estudio los puntajes afectivos se modelaron de manera independiente al desempeño cognitivo para evitar asumir una relación causal directa entre la mejoría del estado de ánimo y los cambios cognitivos. Esta aproximación es consistente con modelos que consideran a la depresión y al deterioro cognitivo fenómenos parcialmente solapados, pero no reducibles uno al otro, particularmente en el contexto de alteraciones metabólicas cerebrales.

## CONCLUSIONES

Este estudio exploró los patrones de cambio neurocognitivo asociados con una intervención de estimulación magnética transcraneal repetitiva en un modelo de resistencia a la insulina cerebral (diabetes mellitus tipo 3). Los resultados mostraron mejoras significativas en el desempeño cognitivo global, con mayor magnitud en dominios ejecutivos y de atención, así como una disminución concomitante de los síntomas depresivos.

El análisis mediante modelos lineales mixtos confirmó un efecto robusto del tiempo y evidenció la heterogeneidad interindividual en el desempeño cognitivo, sin interacciones diferenciales marcadas entre dominios. Estos hallazgos respaldan la posibilidad teórica de que intervenciones dirigidas a redes frontales puedan repercutir en dominios vulnerables en el contexto de diabetes mellitus tipo 3 y subrayan la importancia de usar modelos longitudinales adecuados en estudios con pérdida de seguimiento.

## REFERENCIAS

1. De la Monte SM. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2 (6): 1101-1113. <https://doi.org/10.1177/193229680800200619>
2. De la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 7 (1): 45-61. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-7106>
3. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (5): 2687. <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>
4. 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)
5. De Oliveira Andrade LJ, de Oliveira LM, Bittencourt AMV, Lourenço LGCL, 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. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131 (2): 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
7. Liao X, Li G, Wang A, Liu T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 48 (2): 463-472. <https://doi.org/10.3233/JAD-15034>
8. Lin Y, Jiang WJ, Shan PY, Lu M, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2019; 398: 184-91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.038>
9. Xue H, Li Y-x, Xiao Y-s, Fan J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2024; 16: 1383278. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1383278>
10. Menardi A, Dotti L, Rossi S, et al. Transcranial magnetic stimulation treatment in Alzheimer's disease: a meta-analysis of its efficacy as a function of protocol characteristics and degree of personalization. *J Neurol* 2022; 269 (10): 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11236-1>
11. Gueorguieva R, Krystal JH. Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61 (3): 310-317. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.3.310>
12. Meteyard L, Davies RAI. Best practice guidance for linear mixed-effects models in psychological science. *J Mem Lang* 2020; 112: 104092. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2020.104092>
13. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw* 2015; 67 (1): 1-48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
14. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4 (2): 147-52. <https://doi.org/10.2174/156720507780362137>
15. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, 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>
16. 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/nrneuro.2017.185>
17. Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2015; 36 (8): 2348-59. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016>
18. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125(11): 2150-206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
19. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2013; 120 (5): 813-19. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1606-6>
20. López-Alonso V, Cheeran B, Río-Rodríguez D, Fernández-del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul* 2014; 7 (3): 372-80. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>
21. Conde V, Vollmann H, Taubert M, Sehm B, et al. Reversed timing-dependent associative plasticity in the human brain through interhemispheric interactions. *J Neurophysiol* 2013; 109 (9): 2260-71.
22. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, et al. Pre-clinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016; 12 (3): 292-323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
23. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62 (11): 1208-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
24. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011; 168 (4): 35664. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060864>
25. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2013; 43 (11): 2245-54. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>
26. Twisk JWR. Applied longitudinal data analysis for epidemiology. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.

# Complicaciones en pacientes con cetoacidosis y enfermedad renal crónica

## Complications in patients with ketoacidosis and chronic kidney disease.

Noricel Padilla Olea,<sup>1</sup> Nadia Mabel Pérez Vielma,<sup>2</sup> Víctor Ricardo Aguilera Sosa,<sup>2</sup> María Magdalena Valencia Gutiérrez,<sup>3</sup> Eleazar Lara Padilla,<sup>4</sup> César Ochoa Martínez,<sup>5</sup> Modesto Gómez López,<sup>6</sup> Víctor Hugo Córdova Pluma,<sup>7</sup> Ramón Jesús Barrera Cruz,<sup>8</sup> Eduardo Meneses Sierra<sup>9</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar las complicaciones más frecuentes en pacientes con cetoacidosis diabética de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal crónica.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, transversal y analítico efectuado en el Hospital General Regional 1 del IMSS, Ciudad de México, en pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética y antecedente de enfermedad renal crónica, atendidos entre el 1 de marzo del 2015 y el 31 de octubre del 2018. *Criterios de inclusión:* hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 3, 4 y 5 más cetoacidosis diabética. *Criterios de exclusión:* pacientes con enfermedades autoinmunitarias, insuficiencia hepática y embarazadas. Se obtuvieron variables clínicas, bioquímicas, relacionadas con el tratamiento y las complicaciones asentadas en los expedientes. Se efectuó la clasificación de gravedad y tiempo de permanencia en el hospital de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 87 pacientes en quienes la hipoglucemia se documentó en el 20.7%, hipopotasemia en el 29.9% y el 6.9% resultó con edema agudo de pulmón. Se encontró que la enfermedad renal crónica en estadio KDIGO4 es un factor protector para hipopotasemia con RM 0.390 (IC95%: 0.097-0.985).

**CONCLUSIONES:** Los pacientes con enfermedad renal crónica, secundaria a diabetes mellitus tipo 1 o 2 pueden resultar con cetoacidosis diabética, generalmente asociada con el incumplimiento del tratamiento o la coexistencia de infecciones. Al determinar la indicación de tratamiento médico es fundamental disminuir los requerimientos de líquidos y de insulina.

**PALABRAS CLAVE:** Cetoacidosis diabética; complicaciones; estadio de la enfermedad renal crónica; hipoglucemia; hipopotasemia; KDIGO4.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the most frequent complications in patients with diabetic ketoacidosis according to stage of chronic kidney disease.

**MATERIALS AND METHODS:** This retrospective, cross-sectional, analytical study was conducted at IMSS Regional General Hospital 1 in Mexico City. It included patients diagnosed with diabetic ketoacidosis and chronic kidney disease who were treated between March 1, 2015, and October 31, 2018. Inclusion criteria: Men and women over 18 years of age diagnosed with stages 3, 4, or 5 chronic kidney disease and diabetic ketoacidosis. Exclusion criteria included patients with autoimmune diseases, liver failure, and pregnant women. Clinical, biochemical, treatment-related, and complication variables were obtained from the patients' medical records. The degree of severity and length of hospital stay were classified according to ADA criteria.

**RESULTS:** A total of 87 patients were studied. Of these patients, 20.7% had documented hypoglycemia, 29.9% had hypokalemia, and 6.9% had acute pulmonary edema. Having

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Crítica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza IMSS, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Doctorada en investigación en medicina, Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás (CICS-UST), área de posgrado, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Maestra en ciencias de la salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Michoacán, Hospital General de Zona 83, servicio de urgencias, Morelia, Michoacán.

<sup>4</sup> Doctorado en ciencias, Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Ciudad de México.

<sup>5</sup> Médico internista y endocrinólogo, doctorado en ciencias, Center for Clinical Research at Western Medical Center, Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA.

<sup>6</sup> Doctorado en investigación médica, Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, área de Posgrado, Biología Molecular del Proceso Inflamatorio, Ciudad de México.

<sup>7</sup> Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

<sup>8</sup> Médico internista, Universidad Anáhuac-Mayab, Yucatán.

<sup>9</sup> 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

Modesto Gómez López  
moygl@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como:

Padilla-Olea, Pérez-Vielma NM, Aguilera-Sosa VR, Valencia-Gutiérrez MM, Lara-Padilla E, Ochoa-Martínez C, Gómez-López M, Córdova-Pluma VH, Barrera-Cruz RJ, Meneses-Sierra E. Complicaciones en pacientes con cetoacidosis y enfermedad renal crónica. Med Int Méx; 2026; 42: e10994.

chronic kidney disease in KDIGO stage 4 was found to be a protective factor for hypokalemia, with an odds ratio (OR) of 0.390 (95% confidence interval [CI]: 0.097-0.985).

**CONCLUSIONS:** Patients with chronic kidney disease due to type 1 or type 2 diabetes mellitus may develop diabetic ketoacidosis, which is usually associated with noncompliance with treatment or coexisting infections. When determining the need for medical treatment, reducing fluid and insulin requirements is essential.

**KEYWORDS:** Diabetic ketoacidosis, complications, stage of chronic kidney disease, hypoglycemia, hypokalemia, KDIGO4.

## ANTECEDENTES

La cetoacidosis diabética es una descompensación glucémica caracterizada por concentraciones de glucosa mayores de 250 mg/dL, cetonuria +++, acidosis con pH menor de 7.30, bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) menor de 18 mEq/L.<sup>1</sup> De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022 (ENSANUT) en México la prevalencia de diabetes mellitus diagnosticada en individuos mayores de 20 años es del 12.6% y la no diagnosticada de 5.8%; es decir, un total de 18.4%, de los que el 22.8% cuenta con el diagnóstico de enfermedad renal crónica. Esto, sin duda, es un gran desafío para la salud mundial.<sup>2</sup> En el estudio de Ramphul K y colaboradores se identificaron 220,340 pacientes con un diagnóstico primario de cetoacidosis diabética (61.6 casos de cetoacidosis diabética por cada 10,000 ingresos). La incidencia de cetoacidosis diabética por cada 10,000 pacientes hospitalizados fue mayor en los hombres (71.2%) que en las mujeres (54.1%).<sup>3</sup>

Los factores asociados son la omisión de insulina, infecciones subyacentes, infarto de miocardio, consumo de drogas y alcohol y traumatismos.<sup>4</sup> La mortalidad va del 3 al 5%<sup>5</sup> y los síntomas clínicos más frecuentes son: náusea, vómito, dolor abdominal, deshidratación, poliuria, polidipsia y cansancio.<sup>6</sup>

Los criterios diagnósticos de la cetoacidosis diabética son: cetonemia mayor de 3 mmol/L o cetonuria mayor de 2+ en las tiras urinarias; glucosa en sangre superior a 11 mmol/L y concentraciones de bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) menores de 15 mmol/L o pH venoso menor de 7.<sup>6</sup> Las guías internacionales existentes para tratamiento de la cetoacidosis diabética se asientan en tres pilares terapéuticos principales: 1) terapia de reanimación hídrica, 2) infusión de insulina y 3) tratamiento electrolítico.<sup>7</sup> Hasta llegar a los criterios de resolución del pH mayor de 7.3 o anion gap más o menos inferior a 12 mmol/L, bicarbonato más o menos mayor de 15 mmol/L, cetonas en sangre menores de 0.6 mmol, concentraciones de glucosa en sangre inferiores a 200 mg/dL (menos de 11.1 mmol/L).

A pesar de que la enfermedad renal crónica es común en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la cetoacidosis diabética es poco frecuente en este grupo de población porque la pérdida de la función renal se asocia con una disminución de la gluconeogénesis renal y de la eliminación de la insulina. En pacientes con diálisis regular se observa una mejora en la sensibilidad a la insulina y se consigue un mejor control de la glucemia.<sup>8</sup>

El tratamiento de pacientes con cetoacidosis diabética se fundamenta en las recomendaciones

emitidas por la American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS), American Association of Clinical Endocrinology (AACE) y Diabetes Technology Society (DTS, 2024) que se basan en la reposición del déficit de líquidos, administración de insulina y la reposición de potasio.<sup>9</sup> Los protocolos actuales para pacientes con cetoacidosis diabética, estandarizados, no se dirigen a quienes padecen, además, enfermedad renal crónica. El seguimiento a largo plazo ha demostrado que hasta el 70% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 mueren debido a enfermedad renal terminal, enfermedad macrovascular o cetoacidosis diabética.<sup>10</sup>

En el periodo inmediatamente posterior a la diálisis, la cetoacidosis diabética puede pasar inadvertida debido a la disminución de las concentraciones de glucosa y a la corrección de la acidosis y la hiperpotasemia debidas a la diálisis. La acidosis y la hiperpotasemia pueden volver a iniciarse con el tiempo y serán más graves si el paciente no acude a la diálisis.<sup>11</sup> Además, en los pacientes con insuficiencia renal la semivida de la insulina se prolonga; a pesar de todas las precauciones, los pacientes con insuficiencia renal y cetoacidosis diabética siguen teniendo mayor riesgo de complicaciones.

Los Estándares de Atención Médica en Diabetes y Enfermedad Renal 2022 de la American Diabetes Association (ADA): Mejora de los Resultados Globales (KDIGO) 2022 proporcionan recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de pacientes con diabetes, concluyen que quienes padecen enfermedad renal crónica y cetoacidosis diabética tienen mayor riesgo de eventos hipoglucémicos, lo que indica que pueden ser necesarias las disminuciones en las dosis acumuladas de insulina. Hacen hincapié en que hacen falta ensayos prospectivos para evaluar, más a fondo, el tratamiento óptimo para esta afección en pacientes con enfermedad renal

crónica.<sup>12</sup> En pacientes con nefropatía crónica las complicaciones de edema agudo pulmonar, hipocalemia o hipercalemia, con arritmias letales e hipoglucemia, pueden pasar inadvertidas y ser mortales.<sup>10</sup> Por lo tanto, el objetivo del estudio fue: determinar las complicaciones más frecuentes en pacientes con cetoacidosis diabética de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal crónica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, retrospectivo y analítico con reporte de resultados conforme a los señalado en las guías STROBE. El ensayo se llevó a cabo en el Hospital General Regional 1 del IMSS, en la Ciudad de México. Se analizaron los expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias, atendidos entre el 1 de marzo del 2015 y el 31 de octubre del 2018. *Criterios de inclusión:* hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 3, 4 y 5 más cetoacidosis diabética. *Criterios de exclusión:* pacientes con enfermedades autoinmunitarias, insuficiencia hepática y embarazadas.

Posteriormente, se obtuvieron variables clínicas, bioquímicas relacionadas con el tratamiento y las complicaciones asentadas en los expedientes. Se efectuó la clasificación de gravedad y tiempo de permanencia en el hospital de acuerdo con los criterios de la ADA. El protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación CONBIOTETICA 09 CEI 0162017061, con folio de autorización R-2019-3609-042.

### 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 por Galindo RJ y colaboradores (2021) quienes reportaron una prevalencia de cetoacidosis diabética y enfermedad renal crónica del 70.23%.<sup>13</sup>

El requerimiento fue de un tamaño de muestra de 28 pacientes por grupo para un total de 84 para alcanzar un intervalo de confianza al 95%, con una potencia del 80%.

El análisis estadístico se procesó en el programa SPSS versión 23.0. En el análisis univariado las variables cualitativas se expresan en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas, de acuerdo con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se informan en medias y desviación estándar o en medianas y rangos intercuantilares. Para el análisis multivariado, los pacientes se dividieron en tres grupos, de acuerdo con los criterios de la clasificación propuesta por la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 3, 4 y 5 con base en los valores de filtración glomerular de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal crónica. Las variables cuantitativas de distribución normal se compararon con la prueba ANOVA y las correlaciones se procesaron con la prueba de Pearson.

## RESULTADOS

Se incluyeron 87 pacientes: 37 mujeres (42.5%) y 50 hombres (57.5%), con una función renal KDIGO estadio 3 a 5, de acuerdo con los criterios de gravedad de la cetoacidosis diabética fueron 14 (16.1%) leves, 43 (49.4%) moderados y 30 (34.5%) graves. **Cuadro 1**

Los factores precipitantes más relevantes fueron: infección (57.5%) y transgresión medicamentosa (20.7%). Los requerimientos de líquidos fueron de 3,250 a 7,900 mL. El requerimiento de insulina de 42-126 U, con un tiempo de permanencia de 20 (12 a 32) horas. Las complicaciones más frecuentes fueron: hipoglucemia (20.7%) e hipocalcemia (29.9%). La mortalidad fue de 2.3%.

### Cuadro 2

Al dividir a los pacientes por grupo de edad de 20 a 50 y de 51 a 90 años, los valores de glucosa en los mayores de 51 años se ubicaron en 259 a

**Cuadro 1.** Características basales clínicas y bioquímicas de pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica y cetoacidosis diabética del servicio de urgencias

| Variables                                 | Resultados       |
|---|------------------|
| Edad (años), m(RIQ)                       | 52 (39-67)       |
| Hombre, n (%)                             | 50 (57.5%)       |
| TFG (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), m(RIQ) | 22 (7-40)        |
| Creatinina (mg/dL), m (RIQ)               | 2.6 (1.81-6.65)  |
| TSFR                                      | 14 (16.1%)       |
| pH, m(RIQ)                                | 7.27 (7.08-7.30) |
| Bicarbonato (mEq), m(RIQ)                 | 9.8 (4.5-12.7)   |
| Glucosa (mg/dL), m(RIQ)                   | 544 (369-739)    |
| Gravedad, n (%)                           |                  |
| Leve                                      | 14 (16.1%)       |
| Moderada                                  | 43 (49.4%)       |
| Aguda                                     | 34.5%)           |

TFG: tasa de filtrado glomerular; m(RIQ): mediana (rango intercuartilar); TSFR: tratamiento sustitutivo de la función renal.

**Cuadro 2.** Características del cuadro clínico de pacientes con enfermedad renal crónica y cetoacidosis diabética en urgencias

| Variables  | Resultados       |
|--|------------------|
| <b>Factor precipitante, n(%)</b>                               |                  |
| Infección  | 50 (57.5%)       |
| Transgresión medicamentosa                                     | 18 (20.7%)       |
| Transgresión alimenticia                                       | 4 (4.6%)         |
| Desconocido  | 15 (17.2%)       |
| <b>Tratamiento</b>   |                  |
| Requerimiento de líquidos totales ml, m(RIQ)                   | 4750 (3250-7900) |
| Requerimiento de insulina (UI), m(RIQ)                         | 70 (42-126)      |
| Tiempo de resolución de cetoacidosis diabética (horas), m(RIQ) | 20 (12-32)       |
| <b>Complicaciones, n(%)</b>                                    |                  |
| Hipoglucemia   | 18 (20.7%)       |
| Hipopotasemia  | 26 (29.9%)       |
| Edema pulmonar agudo   | 6 (6.9%)         |
| <b>Desenlace, n(%)</b>   |                  |
| Piso   | 70 (80.5%)       |
| UCI  | 15 (17.2%)       |
| Finado   | 2 (2.3%)         |

m(RIQ)= mediana (rango intercuartilar).

1092 mg/dL. La cantidad de líquidos administrados en el tratamiento fue mayor en el grupo de mayores de 51 años, con una mediana de 416 a 27,388 mL. Los requerimientos de insulina también fueron más en el grupo de mayores de 51 años: 27 a 345 unidades. **Cuadro 3**

Al estratificar a los pacientes según su función renal en KDIGO-3, 4 y 5 se encontró que quienes se ubicaron en el estadio 4 fueron de mayor edad (63-79 años), el sexo predominante fue el masculino. Una cantidad relevante de pacientes con KDIGO-5 (66.7%) no tuvieron tratamiento sustitutivo de la función renal. Además, el factor desencadenante más frecuente fue la infección. **Cuadro 4**

Al analizar el tratamiento médico, de acuerdo con el grado de KDIGO, se encontró que se requirió más insulina en los pacientes con estadio KDIGO-4 ( $p = 0.021$ ). El tiempo de permanencia en el hospital fue mayor con el incremento de la gravedad de la lesión renal KDIGO-5 ( $p = 0.001$ ). En pacientes con mejor función renal hubo una tendencia a la hipopotasemia ( $p = 0.077$ ). Las complicaciones fueron similares para hipoglucemia y edema pulmonar agudo. **Cuadro 5**

Al aplicar la regresión logística múltiple se encontró que en la enfermedad renal crónica el estadio KDIGO-IV la hiperpotasemia crónica fue un factor protector durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética, con RM 0.309 (IC95%: 0.097-0.985). El resto de las asociaciones fueron

inespecíficas y no se encontró una relación entre el grado de KDIGO con la hipoglucemia o con el edema agudo pulmonar. **Cuadro 6**

## DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró que la cetoacidosis diabética fue más frecuente en pacientes con KDIGO 4 (49.4%) y mediana de edad de 52 (39 a 67) años. En un estudio de Pino de la Llave A (2024) llevado a cabo en un hospital de segundo nivel en 50 pacientes la incidencia mayor de cetoacidosis diabética fue la moderada (46%), con una edad mayor a 65 años en 32%, con edades mayores a las reportadas en el estudio.<sup>14</sup> En el ensayo de Gangu K y coautores (2022) se analizaron 106.9 millones de pacientes atendidos de 2016 a 2018 en Estados Unidos en quienes compararon las características la cetoacidosis diabética con y sin enfermedad renal crónica. La cetoacidosis diabética-enfermedad renal crónica (3.47%) fue más prevalente en pacientes de 30 a 49 (52.74%) años, porcentaje similar al que se reporta en el estudio que aquí se publica. La prevalencia fue mayor en mujeres (52.4%) diferente a este estudio. La raza con mayor prevalencia fue la caucásica (42.78%).<sup>15</sup> En el estudio de Galindo RJ y su grupo (2021) efectuado en 307 pacientes con cetoacidosis diabética la enfermedad renal crónica se encontró en el 22.1%. La edad media fue de  $54.9 \pm 16.5$  años, similar a este estudio, con más prevalencia en mujeres (66%) distinto a lo aquí encontrado.<sup>16</sup>

**Cuadro 3.** Características bioquímicas, tratamiento médico y tiempo a la resolución por grupo de edad

| Variables, m(RIQ)          | 20-50 años (n=41) | 51-90 años (n=46) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Creatinina (mg/dL)         | 8.13 (6.59-30.47) | 3.94 (1.5-20)     |
| Glucosa (mg/dL)            | 596 (210-1311)    | 612 (259-1092)    |
| Líquidos totales (ml)      | 4983 (180-20823)  | 6753 (416-27388)  |
| Insulina total (UI)        | 97 (19-463)       | 104 (27-345)      |
| Tiempo a la resolución (h) | 35 (6-192)        | 27 (3-87)         |

\* m(RIQ)= mediana y rango intercuartilar.

**Cuadro 4.** Características clínicas, bioquímicas, factor precipitante y desenlace de la población de acuerdo con el estadio de enfermedad renal crónica

| Variables                        | KDIGO 3         | KDIGO 4          | KDIGO 5          |
|----------------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| Edad, m(RIQ)                     | 43 (34.5-53.5)  | 64 (63-67)       | 47 (38-67)       |
| Hombre, n(%)                     | 18 (64.3)       | 14 (60.9)        | 18 (50)          |
| Creatinina, mg/dL, m(RIQ)        | 1.7 (1.53-1.81) | 2.29 (1.91-2.82) | 7.28 (5.7-13.27) |
| Sin tratamiento sustitutivo      | 28 (100)        | 21 (91.3)        | 24 (66.7)        |
| <b>Gravedad n(%)</b>             |                 |                  |                  |
| Leve                             | 3 (10.7)        | 3 (13)           | 8 (22.2)         |
| Moderado                         | 15 (53.6)       | 10 (43.5)        | 18 (50)          |
| Agudo                            | 10 (35.7)       | 10 (43.5)        | 10 (27.8)        |
| <b>Factor precipitante, n(%)</b> |                 |                  |                  |
| Ninguno                          | 6 (21.4)        | 1 (4.3)          | 0 (0)            |
| Infección                        | 10 (35.7)       | 12 (52.2)        | 28 (77.8)        |
| Transgresión de medicamentos     | 9 (32.1)        | 5 (21.7)         | 4 (11.1)         |
| Transgresión alimenticia         | 2 (7.1)         | 4 (17.4)         | 2 (5.6)          |
| <b>Desenlace, n(%)</b>           |                 |                  |                  |
| Piso                             | 19 (67.9)       | 17 (73.9)        | 34 (94.4)        |
| UCI                              | 7 (25)          | 6 (36.1)         | 2 (5.6)          |
| Finado                           | 2 (7.1)         | 0 (0)            | 0 (0)            |

m(RIQ)= mediana (rango intercuartilar).

**Cuadro 5.** Tratamiento médico, complicaciones y tiempo a la resolución según el estadio de enfermedad renal crónica

| Variables                                      | KDIGO 3<br>28 (32.2%) | KDIGO 4<br>23 (26.4%) | KDIGO 5<br>36 (41.4%) | <i>p</i> |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Requerimiento de líquidos totales (mL), m(RIQ) | 4875(4062.5-6500)     | 4300(3850-7900)       | 4400(1600-10125)      | 0.267    |
| Insulina (UI), m(RIQ)                          | 68 (36.75-85.5)       | 98 (46-128)           | 87 (42-159)           | 0.021    |
| Resolución, horas, m(RIQ)                      | 15 (9-19.5)           | 12 (8-128)            | 37 (24-82)            | 0.001    |
| Hipoglucemia, n(%)                             | 3 (10.7)              | 5 (21.7)              | 10 (27.8)             | 0.245    |
| Hipopotasemia, n(%)                            | 11 (39.3)             | 9 (39.1)              | 6 (16.7)              | 0.077    |
| Edema pulmonar agudo, n(%)                     | 1 (3.6)               | 3 (13)                | 2 (5.6)               | 0.380    |

m(RIQ)= mediana (rango intercuartilar); KDIGO= Kidney Disease Improving Global Outcomes.

La cetoacidosis diabética moderada fue más frecuente en estadio KDIGO5 (50%), similar a lo informado por Ponce-García JD y coautores (2024) quienes reportaron que en México son más frecuentes los casos de cetoacidosis diabética aguda (46%), seguida de casos moderados (42%).<sup>17</sup>

El factor precipitante más frecuentes fue un proceso infeccioso (57.5%). De acuerdo con el estudio de Ponce-García JD y colaboradores (2024) las causas desencadenantes más reportadas en pacientes de México fueron: la falta de apego al tratamiento (94%), infección urinaria (22%), infección por COVID-19 (18%), otras

**Cuadro 6.** Regresión logística múltiple de asociación entre las complicaciones en cetoacidosis según el estadio de la función renal crónica

| Variables          | Hipoglucemia         | Edema pulmonar agudo | Hipopotasemia        |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| KDIGO4, RM (IC95%) | 3.20 (0.789, 13.025) | 1.58 (0.137, 18.46)  | 0.309 (0.097, 0.985) |
| KDIGO5, RM (IC95%) | 1.38 (0.405, 4.739)  | 0.392 (0.060, 2.55)  | 0.311 (0.093, 1.046) |
| R2                 | 0.053                | 0.051                | 0.085                |

infecciones (14%) y transgresión dietética (44%), porcentajes algo diferentes a los encontrados en este estudio donde las infecciones fueron la causa más repetida.<sup>17</sup> En el estudio de Evans (2019) se reportó como causa más frecuente el diagnóstico reciente de diabetes tipo 1.<sup>18</sup>

El requerimiento de líquidos no tuvo diferencias significativas en los distintos estadios KDIGO3 y 4. En el ensayo de Pino de la Llave A y su grupo (2024) solo se reportaron los líquidos administrados al ingreso, de 1 a 2 litros.<sup>14</sup> Para la reposición hídrica es indispensable hacer el cálculo de acuerdo con el peso y porcentaje de agua corporal total; esto explicaría porqué es complejo conocer si el cálculo de líquidos administrados es alto.

El tiempo de hospitalización fue de 20 (12 a 32) horas; mayor en pacientes con KDIGO5 de 37 (24 a 82) horas. En el ensayo de Pino de la Llave (2024) el tiempo de permanencia en el hospital fue de 24 a 48 horas, similar al del estudio que aquí se publica, incluso mayor; sin embargo, al compararlo con lo reportado por Gangu K y coautores de 5.36 días, un tiempo de estancia en el hospital mucho mayor.<sup>15</sup> Pero si se compara con lo informado por Galindo RJ y su grupo (2024) el tiempo de atención fue de 7 (4 a 12.5) días de hospitalización.<sup>16</sup>

Las complicaciones fueron: hipoglucemia en 18 (20.7%) pacientes en estadio KDIGO5. En el estudio de Galindo RJ (2021) y colaboradores la hipoglucemia concomitante con enfermedad renal crónica se registró en 30% de los pacientes,

además de otras complicaciones: infartos (10%), sepsis (22%) y trombosis venosa (7%).<sup>16</sup>

La hipopotasemia (29.2%) fue más frecuente en pacientes con KDIGO3. Al estimar la regresión logística múltiple se encontró que el estadio KDIGO4 fue un factor protector en contra de la hipopotasemia con RM de 0.390 (IC95%: 0.097-0.985), lo que explica el 8.5% de su causa; porcentajes similares a los mencionados por Galindo RJ y coautores (2021), quienes reportaron que las concentraciones de potasio fueron mayores en estadios más avanzados de la enfermedad renal crónica; es decir, que resultó en un factor de protección para estos pacientes. Ellos reportaron concentraciones de potasio para enfermedad renal crónica moderada de  $5.3 \pm 1.1$  mmol/L y en enfermedad renal crónica avanzada  $5.6 \pm 1.3$  mmol/L.<sup>13</sup>

El edema agudo de pulmón se registró en 6 pacientes (6.9%), fue más frecuente en los clasificados con KDIGO4. En el estudio realizado por Pino de la Llave (2024) solo se reportó un caso de edema agudo de pulmón en un paciente con cetoacidosis diabética aguda. En otros estudios similares no se observaron complicaciones de edema agudo de pulmón.

La mortalidad reportada en este estudio fue de 2.3% en estadio KDIGO3, similar a la comunicada por Gangu K y su grupo (2022) de 0.83%. En el ensayo de Galindo JR y coautores la mortalidad a 30 días fue del 10% y al año de 18%, esto quizá debido a que la tasa de filtrado glomerular fue menor de 15 mL/min/m<sup>2</sup>.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedad renal crónica, secundaria a diabetes mellitus tipo 1 o 2 pueden resultar con cetoacidosis diabética, generalmente asociada con el incumplimiento del tratamiento o la coexistencia de infecciones. Al determinar la indicación de tratamiento médico es fundamental disminuir los requerimientos de líquidos y de insulina. En este estudio se observó que el tiempo hasta la desaparición de la complicación es mayor en los pacientes en estadio KDIGO 5 comparado con otros estadios. Además, se identificó que la hiperpotasemia coexistente en pacientes con KDIGO 5 constituye un factor protector frente a la aparición de hipopotasemia.

## Agradecimientos

A los directivos del Hospital General Regional 1, IMSS, Ciudad de México.

## REFERENCIAS

1. Healy AM, Faherty M, Khan Z, et al. Diabetic ketoacidosis diagnosis in a hospital setting. *J Osteopath Med* 2023; 123 (10): 499-503. <https://doi.org/10.1515/jom-2023-0019>
2. Escamilla-Nuñez MC, Castro-Porras L, Romero-Martínez M, et al. Detección, diagnóstico previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mexicanos. *Ensanut* 2022. *Salud Publica Mex* 2023; 65 (supl 1): S153-S162. <https://doi.org/10.21149/14726>
3. Ramphul K, Joynauth J. An update on the incidence and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. *Diabetes Care* 2020; 43: e196-7. <https://doi.org/10.2337/dc20-1258>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetic ketoacidosis. <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetic-ketoacidosis.html>
5. Pasquel FJ, Messler J, Booth R, et al. Characteristics of and mortality associated with diabetic ketoacidosis among US patients hospitalized with or without COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e211091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33688962>
6. Shahid W, Khan F, Makda A, et al. Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics and precipitating factors. *Cureus* 2020; 12 (10): e10792. <https://doi.org/10.7759/cureus.10792>
7. Self WH, Evans CS, Jenkins CA. Pragmatic critical care research group. clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical Trials. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (11): e2024596. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24596>
8. Wajeeha S, Faria K, Aamir M, et al. Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics and precipitating factors. *Cureus* 2020; 12 (10): e10792. <https://doi.org/10.7759/cureus.10792>
9. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2024; 1-19. <https://doi.org/10.2337/dci24-0032>
10. Al Sadhan A, ElHassan E, Altheaby A, et al. Diabetic Ketoacidosis in Patients with End-stage kidney disease: A Review. *Oman Med J* 2021; 36 (2): e241. <https://doi.org/10.5001/omj.2021.16>
11. Al Alawi I, Al Salmi I, Al Mawali A, et al. End-stage kidney failure in Oman: an analysis of registry data with an emphasis on congenital and inherited renal diseases. *Int J Nephrol* 2017; 2017: 6403985. <https://doi.org/10.1155/2017/6403985>
12. Boer IA, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45: 3075-3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
13. Galindo RJ, Pasquel FJ, Vellanki P, et al. Biochemical parameters of diabetes ketoacidosis in patients with end-stage kidney disease and preserved renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (7): e2673-e2679. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab126>
14. Pino de la Llave A, Hernández-Ambrosio MY, Reséndiz-Dáttoly C, Terapia hídrica inicial en pacientes con cetoacidosis diabética y enfermedad renal crónica en el servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel. *Revista Sanitaria de Investigación* 2024; 5 (2).
15. Gangu K, Basida SD, Vijayan A, et al. Outcomes of Diabetic Ketoacidosis in Adults With End-Stage Kidney Disease: Retrospective Study Based on a National Database. *Cureus* 2022; 14 (5): e24782. <https://doi.org/10.7759/cureus.24782>
16. Galindo RJ, Pasquel FJ, Fayfman M, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with end-stage renal disease hospitalized with diabetes ketoacidosis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8 (1): e000763. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000763>
17. Ponce-García JD, Guadarrama-Fernández C, Ruiz-Cerecés JL, et al. Factores de riesgo desencadenantes de cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Educ Investig Emer* 2024; 6 (1): 5-8. <https://doi.org/10.24875/reie.22000210>
18. Evans K., Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clinical Medicine* 2019; 19 (5): 396-98. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0284>

# Conceptos básicos del electroencefalograma cuantitativo (qEEG)

## Basic concepts of quantitative electroencephalography (qEEG).

Víctor Huggo Córdova Pluma,<sup>1</sup> Rodolfo Palencia Díaz,<sup>2</sup> Rodolfo de Jesús Palencia Vizcarra,<sup>3</sup> Paulo Ponzanelli Esteve,<sup>4</sup> Víctor Zabaneh Campos,<sup>5</sup> José Enrique Cruz Aranda<sup>6</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La electroencefalografía cuantitativa es una evolución del electrocardiograma convencional que para cuantificar la actividad eléctrica cerebral aplica análisis matemáticos avanzados y bases normativas. Esta técnica transforma señales cerebrales en datos objetivos y reproducibles, en trastornos neuropsiquiátricos mejora la precisión diagnóstica, como en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y evento vascular cerebral.

**OBJETIVO:** Mostrar la evidencia actual referente a los fundamentos, utilidad, proyecciones y limitaciones de la electroencefalografía cuantitativa.

**METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo efectuado con base en una búsqueda simple en la base de datos de PubMed con los términos MeSH: Quantitative electroencephalography (qEEG); Functional neuroimaging; Brain electrical activity.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron 55 artículos que comprenden las referencias bibliográficas de la búsqueda.

**CONCLUSIONES:** La electroencefalografía cuantitativa aporta ventajas frente a métodos tradicionales por su bajo costo, mayor sensibilidad y ausencia de radiación. Tiene limitaciones en cuanto a: variabilidad interindividual, artefactos técnicos, necesidad de interpretación especializada y bases normativas no siempre representativas. Si bien no sustituye la evaluación clínica, representa una posibilidad complementaria poderosa que favorece un enfoque diagnóstico personalizado y predictivo, con gran potencial en neurología, psiquiatría e investigación traslacional.

**PALABRAS CLAVE:** Electroencefalografía; neuroimagen funcional; mapeo cerebral; enfermedades neurodegenerativas.

### Abstract

**BACKGROUND:** Quantitative electroencephalography (qEEG) is an evolution of the conventional electrocardiogram (ECG) that uses advanced mathematical analysis and normative bases to quantify brain electrical activity. This technique converts brain signals into objective, reproducible data, thereby improving the accuracy of diagnoses of neuropsychiatric disorders such as attention deficit hyperactivity disorder, epilepsy, Alzheimer's disease, and stroke.

**OBJECTIVE:** To present the current evidence regarding the fundamentals, usefulness, projections, and limitations of quantitative electroencephalography.

**METHODOLOGY:** A retrospective study based on a simple PubMed database search using the MeSH terms: Quantitative Electroencephalography (qEEG), functional neuroimaging, and brain electrical activity.

**RESULTS:** Fifty-five articles were obtained from the bibliographic references of the search.

<sup>1</sup> Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico internista, Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

<sup>3</sup> Médico internista titular de la Clínica de Neurociencias NBT-Plexus, Guadalajara, Jalisco.

<sup>4</sup> Médico pasante del servicio social, Universidad Anáhuac México, Instituto Anáhuac de Salud Pública.

<sup>5</sup> Médico pasante del servicio social, Universidad Anáhuac México, sede Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

<sup>6</sup> Médico internista y geriatra, profesor de asignatura, Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México.

### ORCID

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

**Recibido:** 30 de enero 2026

**Aceptado:** 5 de febrero 2026

### Correspondencia

Víctor Huggo Córdova Pluma  
vhcordova@huggocordova.org

**Este artículo debe citarse como:** Córdova-Pluma VH, Palencia-Díaz R, Palencia-Vizcarra RJ, Ponzanelli-Esteve P, Zabaneh-Campos V, Cruz-Aranda JE. Conceptos básicos del electroencefalograma cuantitativo (qEEG). Med Int Méx; 2026; 42: e11004.

**CONCLUSIONS:** Quantitative electroencephalography (qEEG) has advantages over traditional methods, including low cost, greater sensitivity, and an absence of radiation. However, it has limitations in terms of interindividual variability, technical artifacts, the need for specialized interpretation, and normative bases that are not always representative. While it does not replace clinical evaluation, qEEG is a powerful complementary option that favors a personalized, predictive diagnostic approach with great potential in neurology, psychiatry, and translational research.

**KEYWORDS:** Electroencephalography; Functional neuroimaging; Brain mapping; Neurodegenerative diseases.

## ANTECEDENTES

La electroencefalografía ha evolucionado de manera muy significativa hasta consolidarse en un método de alto potencial de aplicación clínica que facilita el análisis de datos cuantitativos. El primer registro de un electroencefalograma lo hizo el psiquiatra alemán Hans Berger (1929) quien estableció las bases de la electrofisiología cerebral. Si bien su trabajo estaba limitado al análisis temporal, inspiró posteriormente la incorporación del análisis de frecuencias para una mejor comprensión e interpretación de las señales cerebrales.

En el decenio de 1970, la tecnología de la computación permitió la capacidad para analizar, almacenar datos y transformar el electroencefalograma análogo en digital. Diez años después surgió el electroencefalograma cuantitativo, gracias al trabajo del neurocientífico E Roy John, quien destacó en el desarrollo de la neurometría y análisis estadístico comparativo utilizando bases de datos normativas; con ello logró un enfoque objetivo y reproducible. En el decenio de 1990 surgió la necesidad de establecer estándares formales para facilitar el análisis espectral y mejorar la reproducibilidad de los electroen-

cefalogramas. En 1997 Marc Nuwer definió el electroencefalograma digital, que facilitó una mejor selección de características significativas e interpretaciones con mayor precisión y el control de la sensibilidad de los parámetros. Este mismo investigador propuso el concepto de electroencefalograma cuantitativo, consistente en el registro de señales digitales del electroencefalograma que se procesan, transforman y analizan mediante algoritmos matemáticos complejos.<sup>1</sup>

En el siglo XXI los avances han destacado en el análisis espectral, donde se analizan las frecuencias cerebrales delta, teta, alfa y beta; se introducen métricas de conectividad y el uso de LORETA para mapear las zonas corticales con mayor actividad eléctrica por medio del electroencefalograma.

La electroencefalografía cuantitativa propone nuevos panoramas para el diagnóstico y tamizaje de diversas afecciones neuropsiquiátricas: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, evento vascular cerebral, epilepsia, entre otras. El análisis cuantitativo de la actividad cerebral en pacientes que están efectuando una tarea específica, combinada con estudios de imagen

como la imagen de resonancia magnética muestra áreas cerebrales específicas, en donde pueden evidenciarse características de cada enfermedad estudiada.<sup>2</sup>

### Fundamentos del electroencefalograma cuantitativo

La naturaleza cuantitativa (q) del electroencefalograma cuantitativo representa una técnica avanzada que utiliza el procesamiento matemático computacional para el análisis de las señales del electroencefalograma convencional, lo que permite una evaluación objetiva y cuantitativa de la actividad eléctrica cerebral. El electroencefalograma cuantitativo utiliza algoritmos para extraer parámetros específicos: potencia espectral, concordancia, comodulación, coherencia, asimetría, razón, relaciones entre bandas de frecuencia (teta-beta, teta-alfa), índice de reactividad, fase y amplitud.

### ¿Por qué electroencefalograma cuantitativo y no electroencefalograma convencional?

El electroencefalograma cuantitativo, aparte de proporcionar evidencia y registro de las ondas cerebrales, utiliza sistemas matemáticos para el análisis de los datos obtenidos. Esto resulta en una mejora en la precisión diagnóstica, al transformar patrones visuales subjetivos en valores numéricos lo que, a su vez, disminuye la variabilidad entre observadores. Las mediciones y análisis son objetivos y, al contar con una base de datos comparativa, el estudio adquiere mayor sensibilidad. El electroencefalograma cuantitativo es capaz de identificar patrones de conectividad, microestados y anomalías subclínicas, con ello complementa métodos subjetivos utilizados en: depresión, ansiedad, epilepsia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Alzheimer y evento vascular cerebral. Además, hace posible la visualización de lesiones cerebrales traumáticas leves y neurodegeneración temprana. Permite el monitoreo

continuo de la dinámica cerebral durante la ejecución de tareas cognitivas y en pacientes en unidades de cuidados intensivos.

El electroencefalograma cuantitativo facilita la administración de fármacos con predicción de respuesta terapéutica, manifestada en cambios en la potencia beta o teta luego de la administración de estimulantes. Además, utiliza la neuroretroalimentación para corregir desviaciones en los patrones cerebrales y, mediante el aprendizaje automático, permite clasificar subtipos neuropsiquiátricos de diversas afecciones, lo que conduce a una medicina sumamente personalizada. En comparación con los estudios de imagen, su costo es más económico, con mayor espectro en el análisis de los resultados para la identificación, estadificación y propuesta terapéutica en padecimientos neuropsiquiátricos. Además, facilita los estudios de plasticidad cerebral, conectividad neuronal y diferencias asociadas con edad o sexo.<sup>3,4,5</sup>

### Desarrollo

La base fundamental del electroencefalograma es el análisis de datos a través de la recolección de transmisiones eléctricas cerebrales captadas por electrodos transcraneales situados en ubicaciones estandarizadas. La descomposición espectral de la señal cerebral se lleva a cabo mediante diversos algoritmos en donde destaca la transformada rápida de Fourier. Este algoritmo descompone datos en forma de ondas y los transfiere a frecuencia y amplitud y los utiliza para analizar espectros de señales cerebrales y generar paneles del electroencefalograma. La transformación de ondas en frecuencia, medida en Hz, es el origen de las bandas.

La transformada Wavelet es otro algoritmo que captura cambios en frecuencia rápida y analiza señales en múltiples escalas de tiempo; se utiliza, sobre todo, para el análisis de electroencefalograma dinámico. Finalmente, la transformada

de Hilbert examina la relación entre tiempo y frecuencia y complementa el análisis basado en ondas y genera una representación analítica de frecuencia y fase de ondas cerebrales.<sup>6,7</sup>

### Bandas de frecuencia

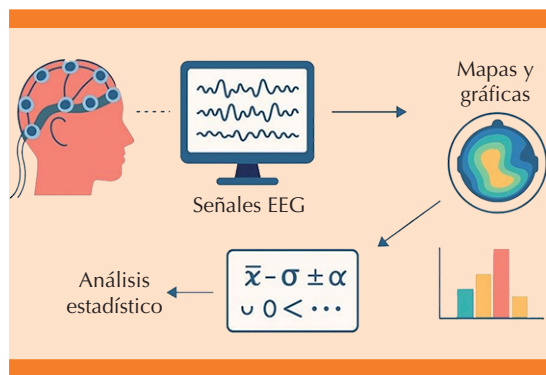
Las ondas delta ( $\delta$ ) varían entre 0.5 a 4 Hz, aunque algunos autores proponen rangos de 1 a 3 o 1 a 4.<sup>8,9</sup> Predominan durante la fase de sueño profundo y se vinculan con la hipoactividad cortical, como la observada en el tejido isquémico.<sup>10,11</sup> Diversos estudios han reportado un incremento en la actividad de ondas delta en situaciones de delirio y dislexia fonológica.<sup>2,7</sup> En pacientes en estados de coma se ha documentado una correlación negativa entre la potencia de las bandas delta y el puntaje en la Escala de Recuperación de Coma.<sup>12</sup> Por el contrario, una disminución en las ondas delta se ha asociado con fibromialgia.<sup>9</sup>

Las ondas teta ( $\theta$ ) poseen un rango de 4 a 8 Hz.<sup>8,13,14,15</sup> Se distinguen por predominar en estados de agitación emocional, en el proceso creativo, en la actividad imaginativa y durante el descanso posterior al ejercicio físico.<sup>10</sup> En el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, estas ondas muestran una disminución. Se han observado con niveles elevados en delirio<sup>7</sup> en el lóbulo frontal izquierdo de pacientes con deficiencias en la codificación de la memoria;<sup>16</sup> su existencia podría indicar cambios incipientes en la enfermedad de Alzheimer.

Respecto a las alteraciones en el tiempo relativo de la frecuencia, se ha detectado un incremento significativo en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las ondas alfa ( $\alpha$ ) van de 8 a 13 Hz.<sup>9,14</sup> Su generación se asocia con estados de reposo, relajación y meditación, así como en estados de desvelo.<sup>10,17,18</sup> En el delirio se ha observado una disminución de estas ondas, sobre todo en las regiones occipitales y parietales<sup>17</sup> y en el síndrome de enclaustramiento.<sup>12</sup> En el trastorno por

déficit de atención e hiperactividad se observa un incremento en las ondas alfa, específicamente en el subgrupo caracterizado por este aumento, que puede coexistir con depresión y desregulación emocional.<sup>8</sup> Una alta frecuencia de estas ondas se correlaciona con dificultades para la concentración<sup>19</sup> y puede coexistir en pacientes con migraña.<sup>13</sup> Además, existe una correlación positiva entre las ondas alfa y la puntuación en la Escala de Recuperación de Coma.<sup>12</sup> Las ondas beta ( $\beta$ ) tienen una variación entre 13 a 25 Hz (12) o 13 a 30 Hz.<sup>6,17,20</sup> La producción de estas ondas ocurre cuando el paciente se enfoca en una tarea y se correlacionan con una actividad neuronal elevada en donde destaca el pensamiento crítico y lógico.<sup>18,21</sup> Estas ondas denotan un estado de activación en la red neuronal y pueden considerarse un indicador del nivel de excitación cortical.<sup>22</sup> En pacientes con delirio, síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, depresión y habilidades cognitivas disminuidas se ha observado una reducción en la medición de estas ondas.<sup>7,23,24,25</sup> En pacientes con trastornos de memoria, como la falla en la codificación, estas ondas se encuentran significativamente disminuidas en diversas regiones cerebrales en comparación con individuos sanos.<sup>26</sup> En pacientes con fibromialgia,<sup>9</sup> con mayor excitación nerviosa, estrés o ansiedad se ha reportado un incremento en la actividad en estas ondas.<sup>18</sup> En pacientes con trastorno depresivo mayor, niveles elevados de ondas  $\beta$  éstas se han vinculado con un funcionamiento ejecutivo deteriorado.<sup>17,27</sup>

Las ondas gamma ( $\gamma$ ) tienen frecuencias superiores a 25 o 30 Hz.<sup>8,28</sup> Se asocian con la actividad cognitiva y constituyen la onda predominante durante la fase REM del sueño.<sup>10</sup> Las ondas  $\gamma$  desempeñan un papel decisivo en el aprendizaje de actividades motoras: percepción de acoplamiento, que se refiere a la capacidad de coordinar la percepción del paciente con la acción ejecutada en función de dicha percepción, en el contexto de la interacción con el entorno.<sup>28</sup> **Figura 1**



**Figura 1.** Representación virtual del proceso de información cuantitativa, en donde las “señales del encefalograma” se interpretan como las bandas de frecuencia.

Diagrama 1. Diagrama conceptual de electroencefalografía cuantitativa. Elaboración propia con apoyo de inteligencia artificial (ChatGPT/DALL-E, OpenAI, 2025).

Una vez obtenidas las bandas de frecuencia su información se procesa para tener una representación de datos avanzada.

### Modelos de análisis cuantitativo

El electroencefalograma de amplitud integrada es un método cuantitativo que representa el tiempo en el eje de las x y la amplitud logarítmica en el eje de las y.<sup>29</sup> Este método evalúa la variabilidad de las amplitudes máximas y mínimas durante lapsos de 1 a 2 segundos, con un filtrado de 2 a 20 Hz para cada hemisferio.<sup>30</sup> Este encefalograma muestra un trazo en tiempo comprimido que permite la visualización de la actividad electroencefalográfica.<sup>31</sup> Se indica para la detección de convulsiones,<sup>32</sup> vasoespasmos, evaluación de la profundidad de sedación y como método pronóstico postparo cardiaco,<sup>33</sup> además de ser útil para el seguimiento de pacientes en unidades de cuidados intensivos y neonatales.<sup>29</sup>

El espectrograma de asimetría muestra el tiempo y la frecuencia en los mismos ejes que la amplitud integrada. Su función principal es comparar los canales de los hemisferios cerebrales izquier-

do y derecho en distintas frecuencias.<sup>30,32</sup> Se emplea, fundamentalmente, para la detección de disfunciones cerebrales lateralizadas, para convulsiones focales o alteraciones en la perfusión cerebral.<sup>29,30</sup> En pacientes pediátricos, este instrumento es útil para comprender la repercusión de un evento vascular cerebral en la actividad eléctrica cerebral y las diferencias entre regiones afectadas y no afectadas.<sup>34</sup> A partir de esta diferenciación hemisférica es posible calcular el Índice de Simetría Cerebral, que resulta de gran utilidad para descartar o confirmar cambios corticales relacionados con lesiones cerebrales focales.<sup>11</sup>

Otra técnica avanzada de procesamiento de información es la matriz espectral comprimida que, utilizando la transformada rápida de Fourier, representa en colores la amplitud<sup>2</sup>/Hz en tiempo comprimido. Esta técnica se aplica, clínicamente, en el monitoreo del estado de coma.<sup>31,35</sup> Para evaluar la conectividad funcional en los pacientes, se emplea el análisis de coherencia, que utiliza la asimilación de datos para verificar que las ondas cerebrales durante la ejecución de una tarea sean las esperadas.<sup>28</sup> El análisis del espectro de potencia cuantifica el poder de cada banda de frecuencia, que es directamente proporcional a la amplitud de onda y al voltaje. Evalúa cambios significativos en variables de interés mediante la asimilación de datos.<sup>11,22,36</sup>

El mapeo de la actividad eléctrica cerebral constituye un método complementario que aporta información topográfica de la actividad eléctrica encefálica. Este método busca ampliar la utilidad clínica del electroencefalograma, de los datos de potenciales evocados al permitir la identificación de patrones en diversas enfermedades que resultan casi imperceptibles en un electroencefalograma convencional.<sup>37</sup> Genera un mapa con la distribución espacial de la potencia dentro de bandas de frecuencia específicas y de la amplitud de potenciales evocados; para ello emplea una escala de colores para indicar los niveles de

intensidad. Ofrece una perspectiva global de la actividad eléctrica cerebral y encuentra patrones asociados con la enfermedad de Alzheimer y la demencia multiinfarto.<sup>38,39</sup>

Enseguida de la integración de bandas de frecuencia y el análisis de la información, los datos pueden ser objeto de análisis estadístico. La selección del modelo matemático-estadístico apropiado dependerá de los objetivos de estudio específico en cada paciente

La asimilación de datos constituye un modelo predictivo que utiliza información previa y nuevas observaciones para obtener una representación precisa de un fenómeno de interés y su evolución temporal. Este modelo se ha aplicado en diversas disciplinas: geociencias, meteorología, oceanografía, geomecánica y agricultura, entre otras.<sup>28</sup> El reconocimiento de patrones estadísticos es un modelo automatizado que analiza datos, identifica patrones y los clasifica mediante ecuaciones estadísticas. En el ámbito del electroencefalograma cuantitativo, su función principal es diferenciar subtipos de demencias.<sup>35,38</sup> Otro modelo es la inferencia bayesiana, que se utiliza para comprender relaciones complejas a lo largo del tiempo, proporciona un marco probabilístico para la estimación. En el electroencefalograma cuantitativo este enfoque permite al investigador estimar la probabilidad de distribución de las respuestas neuronales, lo que deriva en la obtención de resultados más precisos.<sup>40</sup>

El *log-spectra* emplea el logaritmo del espectro de potencia del electroencefalograma cuantitativo y con ello facilita la visualización nítida de las frecuencias bajas y altas. Esto es de gran utilidad para acentuar patrones de actividad cerebral a través de diversas frecuencias, permitir la detección de cambios sutiles que, de otro modo, podrían pasar inadvertidos.<sup>41</sup> En el ámbito del electroencefalograma cuantitativo capacita al investigador para discernir ritmos predominan-

tes, examinar estados cerebrales y evaluar los efectos farmacológicos de la actividad cerebral.<sup>22</sup>

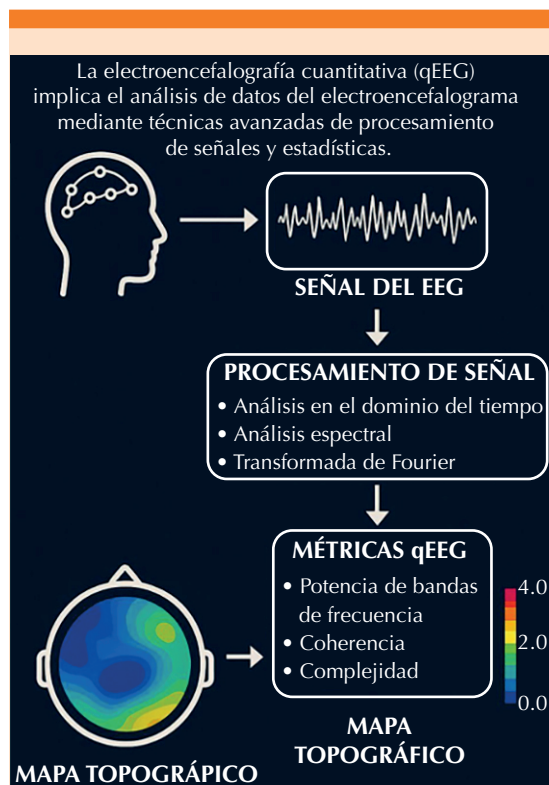
La matriz espectral cruzada es un método que facilita la comprensión de la interconexión y comunicación entre diversas regiones cerebrales. Permite la elaboración de mapas basados en la conectividad funcional, lo que hace posible la visualización de la variación conjunta de diferentes áreas cerebrales en frecuencias específicas.<sup>17,42</sup>

La geometría espectral transforma el espectro de potencia del electroencefalograma cuantitativo en una figura matemática de alta dimensión, agrupa patrones de actividad cerebral similares en configuraciones análogas y en espacios contiguos. Esto permite la identificación de distintos estados cerebrales, la detección de anomalías y un estudio general de las dinámicas de la actividad cerebral.<sup>41,43</sup> **Figura 2**

### Aplicaciones clínicas y ventajas del electroencefalograma cuantitativo

El electroencefalograma cuantitativo ha transformado la comprensión encefálica al ofrecer nuevas posibilidades para superar limitaciones informativas. Mediante el mapeo de la actividad eléctrica cerebral se logra una neuroanatomía funcional que permite al clínico adquirir más datos que la resonancia magnética más avanzada, sin exponer al paciente a radiación. Sus usos son extensos.

Su aplicación sobresale en la evaluación, diagnóstico y tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, incluidos los originados por abuso de sustancias, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión y esquizofrenia.<sup>8,37,44</sup> En casos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad permite la comprensión de la neurofisiología, la categorización en subgrupos y la personalización de tratamientos. La relación teta-beta y el acoplamiento fase teta-amplitud gamma se



**Figura 2.** Diagrama conceptual de electroencefalografía cuantitativa.

Elaboración propia con apoyo de inteligencia artificial (ChatGPT/DALL-E, OpenAI, 2025).

expresan como biomarcadores de utilidad.<sup>45</sup> La neuroretroalimentación del electroencefalograma cuantitativo, fundamentado en puntuaciones Z, ha evidenciado una mejoría en funciones ejecutivas, comportamiento y atención, en contraste con tratamientos con metilfenidato.<sup>5</sup> El trastorno de ansiedad generalizada se ha asociado con bajas amplitudes de onda del ritmo sensoriomotor y altas amplitudes de onda beta 2, lo que puede relacionarse con un patrón de mayor actividad alfa frontal derecha. Permite establecer un diagnóstico preliminar de disfunción y vigilar los cambios derivados del tratamiento.<sup>10,37</sup>

En pacientes epilépticos no solo puede alcanzarse un diagnóstico rápido, sino que también

contribuye a una identificación más precisa de los distintos subtipos.<sup>20,46</sup> Además, permite evaluar la respuesta al tratamiento antiepiléptico y funciona como método de tamizaje para identificar picos o crisis convulsivas en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos.<sup>1,31,47</sup>

En pacientes con un evento vascular cerebral se utiliza para evaluar los síntomas, identificar alteraciones sutiles en la arquitectura neurológica, detectar áreas de isquemia,<sup>29,36,43</sup> predecir zonas de vasoespasmos e isquemia cerebral subsiguiente a una hemorragia subaracnoidea y para establecer un pronóstico en evento vascular cerebral subagudo.<sup>11,37</sup> Además, contribuye a una mejor comprensión y seguimiento del evento vascular cerebral en la población pediátrica.<sup>34</sup> Se ha observado que una densidad espectral de potencia reducida, en un electroencefalograma cuantitativo temprano, se correlaciona con un riesgo incrementado de convulsiones futuras y una lesión cerebral más grave, visualizada mediante resonancia magnética, en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica.<sup>29</sup>

En pacientes con alto riesgo de evento vascular cerebral isquémico, hemorragia intracraneal subaguda, vasoespasmos e hipertensión intracraneal aguda se recomienda efectuar el monitoreo en la unidad de cuidados intensivos. Puede proporcionar información más rápida que el electroencefalograma convencional y tiene la capacidad de detectar, tempranamente, la herniación cerebral.<sup>30,48</sup>

En el ámbito de las demencias, el electroencefalograma cuantitativo se utiliza para valorar la gravedad de la afección, establecer un diagnóstico preciso y hacer posible un análisis diferencial entre la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad por cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal y la demencia vascular.<sup>1, 5, 20,38</sup> En la enfermedad de Alzheimer es posible identificar casos con dete-

rioro cognitivo leve, lo que sirve de biomarcador y factor pronóstico en esos pacientes.<sup>20</sup> Numerosos estudios prospectivos han demostrado el potencial del electroencefalograma cuantitativo para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la consistencia del electroencefalograma cuantitativo en la detección de cambios neuropatológicos específicos en la tomografía por emisión de positrones con tomografía computada y del LCR debe evaluarse en pacientes con enfermedad de Alzheimer preclínicos y clínicos para obtener mediciones de electroencefalograma cuantitativo fiables y robustas que permitan evaluar la demencia a nivel individual. Además, el electroencefalograma cuantitativo se utiliza como biomarcador del estado cognitivo en individuos con angiopatía amiloide cerebral.<sup>20</sup> En el contexto del traumatismo craneoencefálico, este método puede emplearse para la detección y seguimiento de pacientes<sup>47</sup> debido a su superioridad respecto de la Escala de Coma de Glasgow.<sup>18</sup> Facilita la diferenciación entre traumatismos agudos y moderados. La retroalimentación neuronal ha evidenciado su eficacia en la mejora de funciones cognitivas, conducta y disfunción física.<sup>5</sup>

### Ventajas

Entre las ventajas de esta herramienta está la eliminación de la variabilidad en las interpretaciones de los evaluadores porque aplica sistemas matemáticos cuantitativos.<sup>35,49</sup> La información analizada por el electroencefalograma cuantitativo se compara con bases de datos normativas de pacientes sanos de la misma edad, lo que ofrece un punto de referencia objetivo para la detección de anomalías. Mide la actividad eléctrica cerebral en milisegundos, capacidad no disponible en una resonancia magnética.<sup>50</sup> Además, no solo posee una alta sensibilidad para identificar patrones sutiles de disfunción cerebral, incluso antes de la manifestación de la enfermedad, sino que también constituye un método de menor costo que los estudios de imagen, con mayor

accesibilidad y tolerancia.<sup>35,50,51</sup> Permite evidenciar la interacción de las conexiones funcionales al conformar un conectoma del paciente y, por último, introduce una perspectiva innovadora en el ámbito de la psiquiatría, donde se ha venido demostrando la utilidad de los biomarcadores.<sup>52</sup>

### Figura 3

#### Limitaciones de la electroencefalografía cuantitativa

A pesar de los múltiples beneficios que ofrece como posibilidad de evaluación funcional cerebral, el electroencefalograma cuantitativo no está exento de limitaciones. Para evitar errores diagnósticos, sobreinterpretaciones y un uso clínico inadecuado es decisivo reconocer y comprender estos aspectos.

- **Variabilidad y estandarización**
  - El electroencefalograma cuantitativo, si bien busca la objetividad, tiene variabilidad intersujeto, que se ve afectada por la edad, el sexo, la anatomía cerebral y el estado de alerta. La calidad de la adquisición del electroencefalograma es crítica porque ante artefactos o una inadecuada colocación de los electrodos pueden distorsionarse los datos. Aún persisten discrepancias en los equipos, los programas de cómputo y las bases de datos normativas entre los distintos centros, lo que influye en la reproducibilidad de los resultados.
- **Interpretación e inferencias clínicas**
  - El análisis del electroencefalograma cuantitativo requiere conocimientos profundos en neurofisiología y estadística avanzada, por ello solo deben hacerlo profesionales capacitados. Existe riesgo de sobreinterpretar

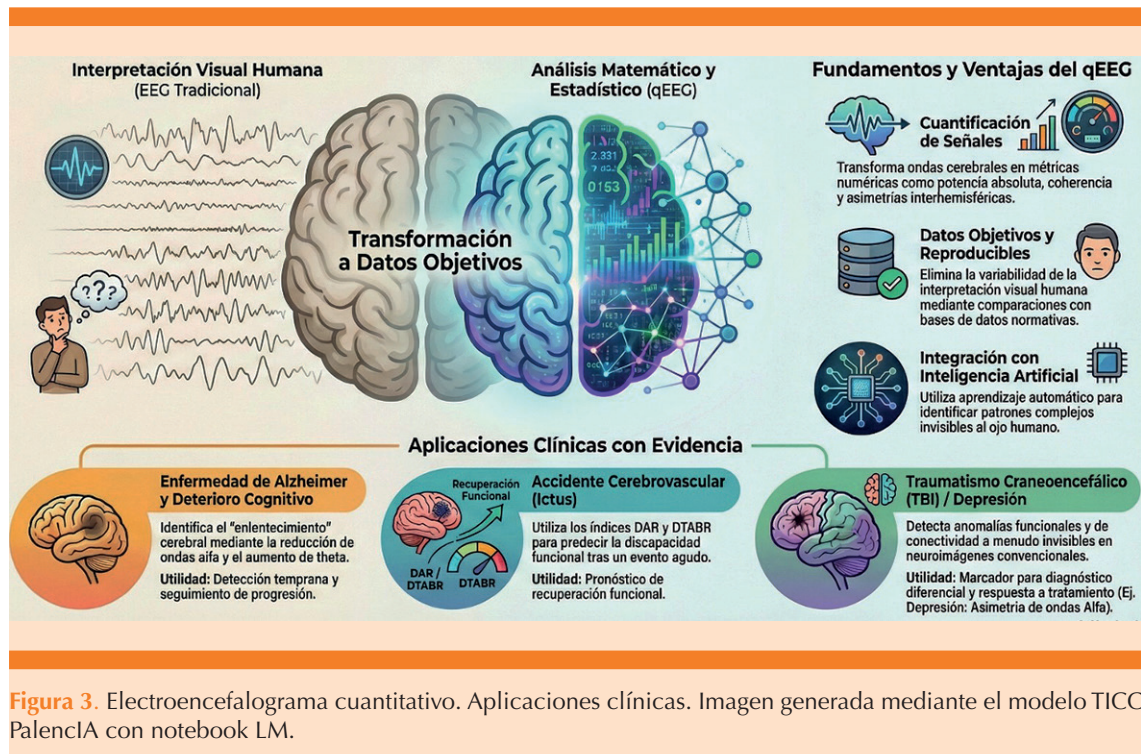


Figura 3. Electroencefalograma cuantitativo. Aplicaciones clínicas. Imagen generada mediante el modelo TICC Palencia con notebook LM.

desviaciones sutiles, carentes de correlación clínica, lo que podría conducir a diagnósticos erróneos. Además, el electroencefalograma cuantitativo carece de especificidad diagnóstica absoluta, identifica disfunciones cerebrales sin discriminar siempre entre afecciones con patrones similares.

- **Limitaciones técnicas y de base de datos**

- El electroencefalograma es sumamente sensible a los artefactos, lo que exige técnicas avanzadas de corrección. Las bases de datos normativas pueden no ser completamente representativas de poblaciones diversas, sobre todo en regiones con acceso limitado a tecnología o con características étnicas poco documentadas.

- **Correlación clínico-patológica limitada**

- El electroencefalograma cuantitativo no sustituye la evaluación clínica integral; es un método complementario que debe integrarse con la anamnesis, exploración física y otros estudios diagnósticos. Si bien detecta patrones de activación cerebral anómala, no revela por sí mismo la causa subyacente ni permite establecer diagnósticos concluyentes de forma aislada.

- **Costo y accesibilidad**

- Si bien es relativamente económico en comparación con otros estudios de neuroimagen, la implementación del electroencefalograma cuantitativo puede verse limitada por el

costo del programa especializado, licencias, la capacitación técnica y la disponibilidad de bases normativas actualizadas, especialmente en centros públicos o regiones con recursos limitados.

## CONCLUSIONES

El electroencefalograma cuantitativo es un método vanguardista que integra los aspectos clínicos del paciente con análisis avanzados derivados de las ciencias de la computación; utiliza una base de datos normativa, globalmente estandarizada y técnicas de aprendizaje automático. Facilita una sólida convergencia entre diversas especialidades médicas: neurología, neurocirugía, psiquiatría, pediatría, geriatría y campos de la psicología.

El hecho de que sea una técnica no invasiva, que no expone al paciente a radiación, lo hace más seguro y atractivo. Sus resultados objetivos, fundamentados en ciencias matemáticas, eliminan el sesgo del evaluador, características que se traducen en una mayor sensibilidad y fiabilidad del estudio. Durante muchas décadas, el médico psiquiatra dependió de escalas de valoración y cuestionarios, estudios de imagen y, en algunas situaciones, en el electroencefalograma convencional. En la actualidad los diagnósticos no solo pueden ser más precisos sino con mayor eficacia, con diagnósticos diferenciales que permiten la clasificación en subtipos de enfermedades: depresión, ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Así, los tratamientos pueden individualizarse para cada paciente, con una representación visual directa de su actividad cerebral en formato de mapa.

Esta tecnología está destinada a transformar la medicina tal como hoy se conoce, similar a como sucedió con Leeuwenhoek con el microscopio. Abre un nuevo paradigma de investigación en

el que, a partir de la representación visual de la actividad eléctrica cerebral, el especialista podrá establecer correlaciones con prácticamente cualquier enfermedad, lo que eventualmente conducirá al desarrollo de bases de datos de patrones de actividad cerebral asociados con diversas enfermedades.

## DECLARACIONES

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Los autores declaran que las figuras fueron generadas con Inteligencia artificial Chat GPT y modelo TICC Palencia con notebook LM

Los autores declaran no recibir financiamiento de algún patrocinador.

## REFERENCIAS

1. Popa LL, Chira D,, Strilciuc S, Mureşanu DF. Non-invasive systems application in traumatic brain injury rehabilitation. *Brain Sciences* 2023; 13 (8). <https://doi.org/10.3390/brainsci13111594>
2. Chiarenza GA. Quantitative EEG in childhood attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities. *Clinical EEG and Neuroscience* 2021; 52 (2): 144-55. <https://doi.org/10.1177/1550059420962343>
3. Galiana-Simal A, Vela-Romero NP, Sánchez-Rodríguez P, Velasco-Rodríguez M. Electroencefalografía cuantitativa como herramienta para el diagnóstico y seguimiento del paciente con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología* 2020; 70 (6): 197-205. <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7006.2019311>
4. Önnestam K, Nilsson B, Rother M, Rein-Hedin E, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and quantitative electroencephalography assessment of ACD856, a novel positive allosteric modulator of Trk-receptors following multiple doses in healthy subjects. *J Prevention of Alzheimer's Disease* 2023; 10 (4): 778-89. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.89>
5. Ko J, Park U, Kim D, Kang SW. Quantitative electroencephalogram standardization: A sex- and age-differentiated normative database. *Frontiers in Neuroscience* 2021; 769847. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.766781>
6. Van der Plas MC, Rasing I, Geraedts VJ, Tromp SC, et al. Quantitative electroencephalography in cerebral amyloid angiopathy. *Clinical Neurophysiology* 2024; 164: 111-18. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.05.013>
7. Wiegand TLT, Rémi J, Dimitriadis K. Electroencephalography in delirium assessment: A scoping review. *BMC Neurology*

- 2022; 22 (1):86. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02557-w>
8. Bong SH, Kim JW. The role of quantitative electroencephalogram in the diagnosis and subgrouping of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2021; 32 (2): 85-92. <https://doi.org/10.5765/jkacap.210010>
  9. Silva-Passadouro B, Tamasauskas A, Khoja O, Casson AJ, et al. A systematic review of quantitative EEG findings in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and long COVID. *Clinical Neurophysiology* 2024;163:209-222. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.04.019>
  10. Kopańska M, Ochojska D, Dejnawicz-Velitchkov A, Banaś-Ząbczyk A. Quantitative electroencephalography (QEEG) as an innovative diagnostic tool in mental disorders. *Int J Environmental Research and Public Health* 2022; 19 (4): 2465. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042465>
  11. Sood I, Injety RJ, Farheen A, Kamali S, et al. Quantitative electroencephalography to assess post-stroke functional disability: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2024; 33 (12): 108032. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108032>
  12. Wutzl B, Golaszewski SM, Leibnitz K, Langthaler PB, et al. Narrative review: Quantitative EEG in disorders of consciousness. *Brain Sciences* 2021; 11 (6): 697. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060697>
  13. Kim SJ, Yang K, Kim D. Quantitative electroencephalography as a potential biomarker in migraine. *Brain and Behavior* 2023; 13 (12): e3282. <https://doi.org/10.1002/brb3.3282>
  14. Gu Y, Gagnon JF, Kaminska M. Sleep electroencephalography biomarkers of cognition in obstructive sleep apnea. *J Sleep Research* 2023; 32 (6): e13831. <https://doi.org/10.1111/jsr.13831>
  15. van 't Westende C, Geraedts VJ, van Ramesdonk T, Dudink J, et al. Neonatal quantitative electroencephalography and long-term outcomes: A systematic review. *DMCN* 2022; 64 (4): 413-20. <https://doi.org/10.1111/dmnc.15133>
  16. Kang HT, Kim SW, Youn YC. Differences between memory encoding and retrieval failure in mild cognitive impairment: results from quantitative electroencephalography and magnetic resonance volumetry. *Alzheimer's Research & Therapy* 2021; 13 (1): 3. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00739-7>
  17. Francis AM, Bissonnette JN, Hull KM, Leckey J, et al. Measuring the attention networks and quantitative-electroencephalography correlates of attention in depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2023; 333: 111661. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2023.111661>
  18. Ferraracci J, Anzalone C, Bridges RM, Moore RD, et al. QEEG correlates of cognitive processing speed in children and adolescents with traumatic brain injuries. *Applied Neuropsychology Child* 2021; 10 (3): 247-57. <https://doi.org/10.1080/21622965.2019.1675523>
  19. Kopańska M, Banaś-Ząbczyk A, Łagowska A, Kuduk B, et al. Changes in EEG recordings in COVID-19 patients as a basis for more accurate QEEG diagnostics and EEG neuro-feedback therapy: A systematic review. *J Clinical Medicine* 2021; 10 (6): 1300. <https://doi.org/10.3390/jcm10061300>
  20. Wijaya A, Setiawan NA, Ahmad AH, Zakaria R, et al. Electroencephalography and mild cognitive impairment research: A scoping review and bibliometric analysis (ScoRBA). *AIMS Neuroscience* 2023; 10 (2): 154-71. <https://doi.org/10.3934/neuroscience.2023012>
  21. Kopańska M, Rydzik Ł, Błajda J, Sarzyńska I, et al. The use of quantitative electroencephalography (QEEG) to assess post-COVID-19 concentration disorders in professional pilots: an initial concept. *Brain Sciences* 2023; 13 (9): 1264. <https://doi.org/10.3390/brainsci13091264>
  22. Biswas PS, Ram D, Munda SK. Quantitative electroencephalography in patients with depression and epilepsy spectrum disorder and its correlation with clinical features of depression. *East Asian Archives of Psychiatry* 2021; 31 (2): 43-48. <https://doi.org/10.12809/eaap2024>
  23. Kim SB, Bong SH, Lee JH, Choi TY, et al. The usefulness of quantitative electroencephalography in diagnosis and severity evaluation of delirium: a retrospective study. *Psychiatry Investigation* 2023; 20 (2): 144-51. <https://doi.org/10.30773/pi.2022.0294>
  24. Kerasidis H, Simmons J. Quantitative EEG analysis in clinical practice: concussion injury. *Clinical EEG and Neuroscience* 2021; 52 (2): 114-18. <https://doi.org/10.1177/1550059421989112>
  25. Hannawi Y. Quantitative EEG and brain network analyses in patients with early consciousness disorder following acute large hemispheric infarction. *Neurocritical Care* 2020; 33 (1): 360-61. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01067-2>
  26. Novak K, Chase BA, Narayanan J, Indic P, et al. Quantitative electroencephalography as a biomarker for cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2022; 13: 804991. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.804991>
  27. Srivastava A, Sanyal S, Jaiswal S, Srivastava S. Meta-analysis on QEEG changes to antidepressant treatment among patients with depression. *Indian J Psychological Medicine* 2024; 02537176241271716. <https://doi.org/10.1177/02537176241271716>
  28. Peralta-Malvárez L, Salazar-Varas R, Etcheverry G, Gutiérrez D. Using data assimilation for quantitative electroencephalography analysis. *Brain Sciences* 2020; 10 (11): 853. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110853>
  29. Griffith JL, Tomko ST, Guerriero RM. Continuous electroencephalography monitoring in critically ill infants and children. *Pediatric Neurology* 2020; 108: 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.009>
  30. Hwang J, Cho SM, Ritzl EK. Recent applications of quantitative electroencephalography in adult intensive care units: A comprehensive review. *J Neurology* 2022; 269 (12): 6290-309. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11337-y>
  31. Rowberry T, Kanthimathinathan HK, George F, Notghi L, et al. Implementation and early evaluation of a quantitative

- electroencephalography program for seizure detection in the PICU. *Pediatric Critical Care Medicine* 2020; 21 (6): 543-49. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002278>
32. Alkhachroum A, Ganesan SL, Koren JP, Kromm J, et al. Quantitative EEG-based seizure estimation in super-refractory status epilepticus. *Neurocritical Care* 2022; 36 (3): 897-904. <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01395-x>
  33. Xue Y, Liu W, Su L, He H, et al. Quantitative electroencephalography predicts postoperative delirium in cardiac surgical patients after cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Frontiers in Medicine* 2023; 10: 1163247. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163247>
  34. Appavu BL, Temkit MH, Foldes ST, Burrows BT, et al. Quantitative electroencephalography after pediatric anterior circulation stroke. *J Clinical Neurophysiology* 2022; 39 (7): 610-15. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000813>
  35. Chatzikonstantinou S, McKenna J, Karantali E, Petridis F, et al. Electroencephalogram in dementia with Lewy bodies: A systematic review. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33 (5): 1197-208. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01576-2>
  36. Caffarelli M, Karukonda V, Aghaeeval M, McQuillen PS, et al. A quantitative EEG index for the recognition of arterial ischemic stroke in children. *Clinical Neurophysiology* 2023; 156: 113-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.10.001>
  37. Livinț Popa L, Chira D, Dăbală V, Hapca E, et al. Quantitative EEG as a Biomarker in Evaluating Post-Stroke Depression. *Diagnostics* 2023; 13 (1): 49. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010049>
  38. Livinț P, Dragoș L, Strilciuc HM, Pantelemon S, et al. Added value of QEEG for the differential diagnosis of common forms of dementia. *Clinical EEG and Neuroscience* 2021; 52 (3): 201-10. <https://doi.org/10.1177/1550059420971122>
  39. Weon HW, Byun YE, Lim HJ, et al. Quantitative EEG (QEEG) analysis of emotional interaction between abusers and victims in intimate partner violence: A pilot study. *Brain Sciences* 2021; 11 (5): 570. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050570>
  40. Ma T, Li Y, Huggins JE, Zhu J, et al. Bayesian inferences on neural activity in EEG-based brain-computer interface. *J Am Stat Assoc* 2022; 117 (539): 1122-133. <https://doi.org/10.1080/01621459.2022.2041422>
  41. Li M, Wang Y, López-Naranjo C, Hu S, et al. Harmonized-multinational qEEG norms (HarMNqEEG). *NeuroImage* 2002; 256.: 119190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119190>
  42. Anass B. El-Yaagoubi, Shuhao Jiao, Moo K. Chung, Hernando Ombao. Spectral Topological Data Analysis of Brain Signals. *arXiv:2401.05343* 2023. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2401.05343>
  43. Chen Y, Wang L, Zhang J, Wang S, et al. Monitoring of patients with brainstem hemorrhage: A simultaneous study of quantitative electroencephalography and transcranial Doppler. *Clinical Neurophysiology* 2021; 132 (4): 946-52. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.12.026>
  44. Turner RP. Clinical application of combined EEG-qEEG functional neuroimaging in the practice of pediatric neuroscience: A personal perspective. *Clinical EEG and Neuroscience* 2021; 52 (2): 126-35. <https://doi.org/10.1177/1550059420982419>
  45. Byeon J, Choi TY, Won GH, Lee J, et al. A novel quantitative electroencephalography subtype with high alpha power in ADHD: ADHD or misdiagnosed ADHD? *PLoS ONE* 2020; 15 (11): e0242566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242566>
  46. Gavaret, M, Iftimovici A, Pruvost-Robieux E. EEG: Current relevance and promising quantitative analyses. *Revue Neurologique* 2023; 179 (5): 352-60. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.008>
  47. Veciana de las Heras M, Sala-Padro J, Pedro-Perez J, García-Parra B, et al. Utility of quantitative EEG in neurological emergencies and ICU clinical practice. *Brain Sciences* 2024; 14 (7): 939. <https://doi.org/10.3390/brainsci14090939>
  48. Alsallom F, Casassa C, Akkineni K, Lin L. Early detection of cerebral herniation by continuous electroencephalography and quantitative analysis. *Clinical EEG and Neuroscience* 2022; 53 (2): 133-37. <https://doi.org/10.1177/15500594211018535>
  49. Haneef Z, Levi HS, Frost JD, Mizrahi EM. Electroencephalography and quantitative electroencephalography in mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013; 30 (8): 653-56. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2585>
  50. Fingelkurts AA, Fingelkurts, AA. Quantitative electroencephalogram (qEEG) as a natural and non-invasive window into living brain and mind in the functional continuum of healthy and pathological conditions. *Applied Sciences*, 2022; 12(3), 9560. <https://doi.org/10.3390/app12199560>
  51. Hughes JR, John RE. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1999; 11 (2): 190-208. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.2.190>
  52. Etkin A, Mathalon DH. Bringing Imaging Biomarkers Into Clinical Reality in Psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2024;81; (11): 1142-47. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2553>

# 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,<sup>1</sup> Fernando Raúl Martínez Aguilar,<sup>1</sup> Karla Gabriela Peniche Moguel,<sup>1</sup> Erik Canseco González,<sup>1</sup> Diego Escarramán Martínez,<sup>2</sup> María Verónica Calyeca Sánchez<sup>1</sup>

### 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  $1.61 \pm 0.73$  y  $1.69 \pm 0.76$  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 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.

**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 1<sup>st</sup>, 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  $1.61 \pm 0.73$  and  $1.69 \pm 0.76$  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.

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

<sup>2</sup> 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,<sup>1</sup> 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.<sup>2,3</sup> Se ha documentado que los pacientes con COVID-19 tienen alteraciones en la perfusión tisular<sup>4</sup> y del metabolismo de oxígeno.<sup>5</sup> El lactato sérico es el marcador de perfusión tisular más utilizado;<sup>6</sup> aumenta ante hipoxia celular o baja perfusión periférica.<sup>7</sup> Una concentración mayor de 2 mmol/L es el punto de corte más utilizado.<sup>8</sup> 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.<sup>9,10</sup> 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.<sup>11</sup>

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

culo (25%) y el aparato gastrointestinal (10%). Sin embargo, durante la enfermedad crítica los pulmones son uno de los principales productores de lactato.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup>

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.<sup>14</sup> 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.<sup>15,16</sup> 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.<sup>17</sup>

### 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,<sup>18</sup> 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  $\chi^2$  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<sup>M</sup> 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  $1.61 \pm 0.73$  y  $1.69 \pm 0.76$  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 $\pm$ 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 $\pm$ 0.107  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\pm$ DE (mmHg) | 86.92 $\pm$ 36.74 |
| PaCO <sub>2</sub> $\pm$ DE (mmHg)                  | 44.86 $\pm$ 12.59 |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> $\pm$ DE (mmHg)      | 24.24 $\pm$ 5.11  |
| Déficit de base $\pm$ DE (mmol/L)                  | -1.82 $\pm$ 5.27  |
| Lactato arterial $\pm$ DE (mmol/L)                 | 1.61 $\pm$ 0.73   |
| Lactato venoso $\pm$ DE (mmol/L)                   | 1.69 $\pm$ 0.76   |
| Vasopresor, n (%)                                  | 18 (19.8)         |
| Ventilación mecánica $\pm$ DE (días)               | 7.2 $\pm$ 4.69    |
| Mortalidad, n (%)                                  | 46 (50.5)         |
| SAPS II $\pm$ DE (puntos)                          | 75.2 $\pm$ 9.09   |

pH: potencial de hidrógeno; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 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 DO<sub>2</sub> disminuye a concentraciones críticas ( $< 7$  mL/kg/min) con respecto al VO<sub>2</sub>, 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.<sup>15,19</sup> 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<br>n = 46 | No supervivientes<br>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  |
| <b>Comorbilidades, n (%)</b>                   |                          |                             |       |
| 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 <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ± DE (mmHg) | 92.2 (± 33.5)            | 81.74 (± 39.3)              | 0.17  |
| PaCO <sub>2</sub> ± DE (mmHg)                  | 44.8 (± 13.1)            | 44.8 (± 12.2)               | 0.98  |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ± 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 |

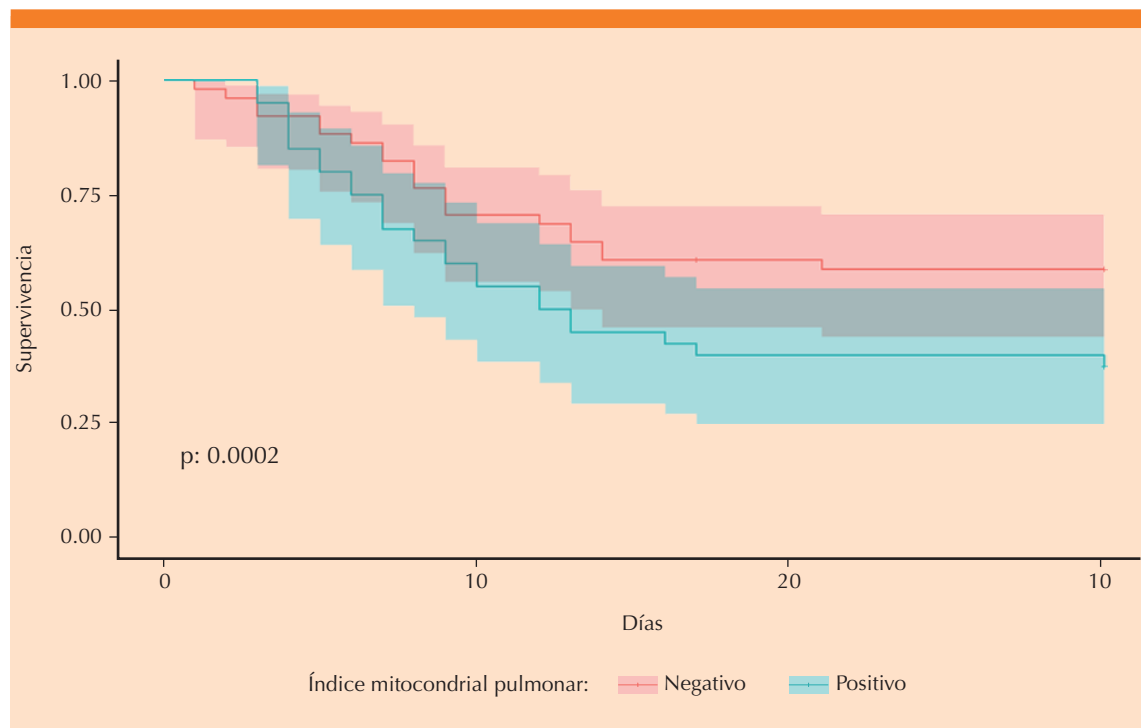
pH: potencial de hidrógeno; paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato de sodio; SAPS II: puntuación simplificada de fisiología aguda II.

Nardi y colaboradores<sup>20</sup> 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 grupo<sup>21</sup> 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 ≤ 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 ≤ 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 grupo<sup>22</sup> reportan que, en pacientes con choque o insuficiencia cardiovascular secundaria a cirugía cardíaca, 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 <sub>2</sub>                     | 1.00 (0.97-1.02)   | 0.86  |                    |      |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>         | 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; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato de sodio.

La prioridad en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 será evitar la disoxia<sup>23</sup> y mantener la homeostasia circulatoria entre la macrocirculación, microcirculación y la célula.<sup>24</sup> 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, Tania 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<sub>2</sub> 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 cardíaca. *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.jointm.2021.11.002>
  24. Valeanu L, Bubenek-Turconi SI, Ghingina 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,<sup>1</sup> Diana Isabel Espinoza Morales,<sup>2</sup> Antonio Alvírez Labrado,<sup>1</sup> Araceli Zazueta Cárdenas,<sup>1</sup> Cinthya María Estrada Salas,<sup>2</sup> José Alberto Ibarra Quiroz<sup>2</sup>

### 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.

<sup>1</sup> Profesor.

<sup>2</sup> 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, Alvírez-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.<sup>1</sup> Si bien existen autores que la señalan como una técnica,<sup>2</sup> Ioannidis<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>2</sup>

### Fundamentos de la ciencia de la ciencia

La ciencia de la ciencia es una disciplina interdisciplinaria que combina elementos de la ciencimetría, la sociología de la ciencia, la inteligencia artificial, la estadística y la teoría de redes.<sup>5,6</sup> 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.<sup>7</sup>

### Metodologías y herramientas

Las metodologías de la ciencia de la ciencia se apoyan en el análisis bibliométrico, alométrico 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.<sup>8</sup> 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 alométricas 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 alométricas pueden ser útiles como fuente adicional de evidencia de impacto cuando se utilizan recuentos de citas.<sup>9</sup>

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*),<sup>10</sup> 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®,<sup>11</sup> 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,<sup>12</sup>

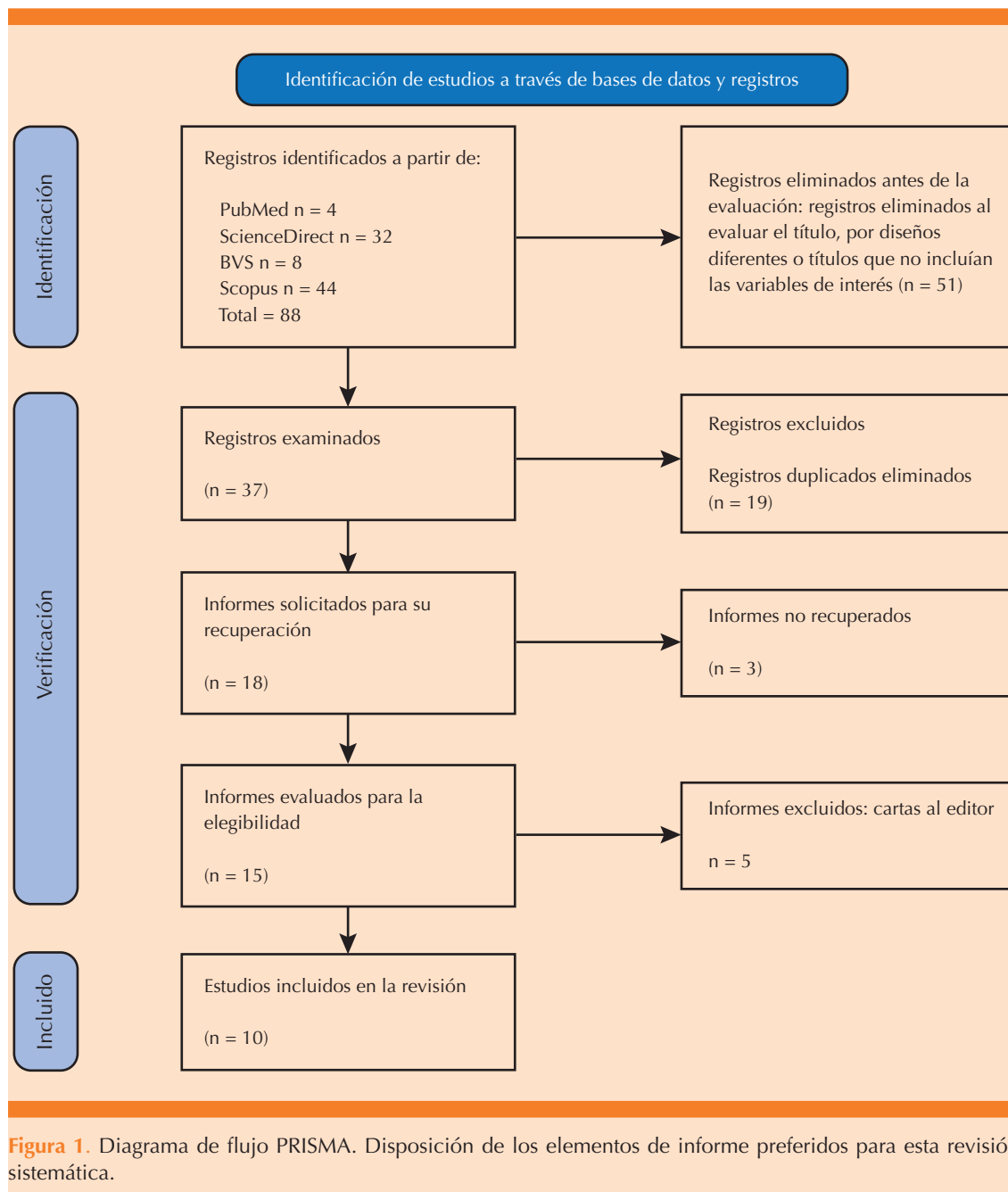
Krauss,<sup>13</sup> Zavalis<sup>14</sup>) tres a estudios cualitativos basados en entrevistas (Tijdink,<sup>15</sup> Warmenhoven,<sup>16</sup> Dal Santo<sup>17</sup>), y uno fue una revisión de alcance, otro un comentario metodológico aplicado (Lund<sup>18</sup>) y tres más consistieron en ensayos argumentativos o comentarios editoriales con base conceptual (Ioannidis,<sup>2</sup> Stevens y Laynor<sup>1</sup> y Fuller.<sup>19</sup>

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.<sup>13,20</sup> Ioannidis<sup>20</sup> 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 <sup>17</sup> | 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 <sup>15</sup>   | 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 <sup>12</sup>     | 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, aporta marcos nuevos; no verifica con evidencia empírica         |
| 4    | Krauss, 2024 <sup>13</sup>          | Proponer una teoría integradora sobre cómo se genera el conocimiento científico                 | No aplica (revisión teórica y argumentativa)                            | Síntesis de 14 subcampos 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 narrativa  | Moderada: integración clara de campos, pero falta validación empírica y sistematización explícita                  |
| 5    | Stevens y Laynor, 2023 <sup>1</sup> | 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

| 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  |
|------|---------------------------------------|---|---|---|---|---|---|--|
| 6    | Ioannidis, 2018 <sup>2</sup>          | 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 desperdiciada 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 <sup>16</sup> | 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 <sup>18</sup>        | 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 | Moderada: buena propuesta de intervención, sin validación experimental aún                                 |
| 9    | Zavalis, 2023 <sup>14</sup>           | 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 <sup>19</sup>            | Analizar los fundamentos filosóficos y éticos de la metaciencia   | Bibliografía filosófica y científica                  | Análisis 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 Laynor<sup>1</sup> 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, Visvanathan<sup>12</sup> 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 grupo<sup>17</sup> 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 (almétricas, 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 grupo<sup>16</sup> 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:

- a. *Diseño y métodos científicos*: Incluye la forma en que se formulan hipótesis, se seleccionan métodos y se estructuran protocolos. Lund y su grupo<sup>18</sup> proponen que gran parte de las ineficiencias en investigación provienen de una falta de estandarización y de incentivos mal

alineados para implementar diseños robustos.

- b. *Reporte científico*: Engloba el cumplimiento de guías: CONSORT, PRISMA o STROBE. Dal Santo y colaboradores<sup>17</sup> 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.
- c. *Evaluación y métricas*: Krauss<sup>13</sup> 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.
- d. *Reproducibilidad y replicabilidad*: Uno de los ejes fundacionales de la ciencia de la ciencia. Ioannidis<sup>2</sup> y Zavalis<sup>14</sup> denuncian la alta tasa de resultados irreproducibles, proponiendo auditorías metodológicas, acceso abierto a datos y preregistro como medidas para mitigar el problema.
- e. *Cultura e incentivos*: Varios estudios (Tijdkink<sup>15</sup> y Warmenhoven<sup>16</sup>) 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 Laynor<sup>1</sup> 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. Krauss<sup>13</sup> 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 Zavalis<sup>14</sup> 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, Visvanathan<sup>12</sup> y Fueller<sup>19</sup> 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. Ioannidis<sup>2</sup> y Lund<sup>18</sup> 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.<sup>3,21,22</sup>

Los primeros antecedentes de ineficiencia 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.<sup>23</sup> A partir de ello, la ciencia de la ciencia ha documentado casos similares en otras disciplinas: cardiología,<sup>24,25</sup> medicina del dolor,<sup>26</sup> dermatología<sup>27</sup> y oncología pulmonar,<sup>28</sup> 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.<sup>29</sup>

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.<sup>30</sup> 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.<sup>31,32,33</sup> 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.<sup>34</sup> Los llamados “estudios metodológicos” representan su principal método de análisis, al evaluar diseños, reportes, sesgos y estrategias estadísticas en investigaciones previas.<sup>35</sup>

Entre los temas más tratados están: sesgo sistemático,<sup>36,37</sup> calidad de los reportes,<sup>37</sup> consistencia<sup>38</sup> y validez de los métodos utilizados.<sup>39</sup> También han demostrado utilidad en la detección de deficiencias como el mal cálculo del tamaño de muestra en ensayos controlados,<sup>40,41</sup> la baja calidad de modelos de predicción clínica<sup>42</sup> o la sobreinterpretación de resultados.<sup>43,44</sup>

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,<sup>45</sup> 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 alométricas, 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 Alvidrez 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 JOperational 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/pa2.745>
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. Tjiddink JK. Publish & Perish; onderzoek naar onderzoek en onderzoekers. [https://www.nrin.nl/news/publish-and-perish-radio-interview/?sf\\_data=results&sf\\_paged=5](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, Trinquart 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, Puljak 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, Prolosic 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.04-3140lfe>
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. Kovic 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 HeAlth 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,<sup>2,5</sup> Marco V José,<sup>2</sup> María del Carmen Martínez Escobar,<sup>1</sup> Roxana Olgún,<sup>3</sup> Joaquín David Morales Solís,<sup>5</sup> Rodrigo Gopar Nieto<sup>4</sup>

### 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  $\text{Ca}^{2+}$  50  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{M}$  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, quizá 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 ischemia-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-

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

<sup>2</sup>Biología teórica, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

<sup>3</sup>Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

<sup>4</sup>Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

<sup>5</sup>Hospital 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, Olgún 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  $\mu\text{M}$   $\text{Ca}^{2+}$ , 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  $\mu\text{M}$   $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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; celular ageing; alzheimer; calcium; levosimendan; reversibility.

## ANTECEDENTES

La mitocondria es un organelo celular eucariote 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 eucariote proporcionó refugio y alimento.<sup>1,2,3</sup>

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 eucariotes.

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  $\text{H}_2\text{O}$ . Los diferentes complejos respiratorios efectúan la transferencia de electrones entre sí. Algunos de estos complejos funcionan como bombas de protones.<sup>4</sup>

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 ubiquinona o coenzima Q (CoQ). El complejo II transfiere electrones del succinato a la coenzima Q. La ubiquinona 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<sub>2</sub>O.<sup>5-8</sup>

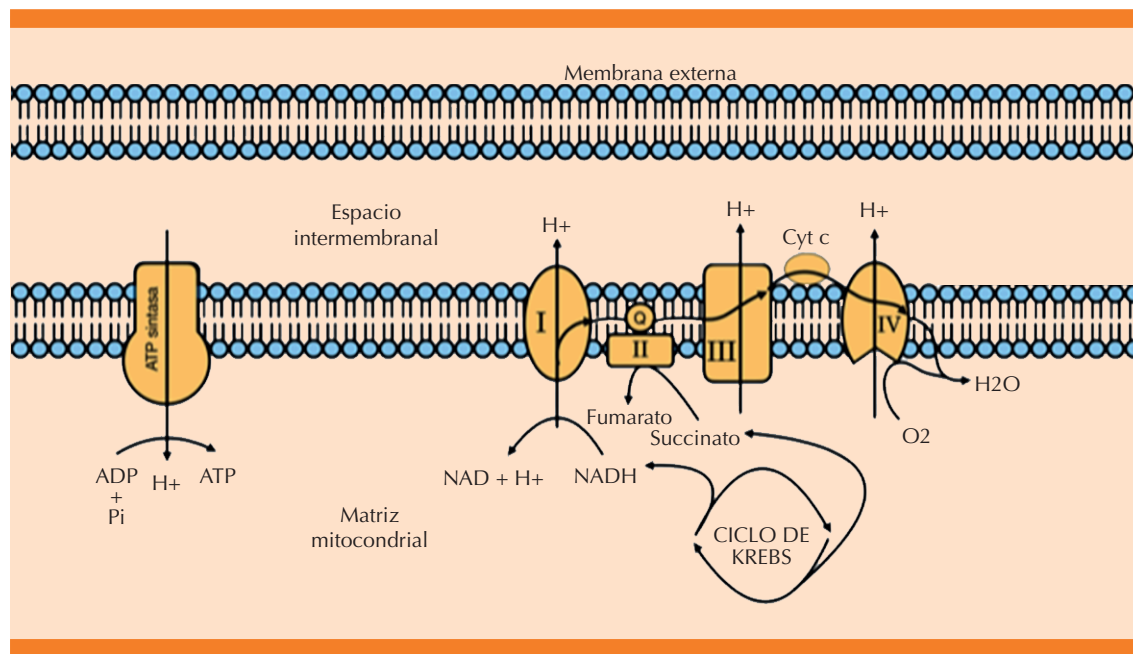
Los complejos respiratorios I, III y IV funcionan como bombas de protones con una estequiometría de 4H<sup>+</sup>, 4H<sup>+</sup> y 2H<sup>+</sup>, respectivamente. Esto genera un gradiente de protones que, de acuerdo con la teoría quimiosmótica,<sup>9</sup> acopla la cadena respiratoria. Al disiparse 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 funciona como ATP-asa.<sup>10</sup>

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 reverso.<sup>11</sup> 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 Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, 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).<sup>12</sup>

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.

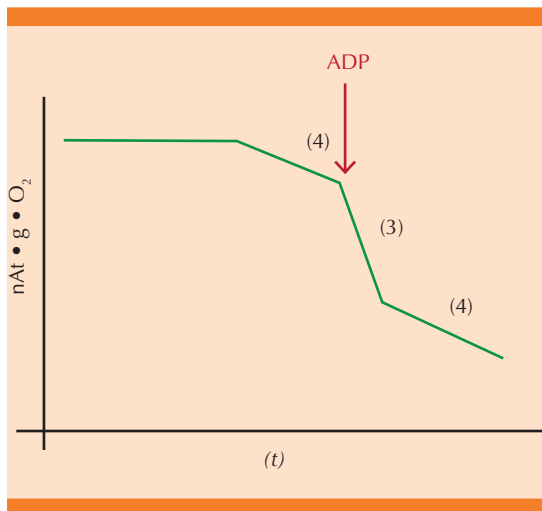
Al abrir un corto circuito (un paso de protones con mayor conductancia) la energía se disipa en calor y la cadena respiratoria se desacopla, no hay síntesis de ATP. El corto circuito puede abrirse mediante proteínas desacoplantes (UCPs), dinitrofenol o mediante la apertura del canal inespecífico mitocondrial. 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.<sup>13,14</sup> 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. Esa 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



**Figura 2.** Ejemplificación de las pendientes de consumo de oxígeno en un ensayo con electrodo de Clark. Donde inicia la pendiente 4 se agrega la proteína o mitocondrias obtenidas para experimento. La flecha roja indica qué sucede cuando se agrega ADP. La pendiente de consumo de oxígeno se acelera por caída del potencial transmembranal mitocondrial (3). Al depletarse el ADP por la reacción de fosforilación acoplada, la pendiente retorna a su valor de consumo de oxígeno basal.<sup>4</sup>

nmol de H<sup>+</sup> min<sup>-1</sup> mg proteína<sup>-1</sup>. 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, forzosamente, deberá tener mayor conductancia que la ATP-sintasa. La existencia de cortocircuitos irreversibles dentro de la mitocondria invariablemente desequilibrará al sistema, o mejor

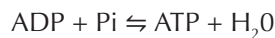
dicho, alcanzará el equilibrio termodinámico del sistema mitocondrial. El modelo cibernético celular de Sodi Pallares (1967) es aplicable al modelo mitocondrial en donde el demonio de Maxwell mitocondrial es la cadena respiratoria y la compuerta (como concepto equívoco según Sodi Pallares) corresponde 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.<sup>15,16</sup> Éste, es sensible a los moduladores ATP, ADP y carboxilatractilósido, 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, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, decavanadato y alquilguanidinas que se cree interaccionan con el acarreador de fosfato (PiC) y el canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC), respectivamente.<sup>15,17,18</sup> 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.<sup>19</sup>

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 semiquinona.<sup>20,21</sup> 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 reperusión.

## 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.<sup>22</sup>

Enseguida, las células se lavan en dos ocasiones en centrifugación a 5000 rpm. Las células de levadura se resuspenden en medios de homogeneización (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.<sup>23</sup>

**Oximetría por electrodo de Clark.** Con electrodo de Clark, en un volumen final de 2 mL de medio de homogeneización, 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.<sup>24</sup> 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  $\mu$ L de DiOC2(3), 10  $\mu$ L de succinato. El volumen requerido de medio de respiración (120  $\mu$ M KCl, 1  $\mu$ M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10  $\mu$ M Tris [pH 7.4], 20  $\mu$ M EDTA) se filtró a través de una membrana con un tamaño de poro de 0.22  $\mu$ m. Se prepara la cantidad suficiente para diluir el cultivo en 500  $\mu$ 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  $\mu$ L de medio de respiración (120  $\mu$ M KCl, 1  $\mu$ M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10  $\mu$ M Tris [pH 7.4], 20  $\mu$ 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:

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

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 conformacionales de la molécula. La solución aproximada de segundo orden de la distribución acumulada de una isoterma de fijación es:

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

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:<sup>25</sup>

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

Está demostrado que en un sistema heterogéneo con receptores multivalentes (con ν 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(ki) por pasos de fijación:<sup>25</sup>

$$N(k) = \frac{1}{\nu} \sum_{i=1}^{\nu} diT(Ki)$$

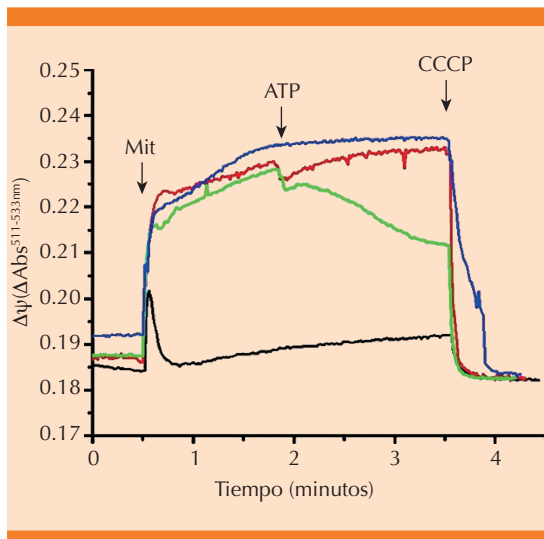
Los datos experimentales se toman de las isothermas de fijación de la bibliografía y se ajusta una curva logística que captura interacciones positivas o negativas, Con esa curva se hace un remuestreo de los datos para construir las distribuciones de afinidad tal y como se hizo en la referencia.<sup>26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

## 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 isoosmolar 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.

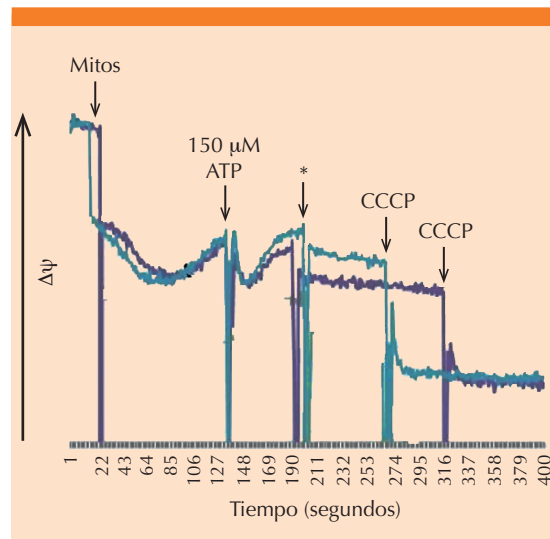
Durante la hidrólisis de ATP, los productos ADP y Pi inducen el cierre del PTPm, restableciendo así el potencial transmembranal mitocondrial (ΔΨ). Cuando el experimento se repite ante oligomicina, se detecta una caída total del potencial transmembranal debido a la inhibición de la actividad ATPasa. Esto demuestra que ante determinadas cargas energéticas los potenciales transmembranales elevados pueden disiparse mediante el giro reverso de la ATPasa. Se incluyeron controles sin ATP para comparar el comportamiento de ΔΨ 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 subsiguientes 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  $\mu\text{M}$ , manitol 0.6  $\mu\text{M}$ , 20  $\mu\text{M}$  KCl, 4  $\mu\text{M}$  Pi, proteína a 0.5 mg/ml y CCCP 12  $\mu\text{M}$  para tirar potencial transmembranal mitocondrial al final de cada ensayo. El trazo azul corresponde al control con Pi a concentración de 4  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{g}/\text{mg}$  de proteína (inhibidor de ATPasa). El descenso posterior al haber agregado 800  $\mu\text{M}$  de ATP se observa al perder el efecto de hidrólisis de ATP. El trazo negro corresponde a concentración de 0.4  $\mu\text{M}$  de Pi con el PTPm abierto.

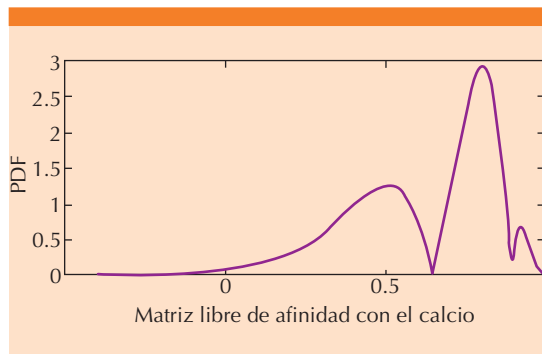
proceso, aunque luego del primer pulso la reversión fue completa. Considerando la ecuación de estado de fosforilación, la proporción obtenida es comparable. Se asume la cantidad de ADP endógeno como  $n$  y  $2n$  en equivalencia experimental para 2 y 4  $\mu\text{M}$  de Pi respectivamente porque su 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  $\mu\text{M}$ , 20  $\mu\text{M}$  KCl, 2  $\mu\text{M}$  Pi, proteína a 0.5 mg/ml y CCCP 12  $\mu\text{M}$  para tirar potencial transmembranal mitocondrial al final de cada ensayo. Se observa una caída parcial reversible en ambos trazos a concentración de 150  $\mu\text{M}$ , segundo pulso en trazo azul de 250  $\mu\text{M}$  y trazo violeta 500  $\mu\text{M}$  que no revierte el proceso de la mitocondria.

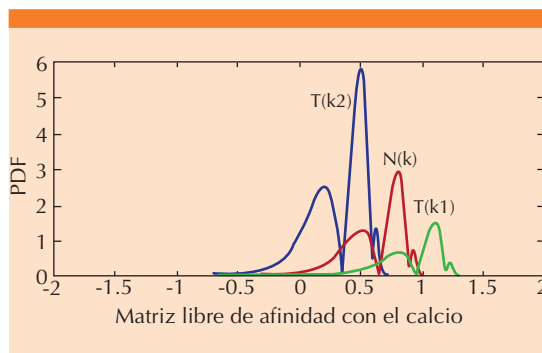
una variación de 0.025 atribuible quizá a condiciones experimentales. El rango en el que el proceso es reversible en estas condiciones (*in vitro*) va de 0.075 a 0.1 según lo demostrado hasta el momento.

**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 carboxilatractilósido en riñón de rata,<sup>26</sup> 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**



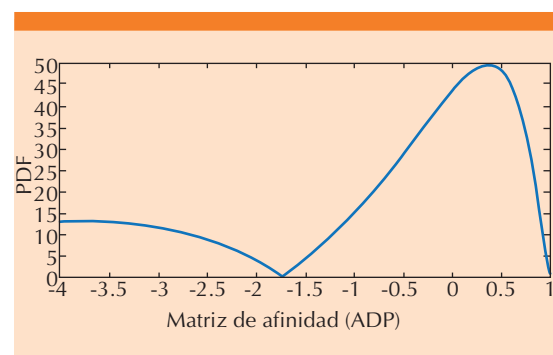
**Figura 5.** Curva de distribución de afinidades a diferentes concentraciones de KCl (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., eje de x: logaritmo de afinidad para calcio matricial).

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.<sup>27</sup> 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.

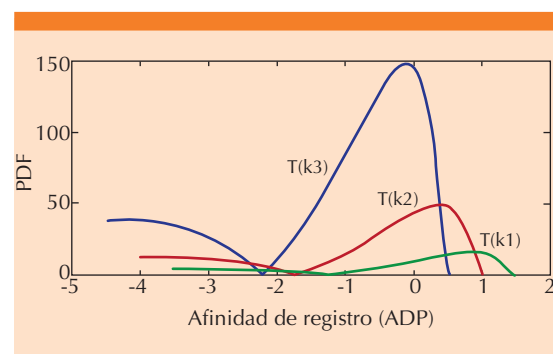


**Figura 6.** Curva de distribución de afinidades a diferentes concentraciones de KCl para dos sitios de unión de  $Ca^{2+}$  inducidas por desplazamiento de cargas (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., eje de x: logaritmo de afinidad para calcio matricial).

Las isothermas 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**).<sup>8</sup> 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).



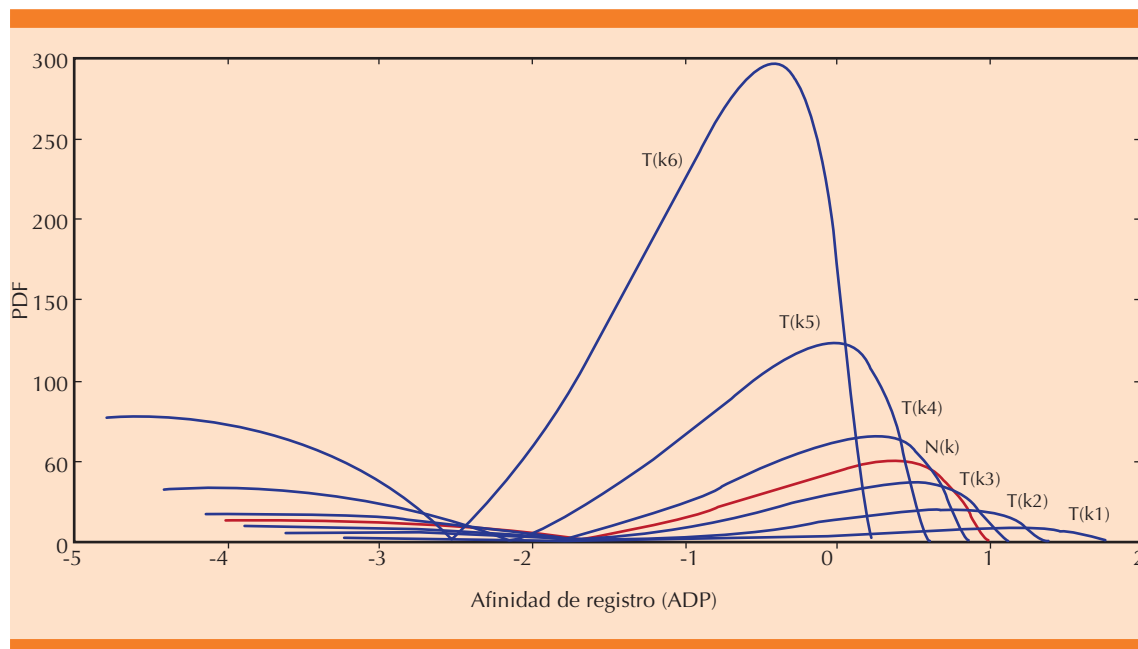
**Figura 8.** Curva de distribución de afinidades para la síntesis de ATP dependiente de concentraciones de ADP con tres sitios  $\beta$  de unión teóricos, los cuales corresponden a los tres sitios de catálisis de la ATP sintasa mitocondrial (eje de y: función de probabilidad para densidad de población., 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.<sup>28</sup>

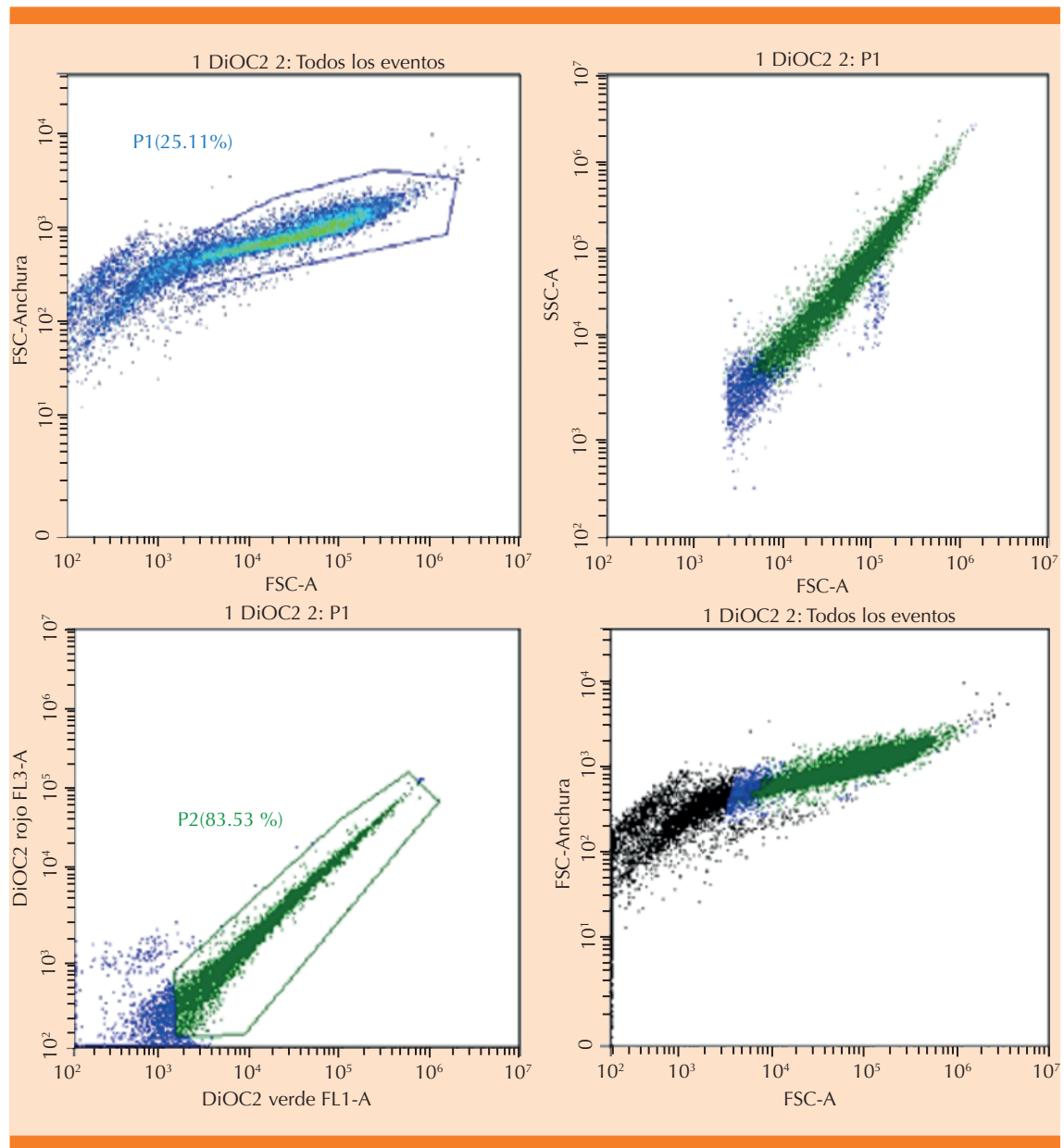
En la **Figura 9** se muestran las curvas de distribución de afinidades correspondientes al dímero de ATPasas que conforman el poro. La coexistencia de diversos estados se atribuye a la rotación simultánea de ambas ATPasas. Se identifican seis modos a altas concentraciones de ADP, donde la síntesis de 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.

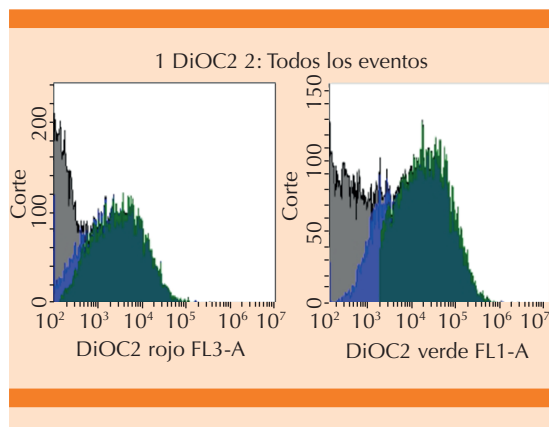
**Mitometría de flujo.** En condiciones fisiológicas, el potencial transmembranal de la membrana mitocondrial alcanza, aproximadamente, 180 mV. En la **Figura 10** se muestra el control energizado teñido con DiOC2(3). Se seleccionan, del control, las mitocondrias con mayor capacidad de fluorescencia. 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  $\beta$  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 10.** Control energizado y teñido. En el recuadro 1 se observa la complejidad de las mitocondrias en el eje de las ordenadas medida en anchura (FSC-Width), en el eje de las abscisas la complejidad por capacidad de tinción (FSC-A) y se realiza la selección de la población 1 (P1) a partir de las que tienen mejor capacidad de fluorescencia. En el recuadro 2 se observa el diagrama 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 capacidad de tinción.



**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.

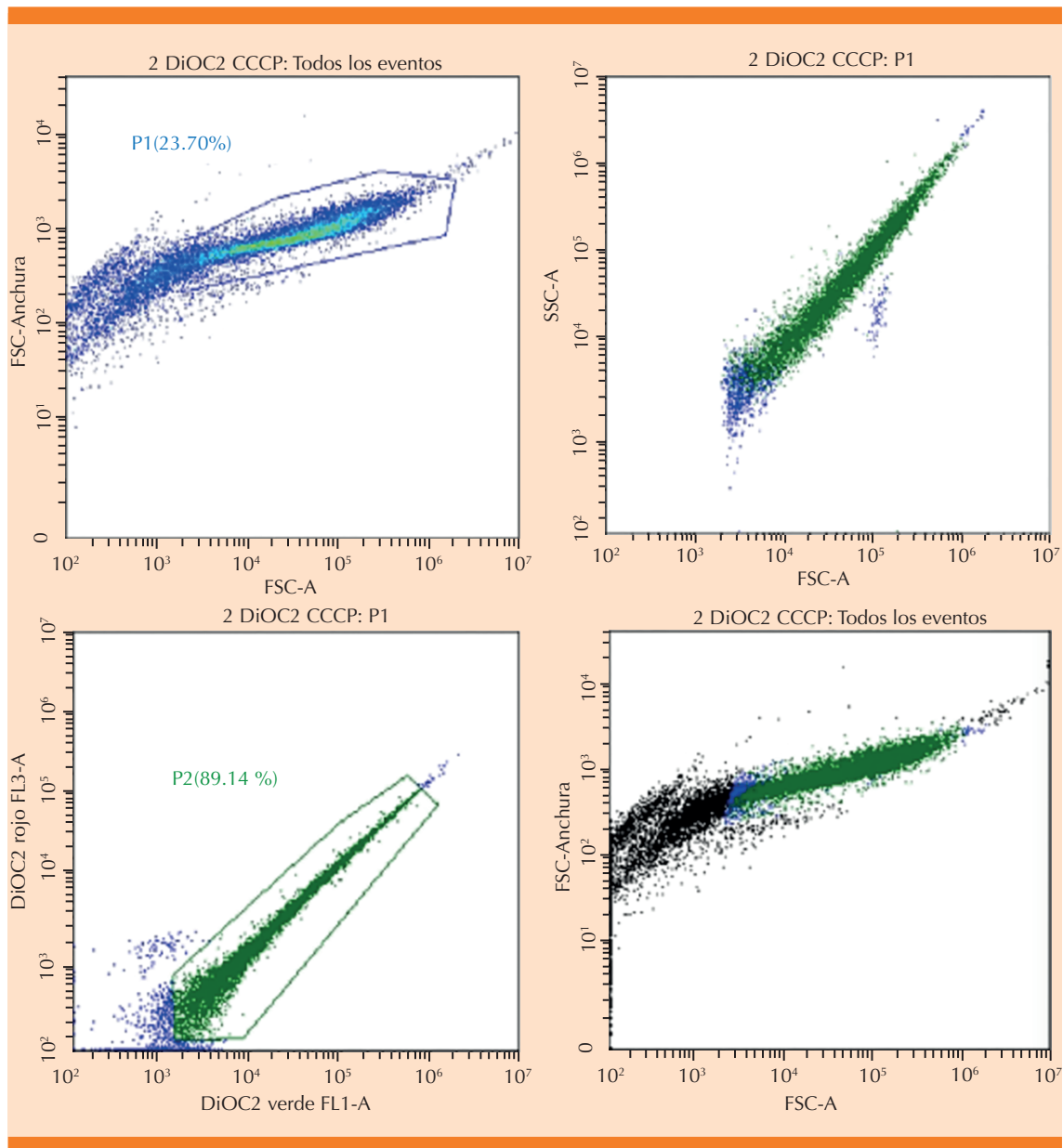
mitocondrial), y su evaluación con la fórmula previamente descrita arroja un  $\Delta\Psi$  media de -287.061 (**Cuadro 1**) en los experimentos 2 y 3. Para el experimento 1, se registra un  $\Delta\Psi$  media de 142.348 (**Cuadro 1**). Normalmente, el  $\Delta\Psi$  de la membrana mitocondrial equivale 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 un  $\Delta\Psi$  media negativa de -514.704 (**Cuadro 1**) en los experimentos 2 y 3, mientras que en el experimento 1 se obtiene un  $\Delta\Psi$  media de -18.695 (**Cuadro**

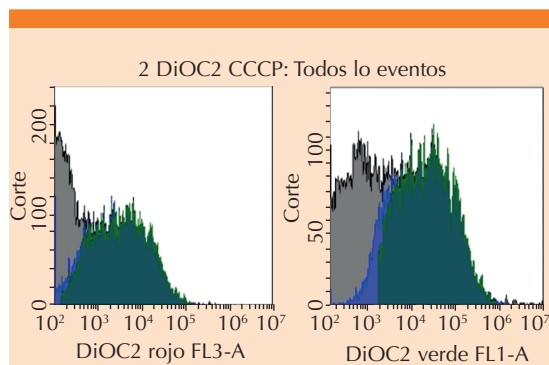
**1**). Como era previsible en virtud de la función desacoplante conocida del CCCP, estos resultados cumplen con las expectativas. El coeficiente de la  $\Delta\Psi$  media disminuye ante elevadas concentraciones de calcio, aspecto que se analizará más adelante.

El calcio activa el poro de transición mitocondrial. Existe un antiportador calcio-hidrogenión 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  $\mu$ M 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 12.** Control negativo (CCCP) y teñido. En el recuadro 1 se observa la complejidad de las mitocondrias en el eje de las ordenadas medida en anchura (FSC-Width), en el eje de las abscisas la complejidad por capacidad de tinción (FSC-A) y se realiza la selección de la población 1 (P1) a partir de las que tienen mejor capacidad de fluorescencia. En el recuadro 2 se observa el diagrama 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 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  $\mu\text{M}$  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.

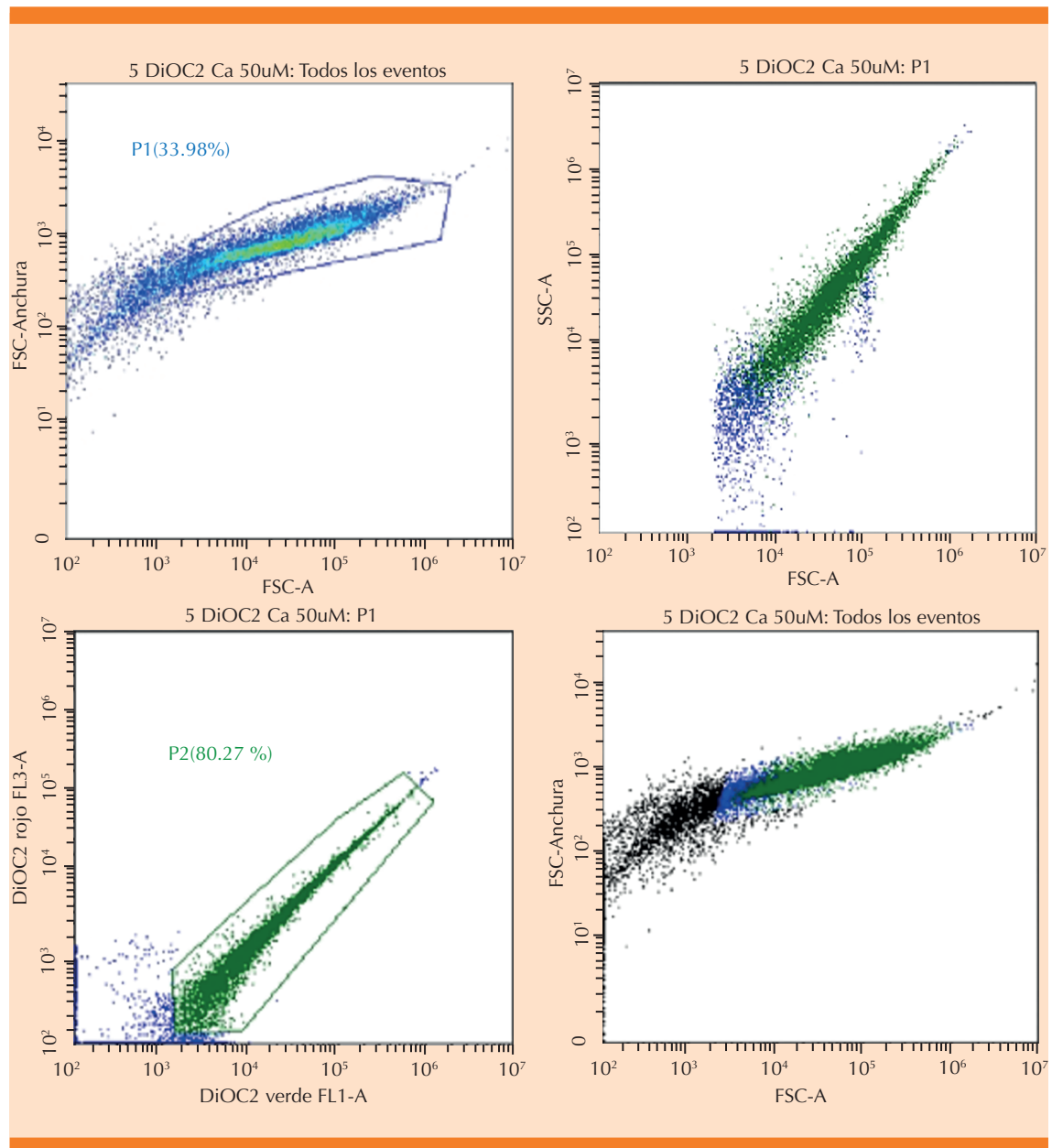
## DISCUSIÓN

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.<sup>29</sup> Sin embargo, las teorías recientes sugieren que esta interacción hace partícipes a los dímeros de la ATP-sintasa mitocondrial.<sup>30</sup> En mamíferos, el calcio matricial favorece la apertura del poro, mientras que en

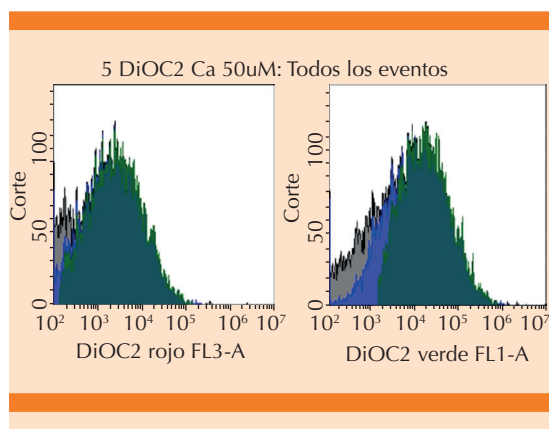
*S. cerevisiae* el aumento de la concentración de calcio citosólico parece inducir su cierre. Esto se debe a la ausencia de un uniportador de calcio, lo que limita el efecto del catión a ciertas concentraciones. Además, la coexistencia de un antiportador calcio-hidrogenión podría causar la saturación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

El acoplamiento es el uso de la fuerza protón-motriz 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 conformacionales. 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 14.** Caso con 50  $\mu$ M de calcio. En el recuadro 1 se observa la complejidad de las mitocondrias en el eje de las ordenadas medida en anchura (FSC-Width), en el eje de las abscisas la complejidad por capacidad de tinción (FSC-A). La selección de la población 1 (P1) se efectúa a partir de las que tienen mejor capacidad de fluorescencia. En el recuadro 2 se observa el diagrama 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 su capacidad de tinción.

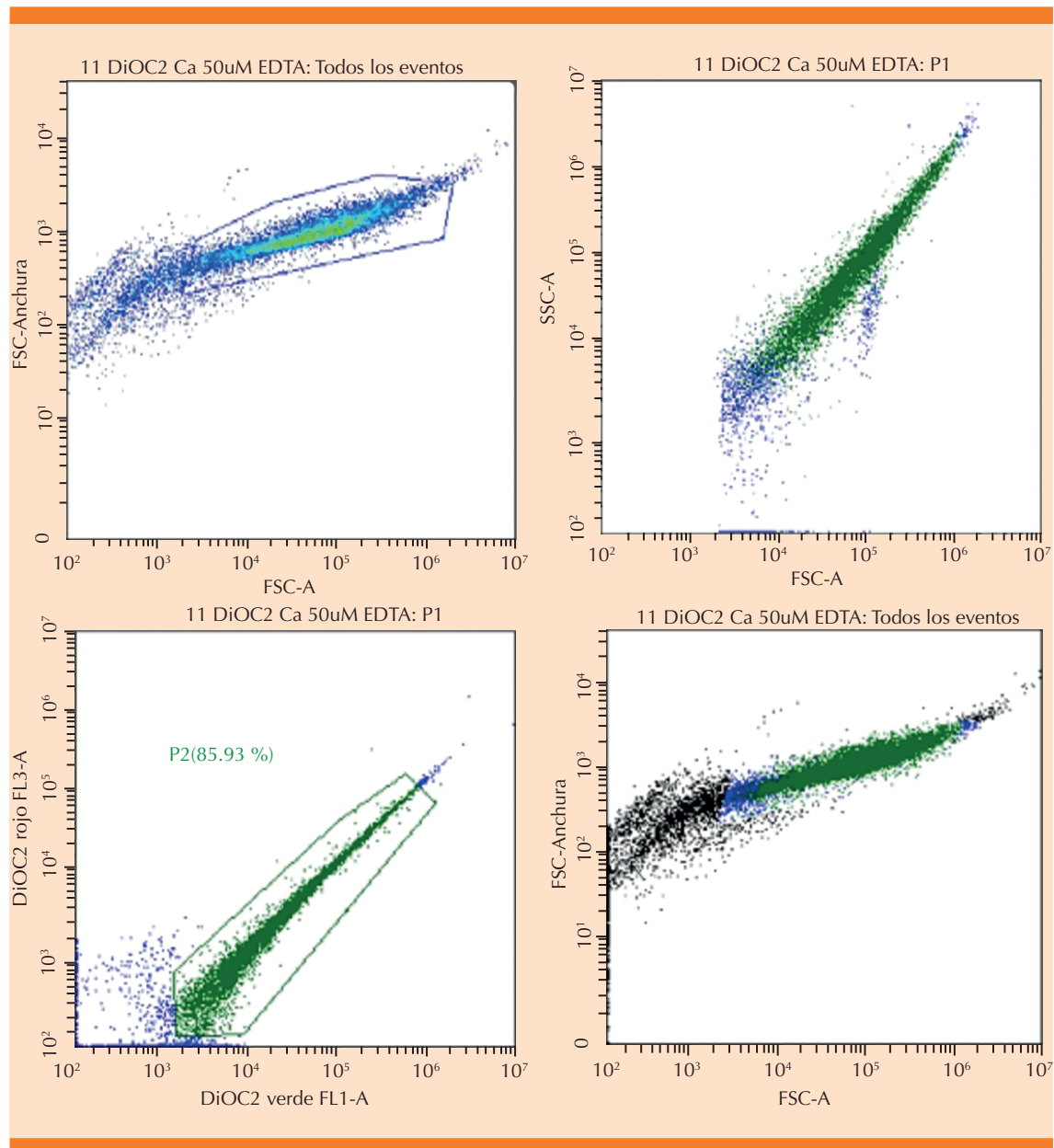


**Figura 15.** Caso con 50  $\mu\text{M}$  de calcio. Se observan los histogramas para las poblaciones seleccionadas en la figura 14, en gris se observa la cantidad total de eventos, en azul se encuentra la población P1 y en verde la población P2. Se evalúa el número de eventos contra su fluorescencia,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

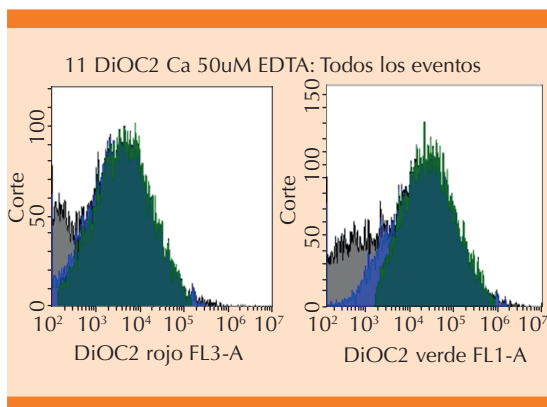
La transición de la permeabilidad mitocondrial posee un papel fisiológico fundamental. Se postula que la apertura y el cierre del poro de transición tengan fases reversibles e irreversibles, dependiendo de la respuesta mitocondrial ante estímulos energéticos o daños, como pueden ser la isquemia y la 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.

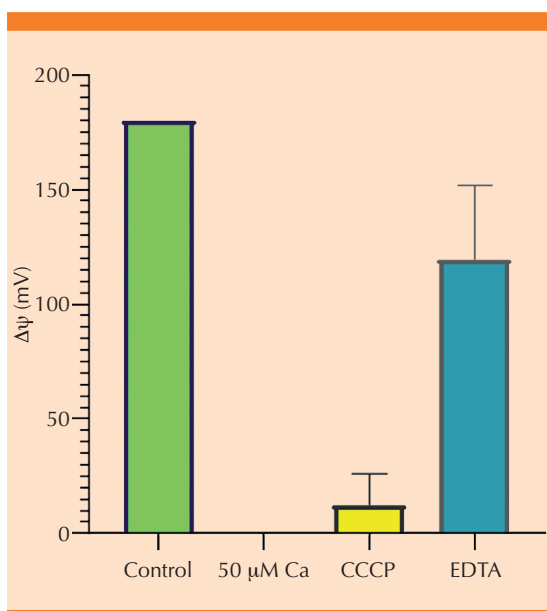
| Experimento 1    |          |         |                    |     |
|------------------|----------|---------|--------------------|-----|
| $\mu\text{M Ca}$ | Verde    | Rojo    | $\Delta\Psi$ Media | mV  |
| Control positivo | 302.295  | 63.643  | 142.348            | 180 |
| 50               | 483.331  | 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  $\mu$ 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  $\mu\text{M}$  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 MV<sup>35</sup> 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 *MsdB*,<sup>36</sup> 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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{M}$  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 cardiaca refuerza los mecanismos adaptativos del metabolismo cardiaco. 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, quizá 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

cardiaco. 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 inducido 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, Trumpower 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. Safranin 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  $\text{Ca}^{2+}$ - $2\text{H}^{+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , 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  $\text{K}^{+}$  as activator of carboxyatractyloside-induced  $\text{Ca}^{2+}$  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,  $\text{Ca}^{2+}$  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%2fj.bbabi.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/ehj090>
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>

<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11000>

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

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

Víctor Hugco Córdova Pluma,<sup>1</sup> Eva María Perusquía Frías,<sup>2</sup> Luis Montiel López,<sup>3</sup> Laura Angélica Luckie Duque,<sup>4</sup> Virginia Hipólita Sánchez Hernández,<sup>5</sup> José Enrique Cruz Aranda<sup>6</sup>

### 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.

<sup>1</sup>Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

<sup>2</sup>Médica internista, Clínica de Salud del Valle de Salinas, California, USA.

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

<sup>4</sup>Médica internista con especialista en obesidad.

<sup>5</sup>Médica internista, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>6</sup>Médico 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 Hugco Córdova Pluma  
vhcordova@hugcocordova.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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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".<sup>3,4</sup>

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-Eugène 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 cardíaca.<sup>5</sup>

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".<sup>6,7</sup> 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.<sup>8</sup>

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.<sup>6,9</sup>

### 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                               | Shafirir, 1996              |
| Síndrome de la grasa visceral            | Matsuzawa, 1997             |

como los factores de riesgo asociados con la aterosclerosis. 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 aterosclerosis.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup>

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.<sup>12,13</sup>

### 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 <sup>2</sup> 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  $\geq 6.1$  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  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  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.<sup>14</sup>
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).<sup>15</sup>

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”.<sup>16</sup>
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.<sup>13</sup>

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.<sup>16</sup>

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.<sup>17</sup>

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.<sup>18</sup>

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.<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup>

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 anomalías de glucosa, obesidad central, dislipidemia, hipertensión  | Resistencia a la insulina en población no diabética          | Acentúa la fisiopatología, pero requiere mediciones específicas                               |
| 2001<br>2005 | ATP III / AHA<br>– NHLBI | Síndrome metabólico                                     | Obesidad central, triglicéridos altos, HDL bajo, hipertensión, glucosa en ayuno elevada   | Agregado de factores de riesgo clásicos cardiometabólicos    | Definición práctica, ampliamente utilizada; puntos de corte algo arbitrarios                  |
| 2005         | IDF                      | Síndrome metabólico (con hinchapié 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<br>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 cardio metabólicos                  | Facilita la comparación de estudios; mantiene enfoque dicotómico                              |
| 2023         | AHA                      | Síndrome cardiometabólico 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 estadificación 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.<sup>21,22</sup>

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.<sup>23</sup> 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 codificante, destacándose el papel de los microARN.<sup>24</sup>

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 hipercalóricas o el sedentarismo, pueden provocar alteraciones metabólicas persistentes.<sup>25</sup>

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.<sup>26</sup>

Asimismo, existe evidencia que indica que factores ambientales, particularmente nutricionales, durante periodos 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 periodo se asocia con una desregulación del apetito a través de insulina y leptina, aumentando la prevalencia de obesidad por programación metabólica.<sup>27</sup>

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

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.<sup>30</sup>

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 PPARC y ADIPOQ, relacionados con inflamación y resistencia a la insulina.<sup>31</sup>

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.<sup>32</sup>

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.<sup>33</sup> 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.<sup>34</sup>

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.<sup>35</sup>

### **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.<sup>35</sup>

Por años, la acumulación de grasa en el hígado se llamó NAFLD, en particular en personas sin consumo de alcohol.<sup>36</sup> En 1980, Ludwig y su grupo definieron NASH para casos con inflamación.<sup>37</sup> En 1986, Sacher y Thaler propusieron NAFLD como una categoría diferenciadora relacionada con enfermedades metabólicas.<sup>38</sup> 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.<sup>38,39</sup>

La prevalencia global de MASLD reportada en 2022 fue de 32.4%, convirtiéndose en la principal causa de enfermedad hepática mundial;<sup>40</sup> en América Latina alcanza hasta el 44.4%.<sup>40</sup> 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.<sup>39,40,41</sup> En sujetos con diabetes mellitus, el riesgo de padecer MASLD se duplica, lo que puede conducir, eventualmente, a carcinoma hepatocelular.<sup>42,43</sup>

MASLD incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática y neoplasias intra y extrahepáticas, como el carcinoma hepatocelular.<sup>44,45</sup> 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.<sup>46</sup> Esto aumenta la expresión del gen SREBP1, favorece la acumulación de triacilglicérols, 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.<sup>47,48</sup>

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.<sup>48,49</sup> La acumulación de lípidos origina lipotoxicidad, activa vías y señales relacionadas con el estrés oxidativo, transmite 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.<sup>50</sup>

En la esteatohepatitis asociada con disfunción metabólica (MASH), la activación del sistema inmunológico y las citocinas, 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.<sup>32,51</sup>

La permanencia y avance de la inflamación resulta en fibrosis hepática, agravada por el aumento en marcadores inflamatorios ante la obesidad.<sup>52</sup> Hay estudios que demuestran que la esteatosis induce la activación de la vía NF- $\kappa$ B, lo que a su vez estimula la liberación de mediadores proinflamatorios: TGF- $\beta$ , ligando Fas, TNF- $\alpha$ , leptina, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, todos contribuyentes a la aparición de la lesión hepatocelular mediada por ROS.<sup>53</sup> 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.<sup>42,53</sup>

La leptina, hormona liporreguladora, controla la homeostasis de los lípidos durante periodos 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.<sup>53</sup>

### 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.<sup>57</sup>

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.<sup>58</sup> 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.<sup>58</sup>

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.<sup>59</sup> 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.<sup>60</sup>

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.<sup>61,62</sup>

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.<sup>63</sup> 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*.<sup>64</sup>

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.<sup>65</sup> 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-oleoilglicerol.

### 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.<sup>66</sup> 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.<sup>67</sup>

### 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 fibrinólisis, 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 fibrinólisis, lo que contribuye a la aterogénesis y a eventos aterotrombóticos secundarios.<sup>60,68</sup>

Las anomalías en la cascada de la coagulación y fibrinólisis 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.<sup>61,68</sup> 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.<sup>69</sup>

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.<sup>66-70</sup> 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.<sup>71,72</sup> 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.<sup>73</sup>

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.<sup>74,75</sup>

### 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.<sup>76</sup>

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.<sup>76,77</sup> 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 cardíaca y renal, relegando otras manifestaciones orgánicas. Recientemente, la enfermedad hepática esteatótica 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.<sup>78</sup>

El fenotipo respiratorio también evidencia esta relación: apnea obstructiva del sueño, hipoventilación 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.<sup>79,80</sup>

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.<sup>80</sup> 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.<sup>81,82</sup>

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.<sup>83,84</sup>

## DISCUSIÓN

El eje tiroideo se incluyó en esta discusión debido a la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en personas con obesidad y síndrome metabólico.<sup>85,86,87</sup> 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, dislipidemia 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 cerebrovasculares 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 protrombótico                   | Activación crónica de las vías inflamatorias, aumento de PAI 1, fibrinógeno, fibrinólisis, 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   |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |    |  |  |  |
| <b>CARDIACO</b>   | <b>RENAL</b>  | <b>METABOLICO</b>   | <b>HEPATICO</b>   | <b>TEJIDO ADIPOSO</b>   | <b>INFLAMACION</b>  |
| NT-Pro BNP<br>Troponina us  | Cistatina C<br>KIM-1<br>Microalbuminuria/<br>Rel ACR<br>NGAL<br>FGF 23            | Col-T<br>Col HDL<br>Col LDL<br>Col No HDL<br>TG<br>Apo B<br>Lip A<br>Glucosa<br>HbA1c<br>Glucosa 1 h<br>posprandial<br>Glucosa 2 h<br>posprandial<br>Insulina | FIB-4<br>ELF<br>ET  | Leptina<br>Adiponectina   | PCR us<br>IL-6<br>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 cardiometabólicos 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 disfunción 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 estadificación 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 cardiometabólico. 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/NEJra1110560>
10. Historia de la diabetes. Enciclopedia. <https://academia-lab.com/enciclopedia/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/jap-physiol.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. [https://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmc.htm](https://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.0000111245.75752.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/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/nu11112664>
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](https://doi.org/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, Theodosios-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 síndrome: 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 hiperuricemia 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 Potencial Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolytic 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. Isezuo 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, Ratziu 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.0000000000000520>
  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 Frel 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. Piliilis S, Manolakou S, Tsiavou 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 syn-

drome. 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.

# 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 Huggo Córdova Pluma,<sup>1</sup> Diana Gutiérrez Buenabad,<sup>2</sup> Pamela Morán Nogueira,<sup>3</sup> Edgar Omar Herrera Cognos,<sup>4</sup> José Enrique Cruz Aranda,<sup>5</sup> Víctor Zabaneh Campos<sup>6</sup>

### 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

<sup>1</sup>Médico internista, unidad de neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

<sup>2</sup>Psicóloga, titular de la Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

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

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

<sup>5</sup>Médico internista y geriatra, profesor de asignatura, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

<sup>6</sup>Médico pasante de servicio social en investigación, Hospital Ángeles Pedregal, Universidad Anáhuac, 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 Huggo 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, Zabaneh Campos V. 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.<sup>1,2,3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>5,6,7</sup> 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.<sup>8,9,10</sup>

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.<sup>6,11,12</sup> 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  $\beta$ -amiloide, así como a la disminución en la integridad sináptica.<sup>13</sup>

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.<sup>9,14</sup>

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.<sup>4,15,16,17</sup> 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.<sup>18</sup> La escala de Hamilton para depresión (HAM-17) es ampliamente utilizada para cuantificar los síntomas depresivos en contextos clínicos y de investigación.<sup>19</sup> 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.<sup>20,21,22</sup>

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  $\pm 15.6$ ), 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.<sup>5,7</sup> 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.<sup>23,24,25</sup>

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

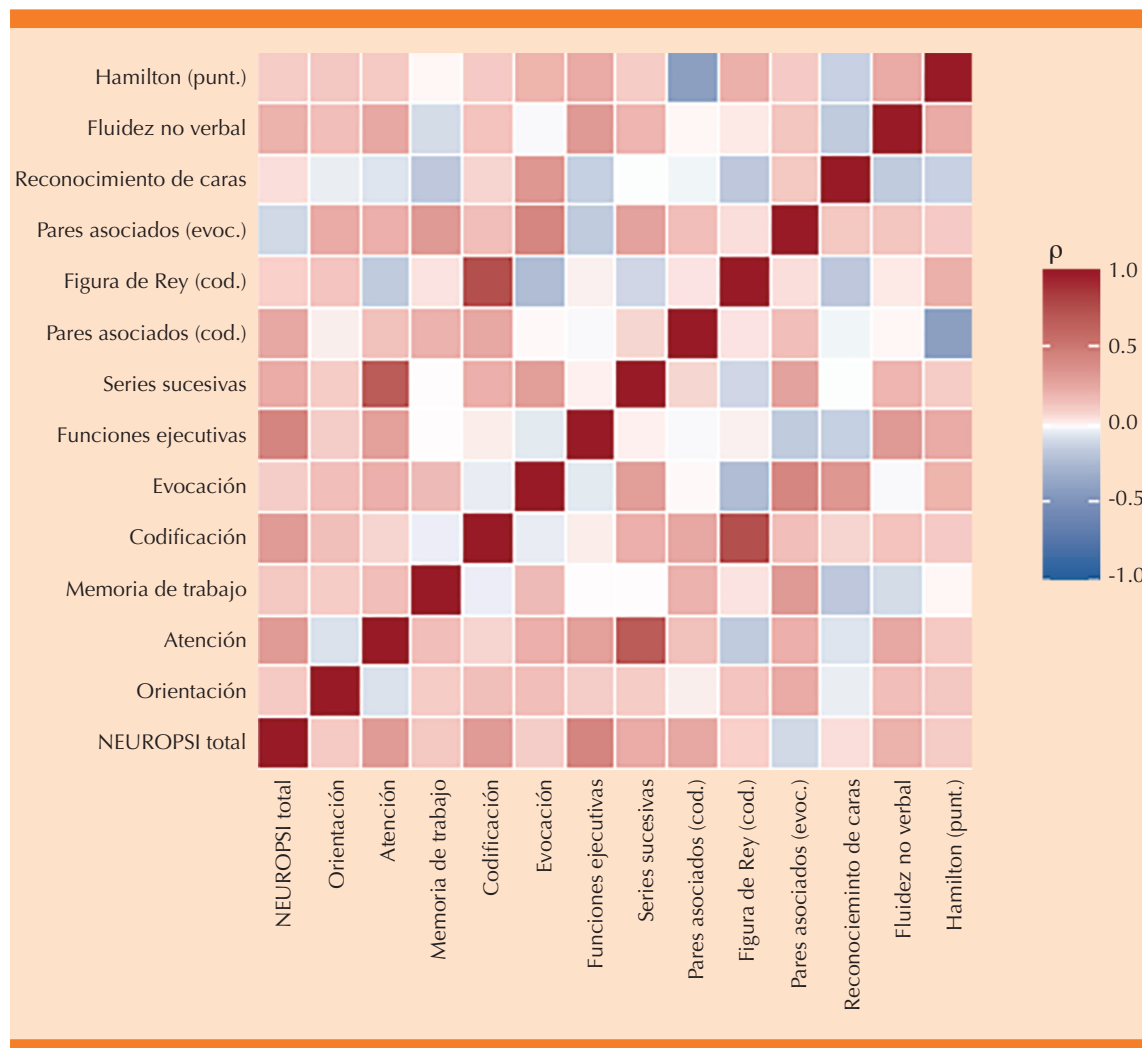
**Cuadro 4.** Matriz de correlaciones entre dominios cognitivos, subpruebas vulnerables y síntomas depresivos

| 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  $\rho$  de Spearman.  $p < .05$ , \* $p < .01$ , \*\* $p < .001$ . Se muestra la matriz triangular inferior.

cognitivos vulnerables aquí identificados.<sup>12,26</sup> El deterioro sutil en estos dominios podría representar un marcador temprano de daño neurocognitivo asociado con diabetes tipo 3.

En relación con los 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.<sup>26,27</sup> 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.<sup>28,29</sup>

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 insulínica 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-

rollar 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, Fritsche 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. *Ageing 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](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 Publica 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 Neurosurg 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.genhosp-psych.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/nrneuro.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,<sup>1</sup> Gerardo Leija Alva,<sup>1</sup> Paulina Aguilar Lázaro,<sup>1</sup> Angélica Serena Alvarado García,<sup>1</sup> María Magdalena Valencia Gutiérrez,<sup>2</sup> César Ochoa Martínez,<sup>3</sup> Víctor Huggo Córdova Pluma,<sup>4</sup> Ramón Jesús Barrera Cruz,<sup>5</sup> Eduardo Meneses Sierra<sup>6</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Analizar los principales componentes que permitan acortar la dimensión de variables sociodemográficas, clínicas, génicas, 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  $8.33 \pm 5.04$ , depresión  $5.18 \pm 4.03$ , memoria  $97.76 \pm 17.30$ , atención y memoria  $107.21 \pm 31.45$ , días enfermo  $17.55 \pm 18.05$ , dosis de vacuna  $2.73 \pm 0.91$ , IMC  $25.75 \pm 4.26$ , peso  $70.30 \pm 14.76$  kg, tensión arterial sistólica  $115.24 \pm 17.10$  mmHg, tensión arterial diastólica  $73.70 \pm 11.80$  mmHg, IL-4:  $0.30 \pm 0.24$ , IL-1b;  $0.21 \pm 0.27$ , SOCS3:  $0.41 \pm 0.31$ ; ILF13:  $0.28 \pm 0.24$ ; IFNL4:  $0.24 \pm 0.21$ , saturación de oxígeno:  $95.17 \pm 1.59$ , días enfermo:  $17.80 \pm 17.65$ .

**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 participe 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 ( $8.33 \pm 5.04$ ), depression ( $5.18 \pm 4.03$ ), memory ( $97.76 \pm 17.30$ ), attention and memory ( $107.21 \pm 31.45$ ), days sick ( $17.55 \pm 18.05$ ), vaccine dose ( $2.73 \pm 0.91$ ), BMI ( $25.75$

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

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

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

<sup>4</sup> Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

<sup>5</sup> Médico internista, Universidad Anáhuac-Mayab, Mérida, Yucatán.

<sup>6</sup> 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.

± 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-1β (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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>4,5</sup> 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 post-infecciosa.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup>

Los síntomas neurológicos de fatiga, deterioro cognitivo y niebla mental son los más reportados, todos con ocurrencia superior a 12 semanas posteriores al diagnóstico.<sup>8,9</sup> 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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup>

### 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- $\alpha$ ).<sup>13</sup> 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- $\kappa$ B (particularmente asociada con el TNF) parecen ser las vías de señalización más diferencialmente enriquecidas.<sup>14,15</sup> La inflamación crónica puede provocar daño a los tejidos y contribuir a la persistencia de síntomas de fatiga y dolor muscular.<sup>16</sup>

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.<sup>17,18,19</sup> En el periodo posagudo, los marcadores inflamatorios, como la IL-6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la proteína inducida por interferón (IFN)- $\gamma$  (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- $\gamma$  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- $\alpha$  es potencialmente mortal.<sup>20,21,22</sup> Otras moléculas coligadas son: aumento de la expresión del miARN-21 ( $4.50 \pm 1.03$ ) en comparación con pacientes sin síndrome post COVID-9 ( $12.60 \pm 3.52$ );  $p < 0.0001$ , así como aumento en las concentraciones del transcrito del gen regulador de TGF- $\beta$  ( $0.56 \pm 0.27$  comparado con  $1.83 \pm 0.98$ ).<sup>23</sup>

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.<sup>23,24</sup> 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.<sup>23</sup>

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.<sup>25</sup>
- *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.<sup>26</sup> El resultado va de normal, leve, moderado a grave; confiabilidad del 0.89 al 0.95.

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.<sup>27</sup>

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”.<sup>3,4</sup>

### Extracción de ARNm

Se efectuó con la técnica de TRIzol<sup>®</sup> Reagent, mezcla de fenoles; para síntesis de ADNc se utilizó el equipo de síntesis “SensiFAST cDNA Synthesis Kit/Bioline”, 4  $\mu$ 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%.<sup>28</sup> 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-Smirno: 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  $8.33 \pm 5.04$ , depresión  $5.18 \pm 4.03$ , memoria  $97.76 \pm 17.30$ , atención y memoria  $107.21 \pm 31.45$ , días enfermo  $17.55 \pm 18.05$ , dosis de vacuna  $2.73 \pm 0.91$ , IMC  $25.75 \pm 4.26$ , peso  $70.30 \pm 14.76$  kg, tensión arterial sistólica  $115.24 \pm 17.10$  mmHg, tensión arterial diastólica  $73.70 \pm 11.80$  mmHg, IL-4:  $0.30 \pm 0.24$ , IL-1b:  $0.21 \pm 0.27$ , SOCS3:  $0.41 \pm 0.31$ ; ILF13:  $0.28 \pm 0.24$ ; IFNL4:  $0.24 \pm 0.21$ , saturación de oxígeno:  $95.17 \pm 1.59$ , días enfermo:  $17.80 \pm 17.65$ .

### 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 citocilna 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 analisis factorial describen que las variables que se repiten en varios factores deben eliminarse para que los elementos quedan 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                                    | % Varianza | Acumulado % | Total                         | % Varianza | 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.

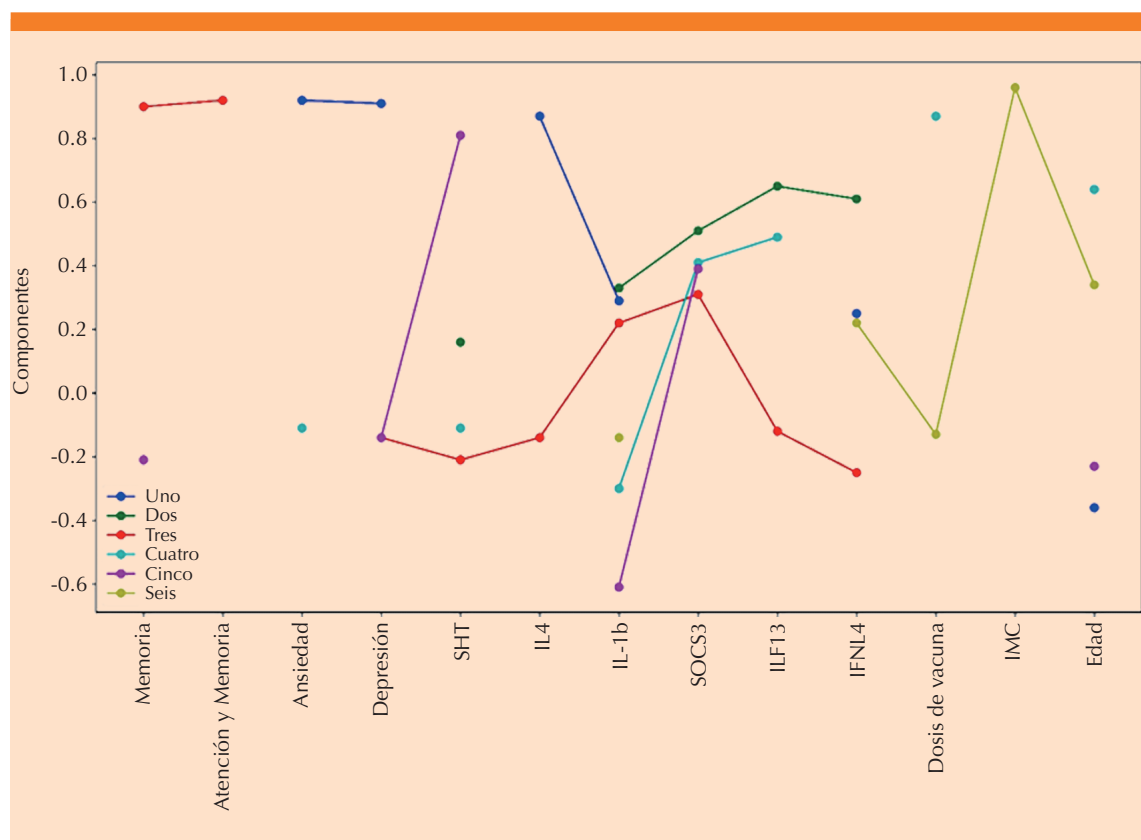
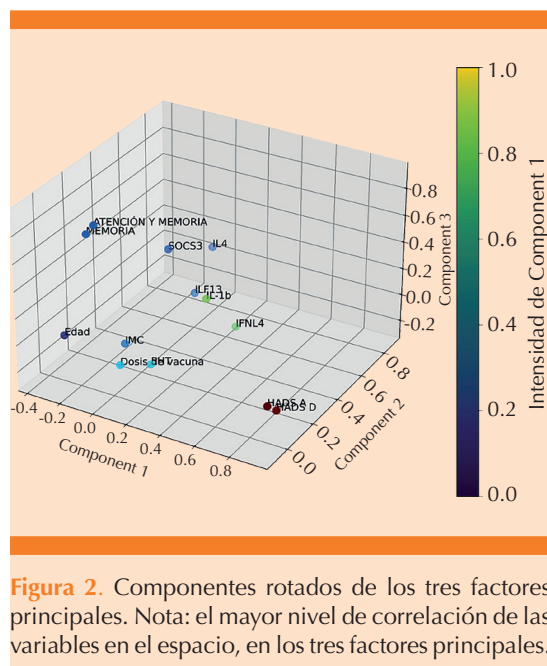


Figura 1. Ubicación de los componentes por factor. El análisis para la extracción fue por el método de componentes principales y la rotación por el método Varimax con normalización de los datos de Kaiser.

**Cuadro 2.** Matriz de componentes rotados con pesos factoriales superiores a.<sup>29</sup>

| 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 $\beta$ , 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 $\beta$  y la expresión de ARNm dentro del giro dentado del hipocampo dorsal. Al administrar morfina sistémica disminuye la expresión de IL-1 $\beta$  en el hipocampo, inducida por el estresor agudo.<sup>29</sup> Durante la pandemia Mazza reportó que la prevalencia de ansiedad y depresión en supervivientes de cuadros agudos de COVID19 fue del 31 al 42%.<sup>30</sup> Por su parte, Ye comunicó la desregulación sistémica de las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , CXCL10, y CCL2 durante y después de la infección.<sup>31</sup> 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 COIVD19. Esto pudiera significar que quizá tuvieron una elevación de la IL-1β 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.<sup>32</sup> 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.<sup>33,34</sup>

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-1β, 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.<sup>24</sup> 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”.<sup>35</sup> A pesar de ello poco se ha descrito acerca de SOCS3 e INFL4 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, INFL4 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.<sup>36</sup> 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-I 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.<sup>37</sup> 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 INFL4, 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 retardada<sup>38</sup> 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 sistémica<sup>39</sup> 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.<sup>41,42</sup> Esto puede explicar la persistencia en IL-1 $\beta$  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,

quien 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).<sup>42</sup>

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. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky 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. *Medicinas 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, García 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](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, Lemaighen A, Beauflis 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 coinfecting 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)

<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10987>

# 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,<sup>1</sup> Coralys Germania Abreu Rosario,<sup>2</sup> José Ramón Arellano Cano,<sup>3</sup> César Ochoa Martínez,<sup>4</sup> Ariana Nataly Morales López,<sup>5</sup> José Héctor Sánchez Mijangos,<sup>6</sup> Jorge Vázquez García,<sup>7</sup> Rafel Violante Ortiz,<sup>8</sup> Paola Zarza Reynoso,<sup>9</sup> Berenice Cerón Trujillo,<sup>10</sup> Edgar Ramírez Ramírez,<sup>11</sup> Alberto Agustín Palacios García<sup>12</sup>

### 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 nutraceutico 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:** Nutraceutico; 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

<sup>1</sup> Endocrinólogo, Hospital San Angel Inn Universidad, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Endocrinóloga, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

<sup>3</sup> Psiquiatra, Consorcio Mexicano de Neuropsicofarmacología, Mexicali, Baja California.

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

<sup>5</sup> Doctora en Educación, Hospital Pediátrico de Coyoacán, Ciudad de México.

<sup>6</sup> Médico internista, Clínica Omega Diabetes, Ciudad de México.

<sup>7</sup> Médico general, CEADO Centro Especializado en diabetes y obesidad, Ciudad de México.

<sup>8</sup> Endocrinólogo, Centro de Estudios de Investigaciones Metabólicas y Cardiovasculares SC, Tampico, Tamaulipas.

<sup>9</sup> Maestra en Nutrición Aplicada, práctica privada, Ciudad de México.

<sup>10</sup> Aequitas Medica.

<sup>11</sup> Médico general, Aequitas Medica, Ciudad de México.

<sup>12</sup> Geriatra, Laboratorios Columbia, Ciudad de México.

### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-51527019>

<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.<sup>1,2</sup> Debido a su creciente prevalencia y su repercusión en la salud, se considera un problema prioritario de salud pública en todo el mundo.<sup>3</sup> Las estrategias que hoy en día se recomiendan para su tratamiento incluyen: orientación nutricional, ejercicio estructurado, apoyo psicológico y psiquiátrico, medicamentos y cirugía bariátrica.<sup>2</sup> Los fármacos, en particular, son parte integral del proceso actual de tratamiento del paciente con obesidad.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup> Además, algunos medicamentos no están al alcance de todos los pacientes debido a su costo o disponibilidad limitada.<sup>3</sup> 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.<sup>5</sup> Incluso, entre quienes reciben tratamiento, una proporción considerable recupera peso con el tiempo, con tasas de recurrencia similares entre los distintos enfoques terapéuticos.<sup>6</sup>

Los nutracéuticos son compuestos bioactivos derivados de alimentos que han demostrado ventajas en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades.<sup>7,8</sup> 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.<sup>9-16</sup>

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.<sup>9</sup> Además, con frecuencia, los ensayos clínicos no transmiten 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.<sup>17</sup> 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.<sup>17</sup> 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.<sup>17</sup>

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.<sup>17</sup> 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.<sup>18-22</sup>

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

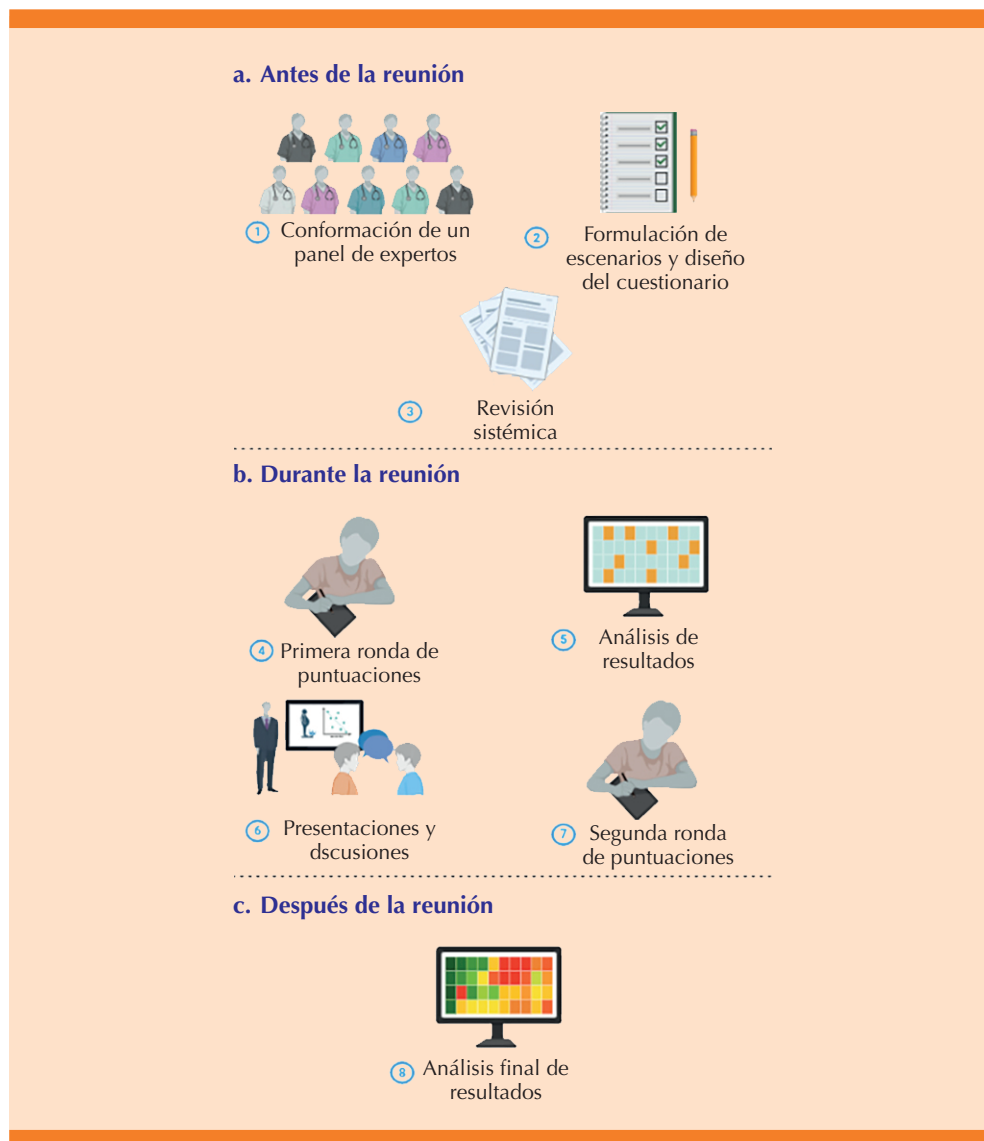
### Conformación del panel de expertos

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. Después 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/m<sup>2</sup>, 30 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>, 35 a 39.9 kg/m<sup>2</sup> y más de 40 kg/m<sup>2</sup>.

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).<sup>17</sup> Se definió que existía acuerdo cuando no más de dos panelistas calificaron fuera del rango de tres puntos que contenía la mediana.<sup>17</sup>

### 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 colestiasis; 8) con enfermedad hepática grasa asociada con disfunción metabólica; 9) con arritmia; 10) con insuficiencia cardíaca; 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/m<sup>2</sup>, 30 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>, 35 a 39.9 kg/m<sup>2</sup> y más de 40 kg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>, 30 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>, 35 a 39.9 kg/m<sup>2</sup> y más de 40 kg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>, 30 a 34.9 kg/m<sup>2</sup>, 35 a 39.9 kg/m<sup>2</sup> y más de 40 kg/m<sup>2</sup>. 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.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup>

**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 | 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 | Pacientes con exceso de adiposidad y enfermedad hepática grasa | Pacientes con exceso de adiposidad y arritmia | Pacientes con exceso de adiposidad e insuficiencia cardíaca | Pacientes con exceso de adiposidad e hipertensión | Pacientes con exceso de adiposidad y riesgo cardiovascular elevado | Pacientes con exceso de adiposidad y enfermedad renal crónica | IMC                       |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|--|---|---------------------------|
| Reducción del exceso de adiposidad   | 9  | 9  | 9  | 8.5  | 8.5  | 8  | 8  | 9  | 9   | 9   | 9   | 8.5  | 8   | 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 8.5  | 8.5  | 8  | 8  | 9  | 9   | 9   | 9   | 8.5  | 8   | 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 8.5  | 8  | 8  | 8  | 9  | 9   | 9   | 9   | 8.5  | 8   | 35-39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 8.5  | 8  | 8  | 8  | 9  | 9   | 9   | 9   | 8.5  | 8   | >40 kg/m <sup>2</sup>     |
| Reducción de la circunferencia de cintura  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 8  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 8  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 8  | 9   | 9   | 8.5   | 9  | 9   | 35-39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 8  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | >40 kg/m <sup>2</sup>     |
| Reducción de la reganancia de peso   | 9  | 9  | 8.5  | 9  | 9  | 8  | 8  | 9  | 9   | 8   | 9   | 9  | 9   | 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 8.5  | 9  | 9  | 8  | 8  | 9  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 8.5  | 9  | 9  | 8  | 8  | 9  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | 35-39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 8.5  | 9  | 9  | 8  | 8  | 9  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | >40 kg/m <sup>2</sup>     |
| 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   | 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | 35-39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 9   | 9   | 9   | 9  | 9   | >40 kg/m <sup>2</sup>     |

**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 | Musculosquelético | 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 <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8.5          | 8          | 8                                       | 8.5      | 8            | 30–34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8.5          | 8          | 8                                       | 8.5      | 8            | 35–39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8.5          | 8          | 8                                       | 8.5      | 8            | >40 kg/m <sup>2</sup>     |
| Naltrexona-bupropión | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 25–29.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 30–34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 35–39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | >40 kg/m <sup>2</sup>     |
| Orlistat             | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 25–29.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 30–34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 35–39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | >40 kg/m <sup>2</sup>     |
| Fentermina           | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 25–29.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 30–34.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | 35–39.9 kg/m <sup>2</sup> |
|                      | 8              | 8                 | 8            | 8          | 8                                       | 8        | 8            | >40 kg/m <sup>2</sup>     |

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.<sup>4</sup> 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.<sup>23</sup> 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.<sup>2,4,23</sup> 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.<sup>24</sup> 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.<sup>24</sup>

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

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.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup> Si bien no está formalmente contraindicado en estos grupos, su prescripción debe basarse en una evaluación clínica individualizada.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>11,12,13</sup> 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/m<sup>2</sup> en el IMC.<sup>12</sup> El único efecto adverso que alcanzó significación estadística en comparación con el placebo fue la distensión abdominal, reportada en el 24% de los participantes.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup> Estas ventajas clínicas podrían atribuirse a la supresión del apetito mediada por la grelina, como se ha demostrado en modelos animales y estudios clínicos.<sup>11,14</sup>

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.<sup>11</sup> 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.<sup>11</sup> 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.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup>

La recuperación de peso luego de una pérdida exitosa representa uno de los mayores desafíos en el tratamiento a largo plazo de la obesidad.<sup>6</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>6</sup> Está demostrado que los hidrolizados de *Saccharomyces cerevisiae* ejercen efectos inmunomoduladores, incluidos la disminución de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y el aumento de la IL-10, de perfil antiinflamatorio.<sup>16</sup> 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.<sup>12</sup> 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.<sup>25</sup> 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-topiramato 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.<sup>25,26</sup>

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.<sup>11,12,13</sup> 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 nutraceutico 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.<sup>6,16,27</sup> 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 inmunomoduladoras 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 Viatrix 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, Castañe-Sitjas 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/40/88cfae30363494/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  $\beta$ -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/bmjopen-2022-002156>
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. [10.1016/j.clinthera.2020.10.010](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.10.010)
27. Bertuccioli 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,<sup>1</sup> Mahdieh Kalate,<sup>2</sup> Sayyed Majid Sadrzadeh,<sup>4</sup> Zeinab Jalambadani<sup>3</sup>

#### 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  $67.32 \pm 13.166$ . 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  $67.32 \pm 13.166$  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

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine.

<sup>2</sup> Medical student, Student Research Committee.

<sup>3</sup> Non-Communicable Diseases Research Center.

Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

<sup>4</sup> 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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> Una disminución en el nivel de conciencia aumenta el riesgo de aspiración<sup>5</sup> debido a la pérdida de eficiencia en los mecanismos protectores contra la aspiración.<sup>6</sup> Por ejemplo, una disminución en el reflejo del vómito puede incrementar el riesgo de micro y macroaspiración y derivar en neumonía.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup> 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.<sup>1</sup>

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.<sup>9</sup> 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.<sup>8,10</sup> 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.<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup> Gran parte de las sustancias responsables de la intoxicación y disminución del nivel de conciencia son antidepresivos tricíclicos, que incluyen sedantes, benzodiazepinas, alcohol, fármacos anticolinérgicos y narcóticos.<sup>14,15</sup> 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.<sup>16,17</sup> Otros factores con influencia son: el tipo de droga administrada, antecedente de consumo de alcohol y tabaquismo, edad, sexo y nivel de conciencia inicial.<sup>1</sup>

La definición de ictus es: trastorno neurológico súbito de origen vascular local. Cada año ocurren 15 millones de ictus en todo el mundo.<sup>18</sup> En Estados Unidos, el ictus es la tercera causa de muerte, después de los problemas cardiacos y el cáncer.<sup>19</sup> La insuficiencia respiratoria causada por ictus resulta en intubación para el 6% de pacientes con ictus isquémicos y el 30% con hemorrágicos.<sup>20</sup> Más de un tercio de los pacientes con ictus resultan con neumonía.<sup>21</sup> De hecho, la neumonía representa el porcentaje más alto de muertes entre las complicaciones del ictus.<sup>22</sup> 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.<sup>23</sup>

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.<sup>24,25</sup> La disfagia y la aspiración pulmonar son complicaciones comunes luego de una lesión cerebral traumática poco estudiadas.<sup>26,27</sup> En estos pacientes, la insuficiente atención médica de la disfagia puede aumentar el riesgo de neumonía por aspiración.<sup>28</sup> 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  $\pm$  3.6), diástole (83.83  $\pm$  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.<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup> La edad avanzada es un factor de riesgo de neumonía por aspiración.<sup>31</sup> 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.<sup>30,32</sup> 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.<sup>33</sup> Sin duda, son muchos los factores traumáticos y no traumáticos que pueden originar la disminución del nivel de conciencia.<sup>1</sup>

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 subaracnoideas, 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.<sup>34</sup> 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.<sup>35</sup> 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.<sup>36</sup>

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%).<sup>37</sup> 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.<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup> 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.<sup>31</sup> 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.<sup>38</sup> El estudio de Perković y coautores reportó mayor riesgo en pacientes ancianos con intoxicación por benzodiazepinas y mayor tasa de hospitalización.<sup>39</sup>

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.<sup>40</sup> 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 laríngeos 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 Fateh 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, Sabzghabae 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/doi: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, Mansourati J, et al. Short loss of consciousness: etiology and diagnostic approach. Results of a prospective study. *Presse Medicale (Paris, France)*. 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:** Darrollar 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 trasmite 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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

Los diferentes segmentos aórticos toracoabdominales exhiben distintas respuestas a los cambios hemodinámicos y de presión,<sup>4</sup> 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.<sup>5,6</sup>

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.<sup>7</sup> 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 afectarían la aorta, síndromes aórticos agudos, aneurismas, hipovolemia o inestabilidad hemodinámica aguda, insuficiencia cardíaca 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.<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup> 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.<sup>10,11</sup>

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  $8.19 \pm 1.43$ , 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.

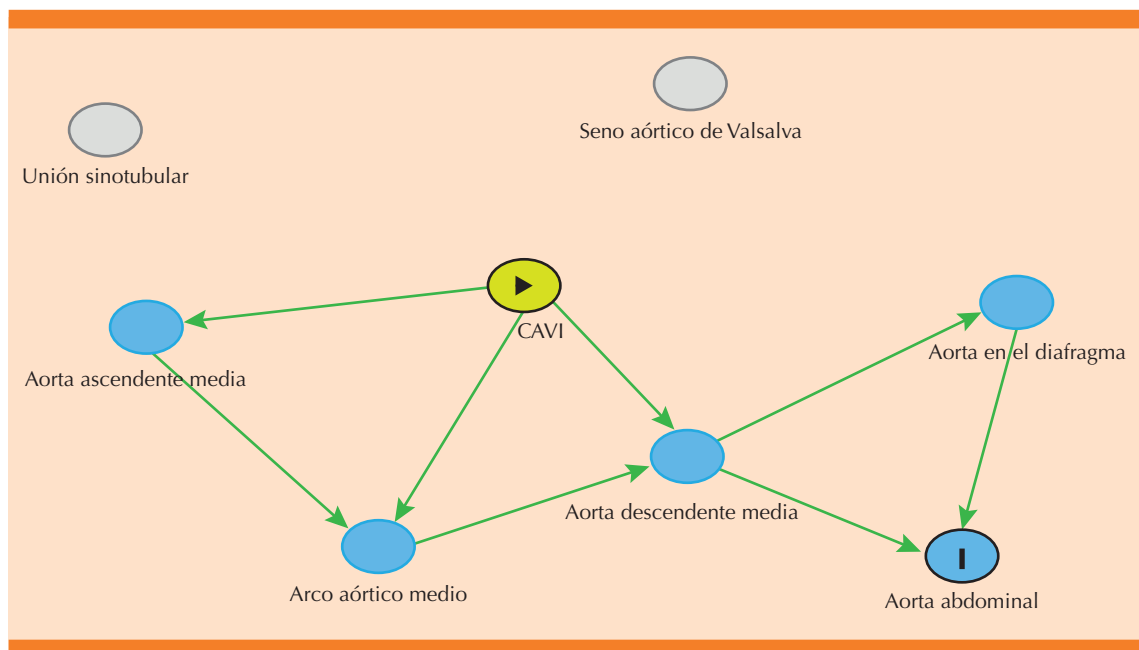
0.1415, lo que confirma que el efecto indirecto es el mecanismo principal a través del cual la rigidez arterial, representado por CAVI, influye en la aorta abdominal. **Cuadro 3**

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.<sup>11</sup> 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,<sup>12</sup> 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<sup>13,14</sup> 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,<sup>15</sup> 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,<sup>16,17</sup> 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

### Conflicto 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. Ziemán 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](https://www.ebsco.com). <https://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. Jähren 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](http://www.medicinainterna.org.mx)

Solo en caso de que no pueda acceder al sistema de gestión OJS podrá mandar su artículo al correo electrónico [revisiendearticulos@medintmex.com](mailto:revisiendearticulos@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](http://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, invariablemente, 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 ( $\chi^2$ , 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 incompreensión. 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 enseguida 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, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4<sup>th</sup> 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;34(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.jgyobfe.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://casosclinicosdemedicinainterna.org.mx/login>
12. **Cartas al editor**

Éstas 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

#### Conflicto 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 ASEGURAN 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.