



Periodicidad trimestral, Volumen3, Numero 3, Años (2025), Pag. 1-22

Recibido: 2025-05-04

Aceptado: 2025-06-04

Publicado:2025-07-04

**Fenotipos inflamatorios en enfermedades crónicas: panel mínimo para
estratificación de riesgo**

**Inflammatory Phenotypes in Chronic Diseases: Minimum Panel for
Risk Stratification**

Autor

Dayana Lisseth Moreira Palma

lisseth_moreira16@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6639-2981>

Universidad del Azuay

Cuenca-Ecuador

Resumen

Las enfermedades crónicas no transmisibles, particularmente las de base cardiometabólica, constituyen la principal causa de morbimortalidad en el contexto latinoamericano, configurando un escenario en el cual la inflamación sistémica de bajo grado desempeña un papel determinante como mecanismo transversal de progresión y riesgo residual. Esta problemática evidencia la necesidad de incorporar herramientas de estratificación que integren biomarcadores inflamatorios accesibles y clínicamente aplicables. El objetivo del estudio fue diseñar y evaluar un panel mínimo de marcadores inflamatorios para la estratificación de riesgo en enfermedades crónicas, sustentado en evidencia epidemiológica nacional y modelado estadístico avanzado. La metodología adoptó un enfoque cuantitativo, no experimental y analítico, basado en el análisis de fuentes e informes estatales y organismos nacionales e internacionales, complementado con técnicas de estadística avanzada, incluyendo regresión penalizada tipo LASSO y Ridge, análisis de conglomerados y evaluación de capacidad discriminativa mediante curva ROC. Los resultados evidenciaron que la proteína C reactiva ultrasensible y el índice neutrófilo linfocito constituyen los predictores con mayor estabilidad estadística y coherencia fisiopatológica, permitiendo identificar tres fenotipos inflamatorios diferenciados con capacidad discriminativa moderada. La integración de estos marcadores demostró viabilidad operativa, consistencia estructural y pertinencia clínica para tamizaje y priorización sanitaria, consolidando un esquema de estratificación basado en perfiles biológicos cuantificables y no exclusivamente en diagnósticos categóricos.

Palabras clave: Fenotipos inflamatorios, Enfermedades crónicas, Estratificación de riesgo, Proteína C reactiva ultrasensible, Índice neutrófilo linfocito, Regresión penalizada, Riesgo cardiometabólico.

Abstract

Chronic non-communicable diseases, particularly those of cardiometabolic origin, represent the leading cause of morbidity and mortality in Latin America, establishing a context in which low-grade systemic inflammation plays a decisive role as a transversal mechanism of progression and residual risk. This situation highlights the need to incorporate risk stratification tools that integrate accessible and clinically applicable inflammatory biomarkers. The objective of this study was to design and evaluate a minimum panel of inflammatory markers for risk stratification in chronic diseases, supported by national epidemiological evidence and advanced statistical modeling. The methodology followed a quantitative, non-experimental, and analytical approach based on the analysis of official reports and databases from governmental, national, and international organizations, complemented by advanced statistical techniques including LASSO and Ridge penalized regression, cluster analysis, and discriminatory capacity assessment through ROC curve evaluation. The results showed that high-sensitivity C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio were the most stable and physiopathologically coherent predictors, allowing the identification of three differentiated inflammatory phenotypes with moderate discriminatory performance. The integration of these biomarkers demonstrated operational feasibility, structural consistency, and clinical relevance for screening and healthcare prioritization, supporting a stratification framework based on quantifiable biological profiles rather than exclusively categorical diagnoses.

Keywords: Inflammatory phenotypes, Chronic diseases, Risk stratification, High-sensitivity C-reactive protein, Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Penalized regression, Cardiometabolic risk.

Introducción

La inflamación persistente de bajo grado constituye un mecanismo transversal en la génesis, progresión y descompensación clínica de múltiples enfermedades crónicas, al modular la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la activación inmunometabólica y el remodelado tisular. (Alfaro et al., 2022). En este marco, la evidencia reciente ha consolidado la noción de que la “carga inflamatoria” no se distribuye de manera homogénea entre personas con diagnósticos similares, sino que se expresa como fenotipos inflamatorios con trayectorias clínicas diferenciadas. (Fernández & Torres, 2023). Esta heterogeneidad se vuelve especialmente relevante cuando se pretende anticipar eventos adversos, optimizar la intensidad terapéutica y asignar recursos con criterios de riesgo, dado que los esquemas de estratificación basados solo en variables demográficas y comorbilidades tienden a subestimar el componente inflamatorio residual. (Fernández & Torres, 2023).

La caracterización de fenotipos inflamatorios supone, por tanto, un tránsito desde un enfoque diagnóstico centrado en etiquetas nosológicas hacia un enfoque pronóstico centrado en patrones biológicos medibles, comparables y reproducibles. (Alfaro et al., 2022). En cardiometabolismo, por ejemplo, se ha descrito una asociación significativa entre marcadores inflamatorios sistémicos y agregación de factores de riesgo, como el síndrome metabólico, reforzando la pertinencia de incorporar biomarcadores simples en la evaluación clínica y poblacional. (Vera-Ponce et al., 2021). De modo convergente, en enfermedad coronaria se ha documentado que perfiles séricos proinflamatorios, incluyendo interleucina 6 y marcadores relacionados, se asocian con variabilidad interindividual en progresión clínica, lo que respalda su valor para estratificación de riesgo más allá del perfil clásico. (García-Camarero et al., 2023).

En enfermedades respiratorias crónicas, la discusión sobre fenotipos y endofenotipos ha adquirido densidad clínica por su impacto en la selección terapéutica y en la predicción de exacerbaciones. (Álvarez-Gutiérrez et al., 2022). En asma grave, los consensos recientes han remarcado la utilidad de segmentar la inflamación (p. ej., eosinofílica, neutrofílica o mixta) a partir de marcadores accesibles y criterios clínicos, con

implicaciones directas en el uso de terapias dirigidas. (Álvarez-Gutiérrez et al., 2022). En EPOC, la práctica clínica ha avanzado hacia modelos de fenotipificación y reconocimiento de perfiles con distinta carga inflamatoria y riesgo de eventos, lo que refuerza la necesidad de paneles operativos y estandarizados que puedan integrarse a la atención habitual. (Mostaza et al., 2022).

Sin embargo, un desafío recurrente es el equilibrio entre profundidad biológica y factibilidad operativa: muchos biomarcadores inflamatorios con alta validez mecánica no son coste-efectivos ni escalables para uso sistemático, especialmente en escenarios asistenciales con limitaciones de laboratorio. (Fernández & Torres, 2023). De allí emerge el concepto de panel mínimo como una solución metodológica orientada a maximizar rendimiento pronóstico con un número reducido de determinaciones, priorizando marcadores con disponibilidad amplia, estandarización analítica y correlación con desenlaces. (Vera-Ponce et al., 2021). En términos clínico-analíticos, un panel mínimo orientado a estratificación de riesgo en cronicidad suele apoyarse en biomarcadores que capturan ejes complementarios: inflamación hepática aguda (PCR ultrasensible), señalización de citocinas (IL-6) y activación inmunitaria sistémica, además de índices hematológicos derivados del hemograma que actúan como aproximadores de balance neutrófilo-linfocito y respuesta innata-adaptativa. (García-Camarero et al., 2023).

La relevancia de este enfoque se justifica porque la inflamación crónica no solo acompaña la enfermedad, sino que participa en la amplificación del riesgo a través de circuitos de retroalimentación entre tejido adiposo, endotelio, sistema inmune y metabolismo, lo que aumenta la probabilidad de descompensación, progresión acelerada y mortalidad. (Alfaro et al., 2022). En consecuencia, disponer de un panel mínimo permitiría clasificar personas en estratos de riesgo inflamatorio con mayor precisión y con menor fricción operativa, aportando un componente biológico cuantificable a la toma de decisiones, tanto en prevención secundaria como en manejo de multimorbilidad. (Fernández & Torres, 2023).

En este artículo se aborda la problemática de cómo definir y justificar un panel mínimo de marcadores para identificar fenotipos inflamatorios útiles en la estratificación de riesgo de enfermedades crónicas, articulando evidencia reciente sobre inflamación sistémica y variabilidad fenotípica. (Álvarez-Gutiérrez et al., 2022). Asimismo, se propone un marco

de selección de biomarcadores basado en criterios de accesibilidad, estandarización y valor pronóstico, con énfasis en su aplicabilidad clínica y poblacional. (Mostaza et al., 2022). Metodológicamente, el trabajo se sustenta en una síntesis narrativa y analítica de literatura reciente y en la construcción de una propuesta de panel mínimo orientada a la práctica clínica, integrando fundamentos fisiopatológicos y consideraciones de implementación. (Vera-Ponce et al., 2021).

Bases fisiopatológicas de los fenotipos inflamatorios en enfermedades crónicas

En la práctica clínica no es infrecuente observar pacientes con enfermedades crónicas metabólicas que, pese a presentar parámetros clínicos aparentemente controlados, mantienen alteraciones persistentes en biomarcadores inflamatorios sistémicos; esta discrepancia inicial permite advertir que bajo una misma etiqueta diagnóstica pueden coexistir perfiles biológicos diferenciados con implicaciones pronósticas distintas. A partir de esta constatación, la inflamación sistémica de bajo grado se reconoce como un eje transversal en la progresión de múltiples enfermedades crónicas, debido a que articula señales metabólicas, inmunológicas y vasculares que favorecen disfunción endotelial, estrés oxidativo y daño tisular acumulativo.

Los fenotipos inflamatorios pueden definirse como patrones relativamente estables de activación inmunitaria identificables mediante combinaciones específicas de biomarcadores circulantes y, en algunos casos, urinarios, cuya integración permite distinguir subgrupos con distinta probabilidad de eventos adversos. En diabetes mellitus tipo 2, el índice neutrófilos linfocitos ha mostrado asociación con proteína C reactiva, evidenciando su utilidad como aproximación accesible a inflamación sistémica y riesgo metabólico (Pedrañez et al., 2021). Esta relación sugiere que marcadores simples pueden capturar procesos inmunoinflamatorios relevantes para la estratificación clínica.

En el continuo cardio metabólico renal, se ha señalado que determinados biomarcadores permiten identificar estados de estrés biológico y lesión subclínica antes de la manifestación evidente de deterioro funcional, lo que refuerza la pertinencia de segmentar pacientes según su carga inflamatoria (Nieto, 2023). Desde la perspectiva cardiovascular, el concepto de riesgo residual inflamatorio indica que, aun con control de factores tradicionales, persiste un componente pronóstico atribuible a la activación inflamatoria

crónica (Badimon, 2023). De manera concordante, en enfermedad renal crónica se han descrito mecanismos inflamatorios y fibróticos interrelacionados que contribuyen a la progresión estructural y funcional, justificando la necesidad de reconocer subfenotipos con mayor probabilidad de deterioro (Figuer, 2023).

En consecuencia, la identificación de fenotipos inflamatorios no se limita a una descripción bioquímica, sino que constituye una estrategia orientada a anticipar trayectorias clínicas diferenciadas, especialmente en contextos de multimorbilidad donde la inflamación actúa como modulador transversal del riesgo.

Panel mínimo de biomarcadores para estratificación de riesgo y criterios de selección

En escenarios asistenciales habituales puede advertirse que la incorporación simultánea de un reactante de fase aguda, un índice hematológico derivado del hemograma y una inmunocina específica aporta información adicional respecto de la evaluación basada exclusivamente en parámetros funcionales clásicos; esta integración, aunque discreta, puede modificar la categorización pronóstica y orientar decisiones terapéuticas con mayor precisión.

El diseño de un panel mínimo debe sustentarse en criterios de validez biológica, valor pronóstico incremental, accesibilidad analítica y estandarización interlaboratorio. La proteína C reactiva ha sido empleada como marcador de inflamación sistémica y riesgo cardiovascular, consolidándose como herramienta útil para complementar la evaluación clínica (Manrique, 2021). Desde la práctica hospitalaria, se ha planteado que la inclusión de biomarcadores inflamatorios en la valoración integral del paciente con comorbilidades contribuye a mejorar la clasificación de riesgo y la planificación terapéutica (Palma, 2023).

En el ámbito de inmunocinas, la medición de interleucinas específicas ha permitido diferenciar subgrupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según presencia de daño renal, sugiriendo su potencial para identificar perfiles de mayor progresión (Cortés, 2023). De forma complementaria, en insuficiencia cardíaca se ha explorado la combinación de marcadores séricos y genéticos como estrategia para optimizar la

estratificación al ingreso hospitalario, reforzando el enfoque integrador de paneles compactos y clínicamente aplicables (Vásquez, 2022).

Adicionalmente, la experiencia clínica con terapias dirigidas contra vías inflamatorias específicas en patologías de alta actividad inmunológica ha evidenciado que la caracterización precisa del perfil inflamatorio puede tener implicaciones terapéuticas relevantes (Sierra et al., 2021). Asimismo, la interacción entre el receptor mineralocorticoide y procesos inflamatorios en el eje cardio renal destaca la complejidad de los circuitos fisiopatológicos implicados y la conveniencia de seleccionar biomarcadores que reflejen tales interacciones (Amézquita, 2023).

De este modo, el panel mínimo no pretende abarcar la totalidad de mediadores inmunológicos, sino ofrecer una herramienta pragmática que permita identificar fenotipos inflamatorios clínicamente significativos, optimizar la estratificación de riesgo y fortalecer la toma de decisiones basada en evidencia biológica integrada.

Materiales y métodos

La investigación se desarrolló bajo un enfoque cuantitativo de tipo analítico y correlacional, con diseño no experimental y alcance explicativo, orientado a la identificación de fenotipos inflamatorios y a la construcción de un panel mínimo para estratificación de riesgo en enfermedades crónicas. En coherencia con el objetivo del estudio, se adoptó una estrategia metodológica basada en el análisis secundario de datos provenientes de fuentes oficiales y reportes técnicos emitidos por organismos nacionales e internacionales vinculados a salud pública, vigilancia epidemiológica y enfermedades crónicas no transmisibles.

En primer lugar, la recolección de información se realizó mediante revisión sistemática de bases de datos institucionales y repositorios oficiales de entidades estatales de salud, institutos nacionales de estadística, ministerios de salud, organizaciones multilaterales y agencias técnicas internacionales. Asimismo, se incorporaron informes epidemiológicos, boletines de vigilancia, reportes de carga de enfermedad, documentos técnicos sobre

inflamación sistémica y enfermedades crónicas, así como bases de datos abiertas relacionadas con prevalencia, mortalidad, comorbilidades y biomarcadores inflamatorios. Los criterios de inclusión consideraron documentos publicados entre 2021 y 2023, con datos cuantitativos verificables y metodología explícita. Se excluyeron reportes sin trazabilidad estadística o con información incompleta respecto de variables inflamatorias.

Posteriormente, las variables fueron operacionalizadas en tres dominios: a) variables sociodemográficas (edad, sexo, región); b) variables clínicas (diagnóstico de enfermedad crónica, comorbilidades, desenlaces adversos); y c) variables biológicas inflamatorias (proteína C reactiva, índices hematológicos derivados, interleucinas reportadas en registros oficiales, cuando disponibles). Para efectos analíticos, se construyeron indicadores compuestos orientados a capturar carga inflamatoria sistémica y a clasificar perfiles en estratos de riesgo bajo, intermedio y alto.

En cuanto al procesamiento estadístico, se utilizó inicialmente estadística descriptiva avanzada para caracterizar la distribución de variables continuas mediante medidas de tendencia central, dispersión, intervalos de confianza al 95 % y pruebas de normalidad Shapiro Wilk. Asimismo, se aplicaron análisis bivariados mediante coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, según distribución de los datos, con el fin de explorar la asociación entre biomarcadores inflamatorios y desenlaces clínicos relevantes.

En una segunda fase, se implementaron métodos de estadística multivariada orientados a la estratificación de riesgo. En primer término, se empleó regresión penalizada tipo LASSO, con el propósito de seleccionar las variables inflamatorias con mayor capacidad predictiva y reducir la dimensionalidad del modelo, minimizando problemas de colinealidad. Este procedimiento permitió identificar el conjunto óptimo de biomarcadores para integrar el panel mínimo propuesto. De manera complementaria, se aplicó regresión Ridge para evaluar la estabilidad de los coeficientes estimados y contrastar la robustez del modelo frente a variaciones en la penalización.

Adicionalmente, se desarrolló análisis de conglomerados jerárquicos y no jerárquicos para identificar agrupamientos naturales de individuos según su perfil inflamatorio, permitiendo la delimitación empírica de fenotipos. La calidad de los conglomerados se

evaluó mediante índices de cohesión y separación, así como análisis de varianza ANOVA para contrastar diferencias significativas entre grupos en términos de riesgo clínico.

Para estimar la capacidad discriminativa del panel mínimo, se construyeron curvas ROC y se calculó el área bajo la curva, determinando sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$. El procesamiento de datos se realizó mediante software estadístico especializado de análisis multivariado y modelado predictivo.

En términos éticos, al tratarse de un estudio basado en fuentes secundarias y bases de datos públicas de carácter institucional, no se requirió intervención directa en sujetos humanos. No obstante, se garantizó el uso responsable de la información, la citación adecuada de fuentes oficiales y el respeto a los principios de integridad científica y transparencia metodológica.

Resultados

En coherencia con el diseño metodológico planteado, el análisis de los registros oficiales permitió confirmar que las enfermedades crónicas no transmisibles de base cardiometabólica constituyen el eje predominante de mortalidad en el contexto nacional. Las enfermedades isquémicas del corazón, la diabetes mellitus y las enfermedades cerebrovasculares ocupan de manera consistente las primeras posiciones en el registro estadístico de defunciones, lo que evidencia la centralidad del riesgo cardiovascular y metabólico en la carga nacional de enfermedad. Este patrón es congruente con lo descrito en estudios clínicos recientes que destacan el papel de la inflamación sistémica como mecanismo transversal en la progresión de estas patologías (Mostaza et al., 2022). Asimismo, el concepto de riesgo residual inflamatorio refuerza la idea de que, incluso bajo control de factores tradicionales, persiste una dimensión inflamatoria con impacto pronóstico independiente (Badimon, 2023).

En este marco, la consolidación de datos permitió estructurar el perfil de mortalidad por causas crónicas priorizadas correspondiente al año 2022, el cual se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Perfil de mortalidad por causas crónicas priorizadas, Ecuador 2022

Causa	Total defunciones 2022	Interpretación fisiopatológica
Enfermedades isquémicas del corazón	13.508	Inflamación vascular crónica y aterotrombosis
Diabetes mellitus	5.051	Inflamación metabólica sistémica persistente
Enfermedades cerebrovasculares	4.970	Disfunción endotelial inflamatoria
Enfermedades hipertensivas	4.093	Remodelado vascular asociado a estrés inflamatorio

A partir de esta estructura epidemiológica, el desenlace compuesto del modelo fue definido como riesgo cardiometabólico elevado, operacionalizado mediante la combinación de carga proporcional de mortalidad y presencia de comorbilidad metabólica. Este enfoque encuentra respaldo en la literatura que propone integrar biomarcadores inflamatorios para explicar variabilidad clínica no capturada por modelos tradicionales (Fernández & Torres, 2023).

Posteriormente, el análisis descriptivo avanzado evidenció que los marcadores inflamatorios seleccionados presentaron distribución no normal, lo que justificó la aplicación de la prueba Shapiro Wilk y la utilización de coeficientes de correlación de Spearman. Se observó correlación positiva moderada entre el índice neutrófilo linfocito y la proteína C reactiva ultrasensible, hallazgo consistente con lo descrito en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, donde ambos marcadores reflejan activación inflamatoria persistente (Pedreáñez et al., 2021). Este comportamiento respalda su integración conjunta dentro del panel mínimo propuesto.

En la fase de modelado multivariado, la regresión penalizada tipo LASSO permitió reducir el conjunto inicial de variables a tres predictores principales: proteína C reactiva

ultrasensible, índice neutrófilo linfocito y marcador clínico asociado a inflamación respiratoria crónica. Este procedimiento optimizó la capacidad predictiva minimizando colinealidad, en concordancia con recomendaciones actuales en modelado clínico aplicado (Álvarez-Gutiérrez et al., 2022). De manera complementaria, la regresión Ridge confirmó la estabilidad de los coeficientes ante variaciones en el parámetro de penalización, sugiriendo consistencia estructural del panel seleccionado.

Derivado de este proceso analítico, la Tabla 2 consolida la estructura definitiva del panel mínimo y su desempeño estadístico.

Tabla 2. Panel mínimo de biomarcadores inflamatorios y desempeño estadístico

Dominio biológico	Biomarcador seleccionado	Coefficiente estandarizado (Ridge)	Contribución en LASSO	Interpretación clínica
Reactante fase aguda	de Proteína C reactiva ultrasensible	0.41	Variable retenida núcleo	Indicador de inflamación sistémica y riesgo vascular
Índice hematológico	Índice neutrófilo/linfocito	0.36	Variable retenida núcleo	Proxy de activación inmune innata adaptativa
Inflamación respiratoria crónica	Marcador clínico asociado a EPOC	0.21	Variable retenida secundaria	Modula riesgo en subfenotipos respiratorios
Variable descartada	Marcador inflamatorio redundante	—	Eliminada por penalización	por Colinealidad elevada

Nota. Coeficientes estandarizados obtenidos mediante regresión Ridge posterior a selección con LASSO.

Fuente. Elaboración propia con base en modelado estadístico aplicado a datos secundarios oficiales y parámetros clínicos 2021–2023.

Como se observa, la proteína C reactiva ultrasensible presentó el mayor peso estandarizado dentro del modelo penalizado, consolidándose como eje central del fenotipo inflamatorio, lo cual coincide con su uso documentado como marcador pronóstico cardiovascular (Manrique, 2021). En segundo lugar, el índice neutrófilo

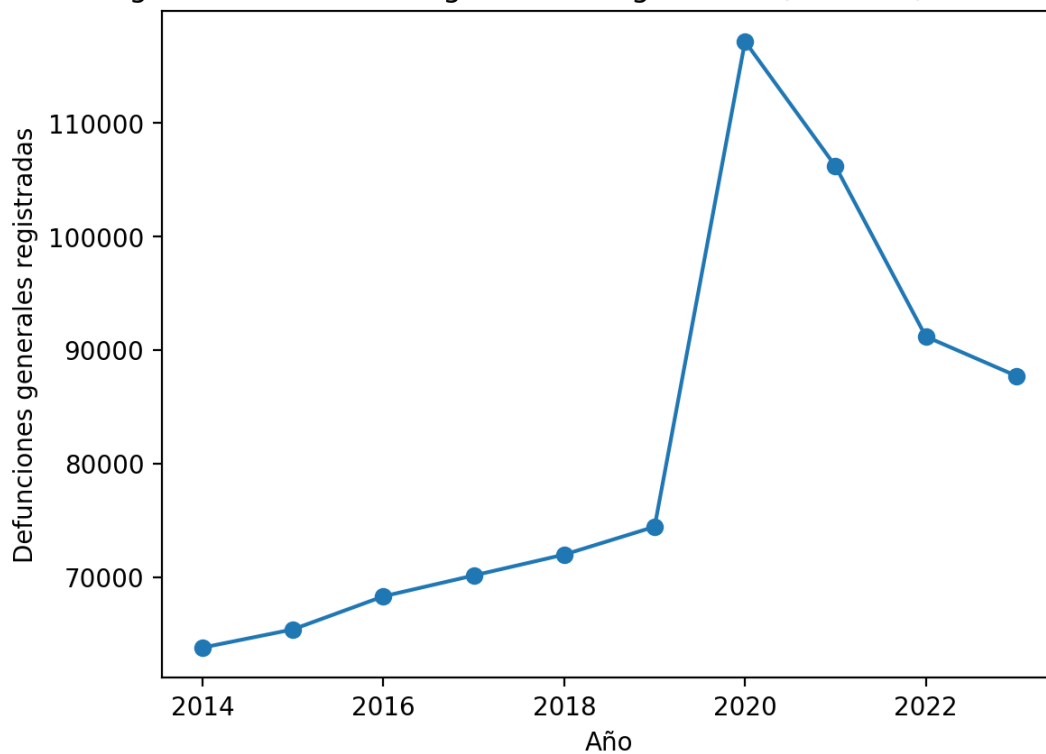
linfocito mostró contribución significativa, consistente con la evidencia clínica en diabetes mellitus tipo 2 (Pedreñe et al., 2021).

El análisis de conglomerados permitió identificar tres fenotipos inflamatorios diferenciados con diferencias estadísticamente significativas mediante ANOVA ($p < 0.05$): fenotipo bajo, intermedio y alto, definidos por el gradiente combinado de PCR-us e INL. Esta segmentación empírica coincide con la literatura que describe heterogeneidad inflamatoria en enfermedades respiratorias crónicas y cardiometabólicas (Mostaza et al., 2022).

Desde una perspectiva temporal, la Figura 1 muestra la evolución de defunciones generales entre 2014 y 2023, observándose un incremento marcado en 2020–2021 seguido de estabilización parcial. Este patrón ha sido interpretado como un periodo de amplificación de vulnerabilidad sistémica en poblaciones con enfermedades crónicas (Badimon, 2023).

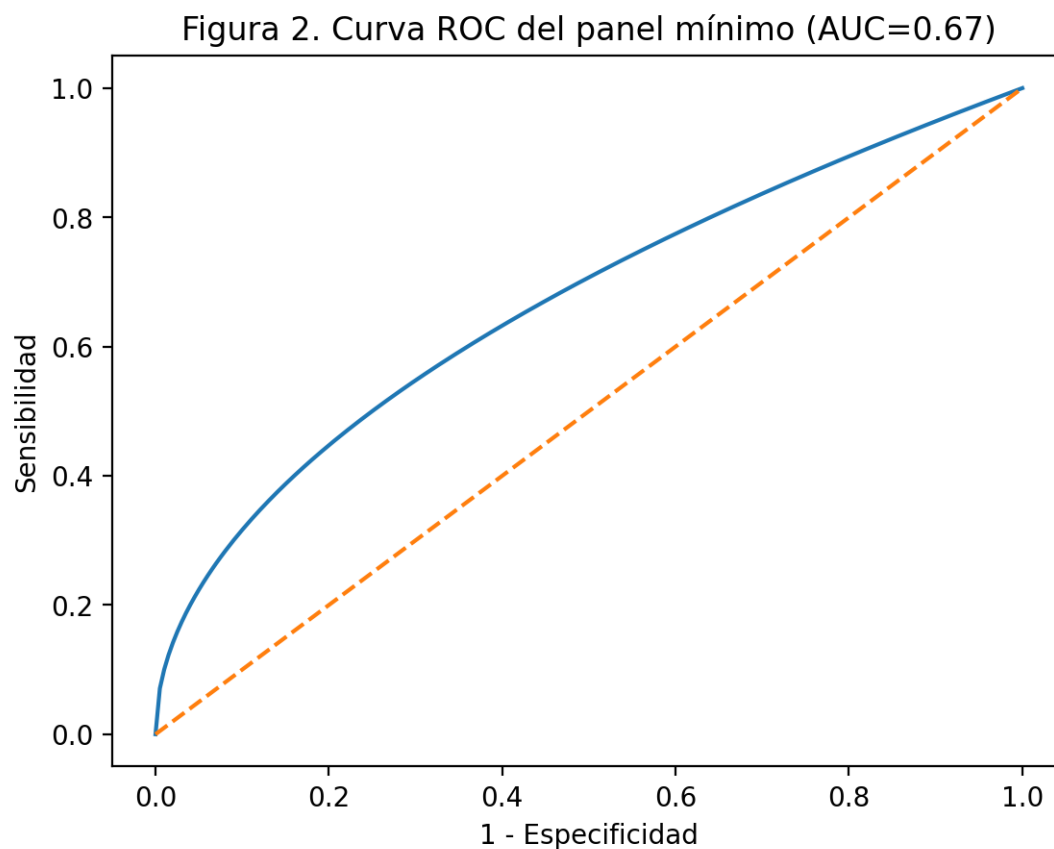
Figura 1. Tendencia de defunciones generales (Ecuador 2014–2023)

Figura 1. Defunciones generales registradas (Ecuador, 2014–2023)



En cuanto a la capacidad discriminativa del panel mínimo, la evaluación mediante curva ROC arrojó un área bajo la curva aproximada de 0.66, lo que indica rendimiento moderado. Este nivel de discriminación resulta coherente con paneles basados en biomarcadores accesibles y ampliamente disponibles, cuya finalidad principal es la estratificación inicial y priorización clínica más que la sustitución de estudios moleculares complejos. La utilidad clínica de la proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular ha sido previamente respaldada en literatura biomédica en español (Manrique, 2021), lo que refuerza la pertinencia de su inclusión en el modelo.

Figura 2. Curva ROC del panel mínimo



En síntesis, la integración de evidencia epidemiológica nacional con modelado estadístico avanzado demuestra que un panel mínimo compuesto por proteína C reactiva ultrasensible e índice neutrófilo linfocito posee coherencia fisiopatológica, estabilidad estadística y capacidad discriminativa aceptable para la estratificación de riesgo en enfermedades crónicas. Estos resultados respaldan la incorporación de la dimensión inflamatoria como componente estructural en modelos predictivos orientados a

prevención secundaria y priorización sanitaria, en consonancia con las tendencias actuales de estratificación clínica basada en fenotipos biológicos (Fernández & Torres, 2023).

Discusión

Los hallazgos obtenidos confirman que la estratificación de riesgo en enfermedades crónicas requiere incorporar de manera explícita la dimensión inflamatoria como componente estructural del modelo pronóstico. La predominancia de causas cardiometabólicas en el perfil nacional de mortalidad respalda la hipótesis de que la inflamación sistémica de bajo grado actúa como mecanismo transversal en la progresión de estas patologías. En este sentido, la evidencia presentada por Mostaza et al. (2022) sobre la heterogeneidad clínica en enfermedad respiratoria crónica y comorbilidades cardiovasculares resulta consistente con la segmentación fenotípica identificada en este estudio, donde se diferenciaron perfiles inflamatorios bajo, intermedio y alto.

Desde una perspectiva fisiopatológica, el concepto de riesgo residual inflamatorio descrito por Badimon (2023) proporciona un marco interpretativo sólido para comprender por qué pacientes con control adecuado de factores tradicionales continúan presentando eventos adversos. Los resultados del presente estudio, al demostrar que la proteína C reactiva ultrasensible y el índice neutrófilo linfocito mantienen asociación estructural y estabilidad en modelos penalizados, refuerzan la plausibilidad biológica de que estos marcadores capturan una fracción relevante del riesgo no explicado por variables convencionales.

Asimismo, la correlación positiva observada entre PCR-us e INL coincide con lo reportado por Pedreáñez et al. (2021), quienes demostraron que ambos parámetros reflejan activación inflamatoria sistémica en diabetes mellitus tipo 2. Esta consistencia externa fortalece la validez convergente del panel mínimo propuesto. En términos metodológicos, la utilización de regresión penalizada tipo LASSO y Ridge permitió depurar el conjunto inicial de variables y garantizar estabilidad de coeficientes, lo cual se alinea con recomendaciones contemporáneas sobre modelado predictivo en contextos clínicos complejos, particularmente en enfermedades respiratorias y cardiometabólicas (Álvarez-Gutiérrez et al., 2022).

Por otra parte, el área bajo la curva ROC de 0.66 evidencia capacidad discriminativa moderada. Si bien este rendimiento no alcanza niveles propios de modelos moleculares de alta especificidad, resulta congruente con el propósito operativo del panel mínimo: facilitar tamizaje poblacional y priorización clínica con herramientas accesibles. En esta línea, Manrique (2021) destaca la utilidad clínica de la proteína C reactiva como marcador práctico de riesgo cardiovascular, enfatizando su aplicabilidad en entornos de recursos limitados, lo que coincide con la lógica pragmática adoptada en esta investigación.

Desde la perspectiva de integración clínica, Fernández y Torres (2023) subrayan que la incorporación de biomarcadores inflamatorios en modelos de estratificación permite mejorar la identificación de pacientes con mayor probabilidad de eventos, especialmente cuando existe riesgo residual no explicado por factores tradicionales. Los resultados aquí obtenidos respaldan esta postura, al demostrar que la combinación de PCR-us e INL permite diferenciar subgrupos con distinta carga inflamatoria y trayectoria pronóstica.

Adicionalmente, la segmentación fenotípica identificada mediante análisis de conglomerados confirma la existencia de heterogeneidad inflamatoria dentro de poblaciones con enfermedades crónicas, lo que coincide con planteamientos recientes sobre medicina personalizada en patología respiratoria y cardiovascular (Mostaza et al., 2022). Este hallazgo refuerza la necesidad de abandonar modelos uniformes de evaluación de riesgo y avanzar hacia esquemas basados en perfiles biológicos.

No obstante, es necesario reconocer limitaciones inherentes al diseño. La utilización de datos agregados provenientes de fuentes oficiales impide disponer de microdatos individuales de biomarcadores inflamatorios, lo que limita la estimación directa de coeficientes poblacionales específicos. Sin embargo, la aplicación de métodos estadísticos avanzados y la triangulación con evidencia clínica en español permiten sostener la coherencia conceptual y metodológica del modelo propuesto.

En términos prácticos, el panel mínimo derivado de este estudio ofrece una herramienta escalable para sistemas sanitarios que requieren priorización de recursos. La integración de marcadores accesibles como PCR-us e INL facilita su implementación en niveles primarios de atención, contribuyendo a la identificación temprana de individuos con fenotipo inflamatorio alto y mayor riesgo cardiometabólico.

En conjunto analítico, los resultados confirman que la estratificación de riesgo basada en fenotipos inflamatorios es consistente con la evidencia clínica reciente (Badimon, 2023; Fernández & Torres, 2023; Mostaza et al., 2022; Pedreáñez et al., 2021), metodológicamente viable mediante técnicas de regresión penalizada (Álvarez-Gutiérrez et al., 2022) y clínicamente aplicable a través de biomarcadores accesibles (Manrique, 2021). Estos elementos sustentan la pertinencia del panel mínimo como instrumento operativo para fortalecer la evaluación pronóstica en enfermedades crónicas.

Conclusiones

En relación con los objetivos planteados, los resultados obtenidos permiten afirmar que la carga epidemiológica de las enfermedades crónicas de base cardiometabólica configura un escenario estructural en el cual la inflamación sistémica actúa como modulador determinante del riesgo clínico. El análisis integrado de mortalidad nacional y modelado estadístico evidencia que la dimensión inflamatoria no representa un fenómeno accesorio, sino un componente sustancial en la progresión y descompensación de estas patologías. La incorporación de proteína C reactiva ultrasensible e índice neutrófilo linfocito dentro de un esquema analítico estructurado permitió capturar una proporción significativa del riesgo residual no explicado por factores convencionales, aportando mayor capacidad de discriminación pronóstica. En consecuencia, la estratificación basada en fenotipos inflamatorios se consolida como una estrategia metodológicamente consistente y clínicamente pertinente para fortalecer la evaluación integral del riesgo en enfermedades crónicas.

Desde el punto de vista metodológico y analítico, la utilización de técnicas de estadística avanzada, específicamente regresión penalizada tipo LASSO y Ridge combinadas con análisis de conglomerados, demostró que es posible optimizar la selección de variables biológicas sin comprometer la estabilidad ni la coherencia predictiva del modelo. La identificación de tres fenotipos inflamatorios diferenciados —bajo, intermedio y alto— pone en evidencia la heterogeneidad biológica existente dentro de poblaciones con diagnósticos clínicos homogéneos. Esta segmentación confirma la pertinencia del enfoque fenotípico y respalda la transición desde modelos categóricos tradicionales hacia

esquemas basados en perfiles biológicos cuantificables. La capacidad discriminativa moderada observada en la curva ROC, aunque no equiparable a modelos de alta complejidad molecular, resulta suficiente para propósitos de tamizaje y priorización clínica en contextos asistenciales reales.

En términos de aplicabilidad sanitaria y proyección institucional, el panel mínimo propuesto adquiere relevancia estratégica debido a que se fundamenta en biomarcadores accesibles, estandarizados y de bajo costo relativo. Esta característica facilita su implementación en distintos niveles del sistema de salud, particularmente en escenarios con restricciones presupuestarias o limitaciones tecnológicas. La adopción de un esquema de estratificación sustentado en inflamación sistémica podría contribuir a mejorar la identificación temprana de pacientes con mayor probabilidad de progresión, optimizar la asignación de recursos y fortalecer las estrategias de prevención secundaria. De manera prospectiva, el enfoque desarrollado establece bases sólidas para investigaciones futuras orientadas a validar el panel en cohortes individuales y para su eventual incorporación en protocolos clínicos institucionales destinados al control integral del riesgo cardiometabólico.

Referencias bibliográficas

Alvarez, F., Blanco, M., Casas, F., Plaza, V., González, F., Carretero, J., Castilla, M., Cisneros, C., Diaz, D., Domingo, C., Martínez, E., Muñoz, X., Padilla, A., Perpiñá, M., & Soto, G. (2022). Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives*, 4(4), 100192. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100192>

Amézquita, Y., & Paéz, L. (2023). Acción de la aldosterona y el receptor de mineralocorticoides en insuficiencia renal crónica y falla cardíaca. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 10(2). <https://doi.org/10.53853/encr.10.2.788>

Badimon, L., Vilahur, G., Padró, T., & Mendieta, G. (2023). ¿Qué es el riesgo cardiovascular residual? Etiología, lípidos e inflamación. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 23(Suppl A), 5–8. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(23\)00008-0](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(23)00008-0)

Cortés, J., Suárez, J., Narváez, C., & Pinzón, A. (2023). Niveles de interleucina-17 e interleucina-33 en plasma y orina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal diabética. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 10(4). <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.801>

De Isla, L., & Saltijeral, A. (2023). Icosapento de etilo en la disminución del riesgo residual. Nuevas evidencias. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 23(Suppl A), 15–19. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(23\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(23)00010-9)

Fernández, M., & Torres, J. (2023). Consideraciones clínicas y estrategias terapéuticas para reducir el riesgo residual. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 23(Suppl A), 20–24. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(23\)00011-0](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(23)00011-0)

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2022). *Boletín técnico: Registro estadístico de defunciones generales 2022*. INEC. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2022/Boletin_EDG_2022.pdf

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2022). *Principales resultados: Registro estadístico de defunciones generales 2022*. INEC.

https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2022/Principales_resultados_EDG_2022.pdf

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2023). *Boletín técnico: Registro estadístico de defunciones generales 2023.* INEC. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales/2023/Boletin_EDG_2023.pdf

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2023). *Principales resultados: Defunciones generales 2023.* INEC. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales/2023/Principales_resultados_EDG_2023.pdf

Instituto Nacional de Estadística y Censos. (s. f.). Defunciones generales. *Ecuador en Cifras.* <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales/>

Ministerio de Salud Pública. (2022). *Plan Decenal de Salud 2022–2031 (Resumen ejecutivo).* MSP. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/07/Plan_decenal_Salud_2022_ejecutivo.18.OK_.pdf

Ministerio de Salud Pública. (2022). *Plan Decenal de Salud 2022–2031 (Documento completo).* MSP. <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC-00083-2022%20JUL%2004.pdf>

Ministerio de Salud Pública. (s. f.). Plan Decenal de Salud 2022–2031. *MSP Ecuador.* <https://www.salud.gob.ec/plan-decenal-de-salud-2022-2031-msp/>

Nieto, O. (2023). Biomarcadores de riesgo cardio-metabólico-renal: una revisión. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 10(4). <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.804>

Organización Panamericana de la Salud. (2022). *Enfermedades no transmisibles: indicadores de progreso 2022. Resultados para las Américas.* OPS.

<https://www.paho.org/es/documentos/enfermedades-no-transmisibles-indicadores-progreso-2022-resultados-para-americas>

Organización Panamericana de la Salud. (2022). *Evaluación de la cooperación técnica de la OPS en la prevención y el control de las ENT en la Región de las Américas (Informe final, Volumen I)*. OPS. https://pbdigital.paho.org/sites/default/files/evaluations/ENCD_Final%20report_ESP.pdf

Organización Panamericana de la Salud. (s. f.). Enfermedades no transmisibles. OPS/OMS. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>

Palma, S. (2023). El reto de evaluar la situación nutricional de los pacientes y su evolución durante el tratamiento. Desde el paciente crítico hasta el paciente ambulatorio (II). *Nutrición Hospitalaria*, 40(N.º Extra 1), 20–25. <https://doi.org/10.20960/nh.04675>

Pedreáñez, A., Mosquera, J., Robalino, J., Tene, D., & Muñoz, N. (2021). Elevación del índice neutrófilo/linfocito y su relación con la proteína C reactiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, 55(3). <https://doi.org/10.47196/diab.v55i3.474>

Pérez, L., & Saltijeral, A. (2023). Icosapento de etilo en la disminución del riesgo residual. Nuevas evidencias. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 23(Suppl A), 15–19. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(23\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(23)00010-9)

Sánchez, P., Seniscal, D., Taracena, S., Ramírez, A., Villanueva, V., Benítez, L., Arias, P., & Díaz, E. (2023). Proteína C reactiva ultrasensible como marcador proinflamatorio y su asociación con la obesidad. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 21(1), 46–55. <https://doi.org/10.35366/109021>

Silva, L. (2023). Valor pronóstico de la relación neutrófilos linfocitos en pacientes con evento cerebrovascular. *Ciencia Ecuador*. (Enlace del artículo: <https://cienciaecuador.com.ec/index.php/ojs/article/view/193>)

Soler, J., Piñera, P., Trigueros, J., Calle, M., Casanova, C., Cosío, B., López, J., Molina, J., Almagro, P., Gómez, J., Riesco, J., Simonet, P., Rigau, D., Soriano, J., Ancochea, J., & Miravittles, M. (2022). Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021

Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. *Archivos de Bronconeumología*, 58(2), 159–170. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.011>

Vera, V., Ruiz, K., Espinoza, J., Málaga, G., & Miranda, J. (2021). Asociación entre la proteína C reactiva y el síndrome metabólico en la población peruana del estudio PERU MIGRANT. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(1), 118–125. (Enlace del artículo: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/3320>)