



Cordyceps: propiedades, compuestos activos y nivel de evidencia científica

Dr. A. Colonnese¹, R. Panzironi²

¹ Nutrition Biologist, Latina, Italy

² Independent Researcher, Latina, Italy

1. ABSTRACT

En los últimos años, el cordyceps se ha introducido en el mundo del bienestar, el deporte y los suplementos. Este nombre designa a un vasto grupo de hongos, no a un solo organismo con rasgos idénticos. Sin embargo, en el mercado suelen encontrarse extractos de especies cultivadas y seleccionadas con perfiles químicos muy diferentes. Esta variedad explica tanto el interés por el cordyceps como la necesidad de evaluarlo con cuidado. Su atractivo combina el uso ancestral, el interés del mercado y una investigación médica aún en curso. Los estudios han examinado la cordicepina, la adenosina y los polisacáridos, moléculas con posibles actividades biológicas en el laboratorio. Pero un dato de laboratorio no prueba por sí solo un beneficio en el ser humano, especialmente en el caso de suplementos, bebidas o cápsulas. El cordyceps se asocia a menudo con la energía, la resistencia física, la recuperación tras el deporte y la respuesta inmunitaria. Al mismo tiempo, la calidad varía según la especie, la parte utilizada y el método de extracción elegido. También es importante la estandarización (control de la cantidad de compuestos), que puede alterar la calidad del producto. Por lo tanto, es necesario un camino claro para comprender la naturaleza del hongo y los compuestos estudiados. Luego, deben distinguirse los resultados clínicos de los datos de laboratorio, sin confundir hipótesis con certezas. En particular, el artículo aborda los siguientes temas:

- Qué es el cordyceps y por qué despierta interés
- Compuestos activos, cultivo y calidad de los extractos
- Posibles efectos sobre la energía, la resistencia y la recuperación
- Seguridad, interacciones y límites de la evidencia
- Cómo elegir un producto de forma consciente

VIDEO ARTICLE



ARTICLE INFORMATION

Received: October 21, 2026

Revised: October 21, 2026

Accepted: October 21, 2026

Published: October 2026

DOI 10.5281/zenodo.placeholder

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.



2. QUÉ ES EL CORDYCEPS Y POR QUÉ SE HABLA DE ÉL

El cordyceps es un nombre común para muchos hongos diferentes, no un ingrediente siempre igual. Esta variedad alimenta el interés científico, pero también genera dudas sobre los productos en el mercado. La misma etiqueta puede indicar especies, partes del hongo y perfiles químicos distintos [1][2]. La atención se centra sobre todo en la cordicepina, la adenosina y los polisacáridos. Estos compuestos se estudian por sus posibles efectos en el uso de la energía, la inflamación, las defensas inmunitarias y el rendimiento físico [3][4] [5]. Por lo tanto, para evaluar un resultado se necesitan el preparado, la dosis y el efecto medido. El cordyceps interesa, por tanto, a la investigación sobre alimentación y salud por dos motivos. Existen mecanismos biológicos posibles, pero los estudios clínicos son pequeños y utilizan productos diferentes. Además, los resultados no siempre son iguales. Algunos trabajos han detectado señales sobre la resistencia al esfuerzo y la actividad de ciertas células inmunitarias [6][7]. Estos datos, sin embargo, requieren cautela. Un estudio en 28 personas utilizó 4 g al día durante 1 semana. La prueba continuó durante otras 2 semanas en 10 participantes. Tras 3 semanas, aumentó la capacidad aeróbica (uso del oxígeno durante el esfuerzo). También creció el tiempo hasta el agotamiento durante pruebas realizadas varias veces [6]. El resultado se refiere a ese producto preciso y a un grupo reducido. En otro estudio controlado, 79 personas en total tomaron 1,68 g al día durante 8 semanas. Aumentó la actividad con la que las células natural killer reconocen y destruyen otras células, en comparación con el placebo [7]. Estas células inmunitarias ayudan a encontrar y destruir células alteradas. El dato indica una posible ayuda a las defensas, pero no prueba un beneficio clínico general. Un estudio aleatorizado y controlado comparó FCM y 2,85 mg de cordicepina durante 8 semanas. La prueba incluyó a 10 participantes por cada sexo y grupo, y evaluó los efectos metabólicos y funcionales de la especie *militaris*. En conjunto, estos datos no permiten conclusiones definitivas. Sin embargo, muestran por qué la investigación continúa sobre preparados específicos y muestras pequeñas. Es necesario distinguir productos, pruebas y límites reales antes de evaluar los posibles beneficios. El

nombre en la etiqueta, por sí solo, no basta para entender qué contiene un producto. Es necesario conocer la especie, la estandarización (control de la cantidad de los compuestos) y el tipo de uso. Los puntos clave son los siguientes:

- El nombre cordyceps comprende especies diferentes, que no tienen la misma composición.
- Los compuestos más estudiados son la cordicepina, la adenosina y los polisacáridos bioactivos.
- Los productos pueden variar mucho según el origen y el método de procesamiento.
- La investigación moderna evalúa sobre todo los efectos que se pueden medir en humanos.

El cordyceps no es un ingrediente único, sino que comprende materiales diversos. Esta variedad cambia tanto la composición como los posibles efectos estudiados. Las siguientes secciones explican su identidad y las razones del interés científico.

2.1 Especies, origen y significado del nombre

Las revisiones sobre el género indican alrededor de 750 especies identificadas [6]. Solo una pequeña parte ha sido estudiada por sus usos medicinales o compuestos bioactivos. En los productos, son comunes sobre todo el *Cordyceps sinensis* y el *Cordyceps militaris*. También se encuentran entre las formas más estudiadas y difundidas en el mercado [1,2]. Por lo tanto, el nombre genérico no basta para describir la composición, el rendimiento o la estandarización. La especie puede alterar los niveles de cordicepina, polisacáridos y otros compuestos estudiados [4,5]. Para interpretar una investigación es necesario saber qué especie y qué parte se han utilizado. Este dato permite vincular el producto con el resultado observado. La parte del hongo también puede marcar una diferencia clara. El micelio es la red de filamentos con la que crece el hongo. El cuerpo fructífero, en cambio, es la parte visible que produce las esporas. Dos productos con el mismo nombre pueden tener, por tanto, contenidos muy diferentes. Se trata de una familia de materiales biológicos, no de un ingrediente único. Parte de las dudas sobre las evidencias deriva precisamente de productos muy distintos [1,2].



2.2 Compuestos bioactivos e hipótesis de acción

El interés científico surge sobre todo de algunas moléculas bioactivas (capaces de actuar sobre los procesos del cuerpo). Las más citadas son la cordicepina, la adenosina y los polisacáridos [3][4]. La primera es un nucleósido, una molécula similar a un componente de los ácidos nucleicos. Los estudios evalúan su acción sobre las señales celulares y la síntesis de proteínas. También examinan el uso de la energía y la respuesta al estrés celular [5][8]. En el laboratorio, esta molécula actúa sobre las vías que regulan el consumo de energía en las células. También puede influir en la respuesta a los daños oxidativos y en la vida celular. Los polisacáridos, por su parte, son largas cadenas formadas por azúcares. En diversos modelos de estudio han mostrado acciones antioxidantes e inmunomoduladoras (que regulan las defensas) [2][4]. Estos mecanismos explican por qué los estudios abarcan ámbitos muy diversos. Entre ellos se encuentran el ejercicio físico, las defensas inmunitarias, la inflamación y el uso de la energía. Sin embargo, un mecanismo posible no garantiza un efecto útil en el ser humano. La absorción oral y la transformación en el cuerpo pueden cambiar el resultado. También cuenta la cantidad que logra llegar a los tejidos. Por tanto, los estudios más útiles vinculan la composición con un efecto que se puede medir. Algunos evalúan la resistencia al esfuerzo o valores específicos de las defensas inmunitarias [7]. Los datos preclínicos (obtenidos en células o animales) estudian la AMPK, el estrés oxidativo, la autofagia y las señales celulares [9][10] [11][12]. La autofagia es el sistema mediante el cual la célula elimina partes dañadas. Estos datos respaldan una hipótesis, pero siguen siendo una fase inicial. Se necesitan pruebas en humanos, con productos claros y dosis conocidas, para confirmar un beneficio clínico.

3. POSIBLES BENEFICIOS DEL CORDYCEPS EN LA PRÁCTICA

Para comprender los posibles beneficios del cordyceps, es necesario separar los datos de laboratorio de los resultados en personas. Los estudios examinan sobre todo la energía percibida, la respuesta al esfuerzo y algunos índices de la función inmunitaria. Los resultados varían según el producto,

la dosis y las personas involucradas [13,14]. Por lo tanto, un beneficio nunca es seguro. En algunos casos el hongo parece útil, mientras que en otros no cambia los resultados medidos. Sus compuestos actúan sobre diversas vías relacionadas con la energía, la inflamación y el estrés oxidativo (daño causado por moléculas reactivas) [3,2,4,5]. Para evaluar sus efectos, es necesario considerar tanto los datos positivos como las limitaciones de los estudios clínicos. El cansancio no siempre surge de la misma causa. Puede depender de poca energía, inflamación leve, estrés oxidativo o una recuperación deficiente tras el esfuerzo. El estrés oxidativo surge cuando las moléculas reactivas superan las defensas naturales. Estas moléculas pueden, de este modo, dañar células y tejidos. Se estudia el cordyceps porque podría actuar sobre múltiples procesos. Sus compuestos incluyen cordicepina, adenosina, polisacáridos y otros metabolitos (sustancias producidas por las células) [3,2,4,8]. Estas sustancias podrían ayudar a gestionar el esfuerzo y regular la respuesta inmunitaria. Los efectos observados en las personas, sin embargo, no siempre son iguales. Una actividad in vitro (en laboratorio) no es suficiente: hay que verificar si conlleva beneficios reales y medibles. En conjunto, los datos muestran una posible ayuda, pero no un efecto igual para todos. Un estudio incluyó a 20 sujetos de 50 a 75 años. Cs-4 (una forma estandarizada y cultivada en laboratorio del hongo medicinal Cordyceps sinensis) a 333 mg tres veces al día durante 12 semanas mejoró el umbral metabólico y el ventilatorio. Sin embargo, no cambió el consumo máximo de oxígeno [15]. En otro ensayo, 22 ciclistas varones tomaron 3 g al día durante 5 semanas. No surgieron ventajas en el VO₂pico, el umbral ventilatorio o el rendimiento en pruebas de tiempo [16]. Incluso las señales inmunitarias muestran respuestas diferentes. Una dosis de 1,68 g al día durante 8 semanas aumentó la actividad de las células natural killer en 79 adultos. Por otro lado, se probó una bebida con 2,85 mg de cordicepina durante 8 semanas. El estudio comprendía 10 sujetos por sexo y grupo [7]. El cordyceps sigue siendo, por tanto, un apoyo que debe evaluarse con cautela, no una solución adecuada para todos [17,18]. Es importante verificar también si el mecanismo produce un resultado concreto. Un extracto que activa la AMPK puede favorecer el uso de la energía en las células. La AMPK es la proteína



quinasa activada por AMP, una enzima que regula la energía [9,10]. Una acción sobre las señales de la inflamación o sobre el estrés oxidativo puede influir en la recuperación y en la respuesta a los estímulos [19,11,20]. Estos mecanismos, sin embargo, no garantizan un beneficio perceptible en cada persona. La ayuda parece a menudo modesta y puede ser más plausible durante la fatiga funcional o cargas intensas. Por lo tanto, no debe verse como un remedio general. Antes de sacar conclusiones prácticas, es útil recordar algunos puntos comunes en los estudios clínicos:

- Sentirse menos cansado no siempre significa tener un mejor rendimiento físico.
- La respuesta en la resistencia varía mucho entre personas entrenadas y no entrenadas.
- Algunos índices inmunitarios parecen responder a los extractos más que otros.
- La dosis y la duración del uso pueden cambiar mucho el resultado.

Los posibles beneficios del cordyceps se comprenden mejor separando tres áreas: energía percibida, respuesta al esfuerzo y regulación inmunitaria. Para cada área, la dosis, la duración y el tipo de extracto utilizado son fundamentales.

3.1 Energía percibida y fatiga

Muchas personas compran cordyceps con la esperanza de sentirse menos cansadas y más activas. Este posible efecto no es solo una sensación. También influye la forma en que las células producen ATP. El ATP, o adenosina trifosfato, proporciona energía a los procesos celulares. Algunos estudios indican posibles efectos en las vías que regulan la energía y la respuesta al esfuerzo [13][21]. La cordicepina puede actuar sobre las señales que regulan el equilibrio energético, la autofagia y la vida celular [9][12]. La autofagia es el sistema mediante el cual la célula elimina o recicla las partes dañadas. Existe, por tanto, una base biológica para estudiar sus efectos en la energía. Los resultados, sin embargo, no son iguales para todos. Algunos grupos muestran pequeñas ventajas, mientras que en otros las diferencias respecto al grupo de control son mínimas. El efecto puede variar según el extracto, el entrenamiento, la dieta y las expectativas de la persona. Por lo tanto, el producto no es un "combustible" adecuado para cualquiera. Puede brindar ayuda en casos específicos, pero debe

evaluarse en cada situación. Las pruebas indican un posible apoyo, no la corrección segura de un problema energético [3][13]. Muchos estudios en células y animales han detectado efectos sobre el estrés oxidativo y el uso de la energía. Sin embargo, no han mostrado un aumento directo de la fuerza. Este dato puede explicar por qué algunas personas refieren mayor agilidad sin obtener resultados deportivos mucho mejores. El beneficio podría surgir cuando la fatiga deriva de una recuperación deficiente o de un balance energético desfavorable. En otras condiciones, el resultado puede permanecer casi igual al del grupo de control. Por tanto, se necesitan datos clínicos más sólidos para entender quién puede obtener una ventaja real.

3.2 Resistencia física y recuperación

En el deporte, el cordyceps se propone para favorecer el esfuerzo prolongado y ayudar en la recuperación. Un estudio aleatorizado evaluó el Cs-4 en 20 sujetos sanos de 50 a 75 años. La dosis fue de 333 mg tres veces al día durante 12 semanas. El umbral metabólico aumentó un 10,5% y el umbral ventilatorio un 8,5%. El consumo máximo de oxígeno, en cambio, no cambió [15]. Otro ensayo involucró a 22 ciclistas varones, tratados con CordyMax Cs-4. Los sujetos tomaron 3 g al día durante 5 semanas. No surgieron mejoras en la capacidad aeróbica ni en el rendimiento de resistencia [16]. Los resultados muestran señales positivas en algunos valores, pero no un aumento constante del rendimiento. Es necesario distinguir entre umbrales fisiológicos, fatiga percibida y rendimiento atlético real. El extracto puede estudiarse como apoyo, pero no sustituye un entrenamiento, una dieta y una recuperación adecuados. El posible beneficio puede depender de la especie, la dosis y las personas examinadas [13][14] [16]. La fisiología del esfuerzo ayuda a interpretar mejor estos datos. Un umbral más alto puede hacer que un esfuerzo moderado dure más tiempo antes de la fatiga. Este cambio no conlleva necesariamente un mejor rendimiento máximo. Por tanto, los resultados indican posibles efectos en el uso de la energía, no una prueba de potenciación atlética. Además, quienes ya están muy entrenados suelen tener menos margen para obtener una ventaja adicional. Este factor puede explicar parte de las diferencias entre los estudios. También influyen las distintas dosis y duraciones.



3.3 Apoyo inmunitario y estrés oxidativo

El cordyceps también ha sido estudiado por algunos de sus efectos inmunitarios y sobre el estrés oxidativo. El sistema inmunitario comprende células y señales que defienden el cuerpo. El estrés oxidativo, por su parte, surge de un exceso de moléculas reactivas que pueden dañar células y tejidos [8][22]. Un estudio clínico aleatorizado contó con la participación de 79 adultos sanos. De ellos, 39 tomaron 1,68 g al día de un extracto micelial de Cordyceps durante 8 semanas. Los otros 40 recibieron el tratamiento de comparación. En el grupo tratado, la actividad citotóxica de las células natural killer aumentó un 38,8%. Estas células reconocen y atacan a ciertas células anómalas o infectadas [23]. Una investigación más reciente utilizó una bebida de Cordyceps militaris con 2,85 mg de cordicepina. La bebida se administró durante 8 semanas a hombres y mujeres sanos. Los grupos estaban compuestos por 10 personas de cada sexo y servían para evaluar la respuesta inmunitaria. Los datos indican una posible acción dirigida, no un aumento general de las defensas. Además, muchos estudios siguen limitados a células, animales, extractos o polisacáridos [8][22] [24]. Por tanto, el efecto clínico puede variar según el producto y el contexto de uso. Esta acción podría ser útil cuando el sistema inmunitario está bajo presión, pero no demasiado activo debido a una enfermedad. Por consiguiente, no se trata de "reforzar" todas las defensas de la misma manera. El extracto podría actuar solo sobre ciertas partes de la vigilancia inmunitaria y de la respuesta al estrés. Sigue siendo esencial separar los efectos observados en el laboratorio de aquellos que son útiles en la vida real. El aumento de un marcador inmunitario (valor que indica una respuesta biológica) no demuestra por sí solo una mayor protección. Tampoco demuestra que las personas vayan a tener menos infecciones.

4. LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS MÁS ESTUDIADOS

Para comprender los mecanismos del cordyceps, es necesario seguir las señales que regulan la vida de las células. La cordicepina puede actuar sobre el uso de la energía, el crecimiento y la respuesta a los daños [2][4] [8]. Entre estos daños se encuentran el estrés oxidativo y la inflamación. El estrés oxidativo surge cuando las

moléculas reactivas superan las defensas antioxidantes. La inflamación es una defensa útil, pero puede causar daños cuando persiste demasiado tiempo. Por lo tanto, el compuesto no parece actuar como un estimulante genérico. En cambio, puede guiar a la célula hacia un uso más cauteloso de sus recursos. Esto explica por qué se estudia en muchos ámbitos, desde los músculos hasta el sistema nervioso. Sin embargo, gran parte de los datos no proviene de estudios clínicos en humanos. En los tejidos que consumen mucha energía, este control podría ayudar a las células a reaccionar ante los daños. No obstante, el efecto sigue estando ligado a las dosis que los productos pueden proporcionar realmente. Un estudio experimental ha demostrado que la cordicepina puede activar la AMPK, un sensor de la energía celular [9]. El nombre indica la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato. Esta señal se activa cuando la célula detecta poca energía disponible. La AMPK ayuda a utilizar mejor los recursos y limita los procesos que consumen mucha energía. También puede frenar a mTOR, una vía que favorece el crecimiento y la síntesis. Al mismo tiempo, promueve la autofagia (reciclaje de las partes celulares dañadas). En varios modelos, este ajuste reduce el estrés y aumenta la resistencia a condiciones adversas [25][26] [19][10]. En la práctica, la AMPK favorece el ahorro, mientras que mTOR sostiene el crecimiento y la acumulación. Un equilibrio adecuado puede limitar los daños y ayudar a la recuperación de la célula. Sin embargo, un efecto observado en el laboratorio no siempre es igual en el ser humano. De hecho, influyen la dosis, la biodisponibilidad (cantidad absorbida y utilizada) y el estado de salud. Algunos estudios sobre *cordyceps militaris* también han evaluado respuestas humanas tras breves periodos de uso. La ingesta de 4 g al día durante 1 semana involucró a 28 personas. En 10 de ellas, la investigación continuó durante otras 2 semanas [6]. El dato no prueba un único mecanismo, pero indica una respuesta humana sobre múltiples señales. Para leer estos datos de forma ordenada, conviene distinguir los procesos biológicos más citados:

- El control de la energía celular mediante AMPK y señales similares.
- El equilibrio entre mTOR, el crecimiento celular y la autofagia protectora.



- El control de la inflamación y del estrés oxidativo en los tejidos.
- El vínculo con las vías nerviosas y la capacidad de las células para mantenerse vivas y funcionales.

Las investigaciones se centran en pocas vías celulares, pero los efectos varían entre tejidos y modelos. Los siguientes pasos explican el papel de AMPK, mTOR y las señales relacionadas con el estrés.

4.1 Cordicepina, AMPK y metabolismo energético

La cordicepina es el compuesto más estudiado por sus efectos en el uso de la energía. Un estudio sobre los mecanismos celulares indica que puede activar la AMPK cuando la energía disponible disminuye [5]. AMPK significa proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina y es un sensor de la energía celular. Cuando se activa, ayuda a la célula a utilizar mejor los recursos disponibles. Además, reduce los procesos que consumen mucha energía y favorece un estado más eficiente. Por tanto, actúa como un interruptor que guía a la célula hacia el ahorro y la adaptación. Algunos estudios vinculan este efecto también con AKT, una vía que regula el crecimiento y la capacidad de las células para mantenerse vivas. También se ha observado una reducción de otras señales que promueven el crecimiento [9][27]. Por lo tanto, no se trata de la acción típica de un estimulante. El compuesto puede, en cambio, cambiar la forma en que la célula gestiona la energía. Este mecanismo se está estudiando en el metabolismo y en el apoyo al esfuerzo físico. Una investigación involucró a 28 personas con 4 g al día durante 1 semana. Posteriormente, 10 de ellas continuaron durante 2 semanas más. Los investigadores detectaron una mejor capacidad aeróbica y una mayor tolerancia al esfuerzo. El consumo máximo de oxígeno (VO₂max) aumentó en 4,8 ml por kg por minuto. El tiempo hasta el agotamiento aumentó 28,1 segundos y 69,8 segundos en el grupo de dosis más alta [6]. Otro ensayo controlado y aleatorizado utilizó 2,85 mg durante 8 semanas. El estudio incluyó a 10 personas por sexo en cada grupo y ofreció un panorama más prudente. Estos datos indican que la respuesta puede variar según la dosis, la forma y el grupo estudiado. De hecho, un efecto en las células no implica siempre un beneficio clínico real. Cuentan la cantidad que llega a

los tejidos, la vía de administración y la duración [5][13].

4.2 AMPK, mTOR y autofagia

mTOR es una vía que favorece el crecimiento y la síntesis cuando la célula dispone de energía. Por el contrario, AMPK tiende a frenar este impulso cuando los recursos son escasos. Los estudios indican que la cordicepina, al activar AMPK, puede regular mTORC1 [28][29]. mTORC1 es el complejo de mTOR que dirige el crecimiento y la biosíntesis (producción de nuevas moléculas). Esta relación es importante porque mTOR regula el crecimiento, el uso de los nutrientes y la respuesta al entorno. AMPK también puede actuar sobre TSC1/TSC2, lo que contribuye a frenar mTORC1. TSC1/TSC2 es un grupo de proteínas que adapta el crecimiento a la energía disponible. En algunos modelos, esta acción favorece la autofagia (reciclaje de las partes celulares dañadas o inútiles). De este modo, la célula puede obtener energía y mantener su interior más ordenado [25][12]. Por tanto, el mecanismo puede orientarla hacia una fase de ahorro y defensa. Estos efectos se han observado en modelos de enfermedades del sistema nervioso y del metabolismo. En dichos modelos, el equilibrio entre AMPK y mTOR puede influir en la capacidad de las células para mantenerse vivas y funcionales [25][26]. Si este control se pierde, pueden aumentar los daños y disminuir la eficiencia en el uso de la energía. Por este motivo, el cordyceps también se estudia fuera del ámbito deportivo. Sin embargo, los datos de laboratorio no son suficientes para indicarlo como cura. Siguen siendo decisivos la biodisponibilidad (cantidad absorbida y utilizada), la dosis y la situación clínica. En el daño relacionado con el metabolismo o la isquemia, es decir, con el flujo sanguíneo reducido, la acción puede ser protectora. En otras condiciones, sin embargo, un efecto demasiado fuerte podría no ser útil. El objetivo no es encender o apagar una vía, sino recuperar un equilibrio adecuado.

4.3 Inflamación, estrés oxidativo y función celular

Muchos estudios sobre el cordyceps indican efectos en las señales relacionadas con la inflamación y el estrés oxidativo [8][22]. La inflamación ayuda a la defensa del cuerpo cuando es breve y está bien regulada. Si persiste durante mucho tiempo, puede dañar los



tejidos y alterar sus funciones. El estrés oxidativo aparece cuando las moléculas reactivas superan las defensas antioxidantes. En modelos experimentales, la cordicepina ha reducido algunas señales proinflamatorias. También se ha relacionado con la protección de las células y el control del daño oxidativo [4][30] [10]. En las neuronas y en las células del corazón, los estudios han detectado una mayor resistencia al estrés. También han observado una mayor capacidad de las células para mantenerse vivas en condiciones adversas [26][11] [20]. Por lo tanto, el compuesto podría regular la adaptación de las células, en lugar de proporcionar un "refuerzo" genérico. Este posible papel explica los estudios sobre el metabolismo, el sistema nervioso y las defensas inmunitarias. Algunos datos en humanos siguen la misma dirección, pero siguen siendo limitados. Una investigación con 79 personas en total evaluó el extracto micelar de Cordyceps CBG-CS-2. La dosis fue de 1,68 g al día durante 8 semanas. En comparación con el placebo, la actividad de las células NK contra las células alteradas aumentó aproximadamente un 38,8% [7]. Las células natural killer reconocen y atacan a ciertas células alteradas en las defensas inmunitarias. En el ámbito respiratorio, otro estudio clínico sobre *Hirsutella sinensis* examinó la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [18]. Por tanto, el interés también abarca la respuesta inmunitaria y la tolerancia general, no solo el deporte. Sin embargo, es necesario separar los efectos experimentales de la utilidad real para las personas. Se requieren estudios clínicos directos y más sólidos, especialmente sobre los productos comercializados. Estos pueden tener, de hecho, composiciones muy diferentes [3][5] [4]. Los mecanismos hacen que los efectos sean posibles, pero no permiten extraer conclusiones válidas para cualquier uso.

5. CORDYCEPS, METABOLISMO Y ENFERMEDADES CRÓNICAS

En la relación entre el cordyceps y el metabolismo, algunas moléculas pueden actuar sobre los sistemas que regulan la energía. Estos sistemas dirigen el uso de las grasas, su almacenamiento y la respuesta al estrés. Los estudios sobre la cordicepina se han centrado sobre todo en su acción sobre la AMPK. Esta proteína detecta cuánta energía tiene la célula y adapta sus actividades. Cuando la AMPK se activa, la célula limita

las actividades que consumen mucha energía. Paralelamente, favorece los procesos útiles para hacer frente a las nuevas demandas del metabolismo. El equilibrio se desplaza así hacia un uso más ordenado y eficaz de los recursos disponibles. Esto no significa que el hongo reduzca el colesterol o cure enfermedades crónicas. Sin embargo, en los modelos de investigación, puede favorecer un estado metabólico más favorable. El hígado es un objetivo importante, ya que gestiona azúcares, grasas y muchas señales inflamatorias. Los estudios en diversos tejidos muestran algunos datos coherentes, que deben leerse con cautela. En el hígado, la activación de la AMPK se asocia a menos grasa y menos inflamación. En el riñón, el interés se centra en la defensa frente al estrés oxidativo (daño causado por moléculas muy reactivas). Este tipo de estrés acompaña a muchas nefropatías (enfermedades renales) y puede reducir la función renal. En el corazón, el uso de la energía incide en la respuesta al estrés causado por la isquemia. La isquemia es la disminución de sangre y oxígeno que llegan a un tejido. El corazón consume mucha energía y, por tanto, depende de mitocondrias bien coordinadas y eficientes. Las mitocondrias son partes de las células que producen gran parte de la energía disponible. En algunos modelos, esta vía regula también las mitocondrias y la vida de las células. Por lo tanto, el cordyceps podría actuar sobre múltiples redes biológicas conectadas, no sobre un solo objetivo. Sin embargo, este efecto debe confirmarse en estudios clínicos amplios y bien realizados. En el hígado, un estudio sobre la esteatohepatitis no alcohólica examinó la acción de la cordicepina. La molécula mejoró el cuadro inflamatorio y metabólico a través de la AMPK [10]. La enfermedad provoca una acumulación de grasa e inflamación, con posibles daños a lo largo del tiempo. El mecanismo estudiado indica, por tanto, que es posible actuar sobre este sensor de energía. Si detecta mejor la energía, la célula hepática puede limitar el depósito de grasas. También puede reducir los procesos relacionados con el estrés oxidativo y el daño celular. Se han estudiado productos fermentados de *Ophiocordyceps sinensis* en el daño renal agudo por medio de contraste. Las cápsulas de bailing, relacionadas con Cordyceps sinensis, se han evaluado en la enfermedad renal crónica [13,23]. En el corazón diabético, la cordicepina redujo el daño causado por isquemia/reperfusión. Favoreció la fusión



mitocondrial regulada por la AMPK y la Mfn2 [20]. La fusión mitocondrial une las mitocondrias y puede ayudarles a trabajar de forma más eficaz. En conjunto, estos datos no prueban que el cordyceps sea una terapia. Sin embargo, indican tres posibles objetivos comunes: metabolismo, estrés oxidativo e inflamación. El valor científico reside en el estudio de estas redes, no en un supuesto efecto milagroso. Resumiendo por puntos: - La cordicepina activa la AMPK, favoreciendo una mejor gestión energética. - En el hígado, la AMPK puede reducir la grasa y la inflamación. - En el riñón, el cordyceps podría contrarrestar el estrés oxidativo. - En el corazón, favorece la función mitocondrial en los modelos experimentales.

La atención se desplaza ahora de los efectos generales a los tejidos donde el uso de la energía es más importante. El hígado, el riñón y el corazón son tres casos distintos, pero comparten la misma base biológica. Todos deben adaptarse a las demandas de energía y limitar el daño a las células.

5.1 Hígado y metabolismo lipídico

Una línea de investigación estudia el hígado y la forma en que utiliza las grasas. En un modelo de esteatohepatitis no alcohólica, la cordicepina activó la AMPK. Esta acción mejoró el perfil metabólico y redujo los signos de inflamación [10]. La enfermedad provoca acumulación de grasa en el hígado, inflamación y un posible daño que progresa con el tiempo. En esta fase, el órgano debe gestionar una cantidad excesiva de grasas. Cambia la forma en que las utiliza y aumenta el estrés oxidativo. También se activan señales que pueden favorecer la fibrosis (crecimiento de tejido cicatricial). Con el tiempo, estos eventos pueden reducir la función hepática. Cuando la AMPK se activa, la célula limita los procesos que acumulan energía. Al mismo tiempo, utiliza mejor los recursos de los que ya dispone. Por lo tanto, puede reducir la síntesis de grasas y aumentar su consumo. Estos dos procesos regulan el equilibrio entre el depósito y el gasto. El estudio no prueba que el tratamiento funcione en personas, pero indica un posible mecanismo. Ayuda así a explicar el interés por el cordyceps en la investigación hepática. El hongo no cura el órgano de forma genérica. Sin embargo, en los modelos experimentales, algunas de sus moléculas actúan sobre puntos clave del metabolismo. El papel de la AMPK hace que el dato sea útil también para

estudiar otros órganos. De hecho, esta vía actúa como un sensor común de energía de las células [30][10]. El dato sigue siendo preliminar y no permite ofrecer indicaciones para el tratamiento en personas. Este panorama se enmarca en los estudios más amplios sobre las sustancias derivadas del Cordyceps. Estas sustancias no actúan como un fármaco único dirigido a un solo objetivo. En cambio, pueden actuar sobre múltiples procesos interconectados. Por tanto, una respuesta en el hígado puede depender de una disminución del estrés metabólico. No es seguro que exista un efecto directo sobre un solo valor sanguíneo. Esta acción sobre múltiples sistemas hace que el tema sea interesante, pero requiere mucha cautela. Los datos de los modelos de investigación no se aplican de forma directa a la vida cotidiana.

5.2 Riñón y protección tisular

En el riñón, algunos productos a base de cordyceps han sido estudiados para proteger los tejidos. Una revisión examinó productos fermentados obtenidos de *Ophiocordyceps sinensis*. Los estudios evaluaban cómo prevenir la lesión renal aguda causada por el medio de contraste. El trabajo recopiló ensayos aleatorizados con datos clínicos y de laboratorio favorables [13]. La señal es interesante, pero los estudios son pocos y han evaluado productos específicos. En este caso, la lesión renal aguda surge de múltiples eventos combinados. Entre ellos se encuentran la vasoconstricción (vasos más estrechos), el estrés oxidativo y la fragilidad de las células tubulares. Estas células forman partes del riñón que filtran y reabsorben diversas sustancias. Las células tubulares sufren mucho con los cambios en el flujo sanguíneo y los daños químicos. Reducir estos factores de estrés podría, por tanto, limitar el daño, al menos en teoría. Sin embargo, este posible efecto no es suficiente para definir una terapia estándar. Otro análisis estudió las cápsulas de bailing, relacionadas con *Cordyceps sinensis*, en la enfermedad renal crónica. El trabajo vinculó los posibles efectos con redes de señalización y vías de defensa [23]. La enfermedad renal crónica avanza lentamente y puede tener muchas causas. A menudo incluye inflamación persistente, daños en los vasos y pérdida gradual de las nefronas. Las nefronas son las unidades del riñón que filtran la sangre. La hipótesis se refiere al control del estrés oxidativo, la inflamación y la energía de las



células. El riñón y el hígado son órganos complejos, por lo que un solo dato no es válido para todos los casos. Estos productos podrían estudiarse como ayuda en casos muy específicos. Sin embargo, no pueden sustituir a los tratamientos estándar. Estos estudios tienen valor porque han extendido la investigación más allá del ámbito deportivo [13][23]. En conjunto, los datos indican una posible defensa de las células, no una recuperación amplia de la función. Esta diferencia es importante para entender el verdadero peso de los resultados. Defender los tejidos puede ser un primer paso hacia un beneficio clínico. No obstante, se necesitan estudios más sólidos, dosis bien definidas y grupos de pacientes similares. Sin estas condiciones, los datos siguen siendo preliminares y no permiten conclusiones seguras.

5.3 Corazón, energía y adaptación al estrés

El corazón consume mucha energía, por lo que depende de la AMPK y del buen funcionamiento de las mitocondrias. En un modelo de corazón diabético con isquemia/reperusión, la cordicepina redujo el daño. Aumentó la fusión mitocondrial regulada por la AMPK y Mfn2 [20]. La fusión mitocondrial une las mitocondrias, es decir, las partes de la célula que producen energía. Este proceso puede ayudarles a mantener una función más eficaz. Durante la isquemia, el corazón recibe menos sangre y oxígeno. Con la reperusión, el flujo se reanuda y puede causar un daño adicional. El tejido sufre así un brusco desequilibrio entre el oxígeno, la necesidad de energía y los radicales libres. Estas moléculas altamente reactivas pueden dañar las células. Unas mitocondrias mejor organizadas pueden limitar el daño y ayudar a las células a mantenerse vivas. Este dato vincula al cordyceps con la investigación sobre la salud cardíaca. Un mejor uso de la energía podría, de hecho, reducir el daño durante un estrés agudo. Sin embargo, este efecto se ha observado en un modelo de estudio, no como un tratamiento consolidado. Otro trabajo estudió la posible acción del hongo sobre las arritmias. Las arritmias son cambios anómalos en el ritmo cardíaco. La investigación también evaluó las señales biológicas relacionadas con estos cambios [24]. Estos datos muestran un interés por la actividad eléctrica del corazón, pero siguen siendo preliminares. El resultado es coherente con el mecanismo propuesto. La

molécula parece actuar sobre sistemas que regulan la energía, el estrés y la vida de las células. En el corazón, este control es fundamental porque la necesidad de energía es siempre elevada. Por lo tanto, se requieren más estudios en humanos para aclarar su posible papel clínico [30][20]. En conjunto, surge una hipótesis coherente: esta sustancia puede ayudar a las células a adaptar su metabolismo. Por tanto, no actuaría como un simple tónico. Esto explica el interés por diversas enfermedades caracterizadas por desequilibrios energéticos, estrés oxidativo y pérdida de la homeostasis (equilibrio interno).

6. CORDYCEPS Y RENDIMIENTO FÍSICO

En cuanto al rendimiento físico, el cordyceps ha sido estudiado en pruebas intensas o prolongadas. Los investigadores han evaluado la resistencia, la fatiga percibida y la capacidad de soportar el esfuerzo. La resistencia indica cuánto tiempo puede una persona realizar una actividad. La fatiga percibida describe, por otro lado, cuán duro parece el ejercicio para quien lo realiza. El interés se centra en la cordicepina y otros nucleósidos (moléculas presentes también en los ácidos nucleicos). Estas sustancias podrían actuar sobre el uso de la energía, el oxígeno y el estrés oxidativo. Este desequilibrio surge cuando los radicales libres superan las defensas del cuerpo. La hipótesis es que las células utilicen mejor los recursos y resistan durante más tiempo. Un papel podría tenerlo la AMPK (proteína que regula la energía en la célula), pero esto no prueba un efecto certero en el deporte [5,9]. La fisiología del ejercicio, sin embargo, involucra muchos factores diferentes. El rendimiento depende del corazón, los pulmones, el flujo sanguíneo, los músculos y el control de los movimientos. También cuenta la forma en que cada persona siente el esfuerzo. Por lo tanto, un suplemento puede cambiar un valor individual sin mejorar el resultado final. Los estudios han medido umbrales metabólicos y ventilatorios (niveles por encima de los cuales el esfuerzo pesa más). Otros han evaluado el consumo máximo de oxígeno, es decir, el pico utilizado durante el ejercicio. Algunas pruebas han detectado el tiempo hasta el agotamiento o la recuperación después del esfuerzo. En conjunto, los datos son plausibles pero poco uniformes. La señal útil aparece en algunos casos, mientras que en otros está ausente o es demasiado débil [14,16]. Para entender los resultados,



es necesario distinguir los diferentes tipos de prueba. Los umbrales muestran cómo el cuerpo gestiona el esfuerzo antes de llegar a su límite. El tiempo de resistencia y el consumo máximo de oxígeno están más cerca del rendimiento real. Los modelos en células y animales, en cambio, ayudan a estudiar los mecanismos. Un efecto observado en el laboratorio no aparece necesariamente también en el ser humano. Además, el tipo de producto, la dosis y la duración del uso pueden cambiar el resultado. Incluso el grado de entrenamiento puede influir mucho en el resultado. Estas diferencias ayudan a entender por qué los estudios no dan una respuesta única [6,30]. En el estudio ya descrito [15], algunos adultos sanos mostraron umbrales más altos. En el ensayo con *Cordyceps militaris*, el consumo máximo de oxígeno aumentó en 4,8 ml·kg⁻¹·min⁻¹ después de 3 semanas. En las pruebas más duras también aumentó el tiempo hasta el agotamiento [6]. Estos datos indican una posible mayor capacidad de soportar el esfuerzo. Otros trabajos, sin embargo, no han encontrado una ventaja clara en el rendimiento total [16]. El hongo puede, por tanto, ofrecer una ayuda en casos muy específicos. Las pruebas actuales no permiten considerarlo eficaz para todas las personas que practican deporte. El efecto, si está presente, parece modesto y ligado al tipo de uso. Todavía falta una confirmación final y válida en todos los contextos [14]. En definitiva, recapitulando por puntos:- El cordyceps podría mejorar la resistencia física y la tolerancia al esfuerzo.- La AMPK podría favorecer una gestión más eficiente de la energía muscular.- Algunos estudios muestran mejoras en el consumo máximo de oxígeno.- Los beneficios varían según el entrenamiento, la dosificación y la duración de la suplementación.

Los estudios sobre el rendimiento no ofrecen una respuesta única, ya que miden resultados diferentes. Algunos valores mejoran, mientras que otros permanecen iguales. Por lo tanto, conviene separar las señales útiles de los datos neutros y luego evaluar los posibles mecanismos energéticos.

6.1 Estudios positivos sobre umbrales y tolerancia

Algunos estudios indican que el cordyceps puede ayudar a tolerar el esfuerzo sin cambiar el rendimiento total. En el ensayo ya descrito [15], el umbral metabólico aumentó un 10,5% en adultos

mayores sanos. El umbral ventilatorio subió un 8,5%, mientras que el consumo máximo de oxígeno se mantuvo estable. Por lo tanto, el cuerpo parece gestionar mejor el esfuerzo antes de llegar al límite. El dato no indica, sin embargo, un aumento de la capacidad máxima absoluta. Otro estudio examinó una mezcla con *Cordyceps militaris* en 28 sujetos sanos. Los participantes tomaron 4 g al día durante 1 semana. De ellos, 10 continuaron durante otras 2 semanas. Tras 3 semanas, el consumo máximo de oxígeno aumentó 4,8 ml·kg⁻¹·min⁻¹. En las pruebas más exigentes también mejoró el tiempo hasta el agotamiento [6]. Un ensayo aleatorizado controlado estudió una bebida con 2,85 mg de cordicepina durante 8 semanas. En este tipo de estudio, el azar asigna a los participantes a los distintos grupos. La prueba incluyó a 10 sujetos por sexo y grupo. La sustancia actúa sobre vías relacionadas con la energía y la recuperación celular. La ventaja detectada fue limitada y estuvo ligada a las condiciones de la prueba [3][2] [4]. En conjunto, existe una señal útil, pero varía según el producto utilizado. En las pruebas más adecuadas destaca sobre todo una mayor capacidad para soportar el ejercicio. No se observa, en cambio, un gran salto en el rendimiento deportivo. El hongo sigue siendo, por tanto, un posible apoyo, no un ergogénico (sustancia que aumenta el rendimiento) seguro.

6.2 Estudios neutros o negativos sobre el rendimiento

La literatura no ofrece resultados del todo coherentes. Un estudio contó con 22 ciclistas varones y evaluó el CordyMax Cs-4. La dosis fue de 3 g al día durante 5 semanas. El producto no modificó el consumo máximo de oxígeno ni el umbral ventilatorio. Tampoco varió el tiempo en la prueba de resistencia (ejercicio de larga duración) [16]. Este resultado demuestra que un posible efecto biológico no siempre mejora el rendimiento. La prueba con la bebida también duró 8 semanas y utilizó 2,85 mg de cordicepina. El ensayo estuvo bien controlado, pero ofreció un panorama prudente. De hecho, por sí solo, no demuestra una ventaja atlética amplia y fácil de replicar. Las diferencias entre los estudios pueden depender del tipo de extracto y de la dosis. También influyen el nivel de entrenamiento y el parámetro elegido para medir el resultado. Por ello, el cordyceps no puede proponerse como un remedio válido para



todo atleta. La misma variedad aparece en los estudios sobre suplementos, que a menudo utilizan productos y fuentes diferentes [1][17] [13][14]. Hoy en día, su papel puede ser el de una ayuda a evaluar caso por caso. El objetivo realista sería un pequeño beneficio, coherente con los procesos del cuerpo. Las pruebas no indican, en cambio, un aumento neto de la capacidad deportiva. Por tanto, se necesitan datos más sólidos y fáciles de replicar en grupos diferentes.

6.3 Del metabolismo celular al rendimiento

El vínculo entre el cordyceps y el rendimiento también se refiere a la energía producida por las células. Un estudio en ratones utilizó un extracto de acetato de etilo de Cordyceps militaris. Las dosis fueron de 50, 150 y 300 mg/kg durante 12 semanas. Los investigadores observaron solo un ligero aumento en la fuerza de agarre [30]. También cambiaron algunos biomarcadores (valores que señalan una actividad en el cuerpo). Estos valores estaban relacionados con la vía que produce ATP, la principal fuente de energía celular. Por lo tanto, el hongo puede actuar sobre el uso de la energía incluso cuando el beneficio práctico sigue siendo pequeño. En este caso, la señal en las células es más clara que el efecto sobre la fuerza. La AMPK ayuda a explicar este paso, porque regula la forma en que la célula utiliza los recursos. Un uso más adecuado de la energía podría respaldar mejor el esfuerzo en algunos casos [5][9]. La cordicepina actúa además sobre vías relacionadas con la inflamación, el estrés oxidativo y las señales entre células. Estos procesos desempeñan un papel durante un ejercicio intenso o prolongado [3][2] [4][28]. Sin embargo, un dato obtenido en ratones no prueba el mismo efecto en humanos. El estudio ayuda a comprender el posible mecanismo, pero no garantiza beneficios en el campo. Las pruebas forman, por tanto, un conjunto de indicios coherentes, pero aún no definitivos. La acción sobre la energía parece posible, mientras que el efecto real sobre el rendimiento depende de muchos factores [13][15] [30].

7. CORDYCEPS, INMUNIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO

En los estudios sobre inmunidad y estrés oxidativo, el cordyceps aparece como un posible modulador de las defensas. Sin embargo, no parece actuar como un

estimulante general del sistema inmunitario. Algunos componentes pueden influir en la vigilancia inmunitaria, que busca y controla las células anómalas. También pueden apoyar los sistemas que limitan los daños causados por las moléculas reactivas. El interés se centra, por tanto, en la capacidad de regular algunas señales utilizadas por las células. Las pruebas disponibles, no obstante, no tienen todas el mismo peso. Los datos más claros provienen de estudios controlados y modelos experimentales. Su valor para la salud humana requiere todavía mucha cautela [7][8] [21]. En un estudio en humanos, un extracto micelial de Cordyceps aumentó la actividad citotóxica de las células natural killer. La investigación contó con 79 adultos sanos, tratados durante 8 semanas [7]. El dato indica un posible efecto en la respuesta mediada por células, llevada a cabo por células inmunes especializadas. También se evaluó una bebida con cordicepina durante 8 semanas en un ensayo controlado. El resultado ofrece otro indicio de actividad biológica, pero se refiere solo a parámetros muy precisos. Por tanto, no permite extraer conclusiones válidas para todo el sistema inmunitario. En laboratorio, algunos compuestos parecen reducir los daños causados por los radicales libres (moléculas muy reactivas). Además, pueden apoyar los sistemas de defensa de las células. Estos datos indican hipótesis que deben verificarse en humanos, no pruebas definitivas [8][21]. El estrés oxidativo no es solo un proceso químico sin efectos en el cuerpo. Cuando las moléculas reactivas son excesivas, pueden dañar membranas, proteínas y ADN. Estos daños pueden favorecer la inflamación y alterar el funcionamiento de las células. Un compuesto antioxidante o inmunomodulador (capaz de regular las defensas inmunes) podría limitar esta cadena. Para ser útil, sin embargo, debería actuar sin crear nuevos desequilibrios. Activar demasiado el sistema inmunitario no significa necesariamente mejorar la salud. Además, un efecto antioxidante observado en probeta no demuestra una verdadera protección en humanos. Por ello, el hongo se estudia como modulador de redes complejas. No se considera una cura inmediata o sustitutiva [1][17] [8]. Otro campo de estudio se refiere al esfuerzo físico y la recuperación posterior. El ejercicio intenso aumenta el consumo de oxígeno y puede producir más moléculas reactivas.



Tras el esfuerzo, el cuerpo también debe regular la inflamación y el uso de la energía. Algunas revisiones indican un posible papel del cordyceps durante esta fase. El hongo podría reducir la percepción de fatiga y apoyar la adaptación del cuerpo [14][21]. Sin embargo, una señal biológica no demuestra un beneficio constante para todas las personas. De hecho, los estudios utilizan grupos, dosis y productos que no siempre son comparables. En conjunto, el hongo muestra actividades biológicas prometedoras, pero aún no del todo definidas. Parece actuar sobre la inmunidad, la oxidación y la inflamación a través de diversos mecanismos posibles. No obstante, la solidez de las pruebas varía mucho entre el laboratorio y los estudios clínicos. El interés científico está, por tanto, justificado, pero no permite extraer conclusiones excesivas. Hoy es más correcto hablar del cordyceps como un posible modulador. Los datos ayudan sobre todo a entender cómo actúan algunos metabolitos naturales. Estas moléculas, producidas por los seres vivos, pueden influir en las señales de las células [7][8][21]. Para entender mejor los datos, conviene distinguir los principales temas estudiados por la investigación:

- la respuesta de las células natural killer (células inmunes que atacan células infectadas o anómalas) y la vigilancia inmunitaria;
- la acción de los polisacáridos (largas cadenas de azúcares) sobre las células de la inmunidad innata, la primera defensa del cuerpo;
- la relación entre cordicepina, estrés oxidativo y adaptación celular;
- el posible vínculo con la inflamación y la recuperación tras el esfuerzo;
- la diferencia entre un efecto biológico y un beneficio cierto para la salud.

Las pruebas disponibles se dividen en tres niveles: estudios clínicos, análisis de los componentes y modelos sobre el estrés celular. Los tres puntos siguientes describen estos niveles y los resultados observados.

7.1 Células inmunitarias y respuesta celular

La parte más concreta de los estudios se refiere a la respuesta celular. Es la parte de la inmunidad confiada a células que reconocen y controlan células infectadas o anómalas. Un estudio clínico aleatorizado y doble

ciego involucró a 79 adultos sanos. El grupo tratado tomó un extracto micelial de *Cordyceps* de *Paecilomyces hepiali*. La dosis fue de 1,68 g al día durante 8 semanas. Al finalizar, el grupo mostró una mayor actividad citotóxica de las células natural killer [7]. El resultado sugiere un efecto en la vigilancia inmunitaria. Las células natural killer ofrecen, de hecho, una defensa rápida contra células alteradas o bajo estrés. Otro ensayo estudió una bebida a base de *Cordyceps militaris*. La bebida contenía 2,85 mg de cordicepina y se tomó durante 8 semanas. El ensayo involucró a hombres y mujeres sanos y evaluó parámetros específicos. Los resultados confirman el interés por una posible regulación de las defensas. En el plano fisiológico, el punto es importante: el cordyceps parece actuar sobre circuitos inmunitarios precisos. Estos circuitos pertenecen a la inmunidad innata, la primera línea de defensa del cuerpo. No surge, en cambio, un "potenciamiento" genérico del organismo. Esto distingue la regulación biológica de un efecto fuerte y sin objetivos precisos. Los datos disponibles no muestran un efecto de este tipo. No obstante, se requiere cautela, ya que las muestras, la duración y los productos estudiados son aún limitados. El significado clínico no puede superar lo que los estudios muestran realmente [7]. El efecto observado no implica necesariamente un aumento amplio e incontrolado de la inflamación. Sugiere, más bien, una posible regulación de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario. En teoría, este efecto podría ayudar al cuerpo a reaccionar de forma rápida y eficaz. Sin embargo, una variación medida en laboratorio no coincide con un beneficio perceptible. Se necesitan confirmaciones en grupos más amplios, con edades diferentes y cuadros clínicos bien definidos. Por ahora, por tanto, el dato más sólido sigue siendo biológico y no terapéutico [7][14].

7.2 Polisacáridos y actividad antioxidante

Los polisacáridos del cordyceps son muy estudiados porque pueden desempeñar diversas funciones biológicas. Las revisiones describen efectos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores (capaces de regular las defensas inmunitarias). La estructura química puede cambiar la forma en que estas moléculas actúan en el cuerpo [8][22]. Un estudio experimental examinó polisacáridos obtenidos de un cultivo sumergido de



Cordyceps sinensis. Estos compuestos aumentaron la síntesis de citoquinas, la expresión de CD11b y la fagocitosis [27]. Las citoquinas son señales que permiten a las células inmunitarias comunicarse entre sí. La fagocitosis, por su parte, permite a algunas células englobar material extraño. Estos datos indican un posible papel de los polisacáridos en las señales del sistema inmunitario. Durante el estrés oxidativo, las células activan además varios sistemas de defensa. Un compuesto antioxidante puede reducir los daños celulares y favorecer una respuesta más ordenada. Sin embargo, un resultado observado en células no garantiza el mismo efecto en una persona. El papel real de estas largas cadenas de azúcares depende de la dosis y del producto. Los efectos antioxidantes e inmunomoduladores son posibles, pero no prueban por sí solos un beneficio clínico. El panorama muestra, por tanto, señales biológicas interesantes que requieren más confirmaciones en humanos [8][22] [27]. Estas actividades forman parte de una red biológica más amplia y muy compleja. Las células de la inmunidad innata reaccionan ante los peligros, pero también es importante cómo regulan la respuesta. Las defensas antioxidantes pueden reducir las moléculas reactivas y ayudar a que los tejidos funcionen mejor. La investigación estudia precisamente este equilibrio entre la respuesta inmunitaria y el control del daño [1][17] [8][27].

7.3 Inflamación, crecimiento celular y señales de control

Los estudios más recientes describen el cordyceps y la cordicepina como posibles reguladores de diversas señales. Estas señales están relacionadas con la inflamación, el crecimiento celular y la adaptación a los daños [4][30]. mTOR y AMPK son vías que ayudan a las células a gestionar la energía y los recursos. No solo regulan el metabolismo, es decir, la forma en que la célula utiliza la energía. También influyen en la proliferación, la autogestión celular y la respuesta al estrés. Cuando prevalecen el ahorro y la reparación, la célula puede reducir los procesos que consumen mucha energía. De este modo, puede favorecer un estado más conservador y adecuado para gestionar el estrés. Esta lógica aparece en muchos modelos experimentales, desde la neuroprotección hasta el metabolismo. También aparece en estudios sobre algunas afecciones que causan un crecimiento celular

excesivo [25][26] [11]. El mensaje para quienes no son especialistas es sencillo. El cordyceps no actúa solo como un ingrediente "energético". Podría, en cambio, regular redes celulares mucho más amplias. Esto explica por qué los investigadores lo estudian también en ámbitos alejados del deporte. El límite, sin embargo, sigue siendo el mismo en todos estos campos. Los mecanismos observados son coherentes, pero no prueban por sí solos un beneficio clínico cierto. Los estudios respaldan mejor la hipótesis de una regulación biológica plausible. En cambio, son más débiles las pruebas que indican una solución definitiva para la inmunidad o la inflamación [4][8] [22]. Respecto al estrés oxidativo, la cordicepina despierta interés en los estudios sobre la adaptación de las células. Aparece a menudo también en trabajos sobre la posible protección frente a los daños. Las revisiones indican que puede influir en las vías de la energía y en la capacidad de las células para resistir y funcionar. Entre estas se incluyen las vías asociadas a AMPK [3][5] [9]. Esta red ayuda a la célula a detectar una carencia de energía y a responder mejor. En teoría, este estado podría aumentar la resistencia al estrés y limitar el daño oxidativo. No obstante, los posibles efectos clínicos deben probarse con estudios bien diseñados. Por ahora, por tanto, el mayor valor de estos resultados ayuda a interpretar los mecanismos. El cordyceps ofrece un modelo útil para estudiar la relación entre compuestos naturales y controles celulares. Esto, sin embargo, no convierte automáticamente a dichos compuestos en terapias [3][5] [9][21]. El paso al sistema nervioso es natural, porque el estrés y la adaptación son cruciales en el cerebro. En este órgano, un exceso de oxidación o una inflamación mal regulada pueden tener efectos más amplios. Por ello, muchos estudios han evaluado si la cordicepina puede proteger los tejidos más vulnerables. También han estudiado su posible papel en la recuperación de las funciones [11][31] [32].

8. CORDYCEPS Y SISTEMA NERVIOSO

En la relación entre el cordyceps y el sistema nervioso, no se habla de un efecto "milagroso". En cambio, se estudia si ciertos compuestos ayudan a las neuronas a resistir el estrés. Entre ellos destaca la cordicepina, un nucleósido bioactivo a menudo estudiado por sus efectos biológicos. Un nucleósido es una molécula similar a un componente natural de los ácidos



nucleicos. En modelos experimentales, la cordicepina puede actuar sobre la apoptosis, es decir, la muerte celular programada. También puede influir en las señales que ayudan a la célula a mantenerse viva y en las vías que limitan los daños. Estos pueden originarse por una excitación celular excesiva o por estrés metabólico. El tema es relevante porque el tejido nervioso consume mucha energía. Además, tolera mal los desequilibrios prolongados. Muchas enfermedades neurológicas comparten ciertos procesos: estrés oxidativo, daño a las mitocondrias y acumulación de proteínas alteradas. También pueden cambiar la comunicación sináptica, es decir, el intercambio de señales entre neuronas. Sin embargo, los resultados provienen sobre todo del laboratorio. Ayudan a comprender los mecanismos, pero no prueban una eficacia clínica. En las neuronas hipocámpales HT22, la cordicepina redujo la apoptosis causada por el glutamato. También redujo la relacionada con el estrés del retículo endoplasmático [11]. El hipocampo es una parte del cerebro involucrada en la memoria y el aprendizaje. El dato es importante porque demasiado glutamato puede superar las defensas de la célula. Esto favorece una entrada excesiva de calcio y una cadena de daños oxidativos. La neurona entra entonces en un estado de sufrimiento bioquímico que precede a la muerte celular. En otro estudio, las neuronas fueron expuestas a una acumulación de beta-amiloide. La protección observada dependía de ERK/CREB, señales relacionadas con la capacidad de la célula para mantenerse viva y con la plasticidad neuronal [31]. ERK es una quinasa, es decir, una proteína que transfiere grupos fosfato. CREB, por su parte, es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes. La célula no es “resucitada”, pero puede reaccionar mejor ante el estrés. De este modo, puede conservar durante más tiempo algunas funciones esenciales. Los estudios sobre AMPK también ayudan a entender por qué estos efectos son plausibles. AMPK es una proteína que mide el estado energético de la célula. Cuando la energía disminuye o el estrés aumenta, la célula cambia sus procesos. De esta manera, intenta resistir mejor [9][33]. Sin embargo, persiste una limitación importante. Estos datos no prueban que el cordyceps mejore la memoria, la concentración o las enfermedades neurológicas en las personas. Solo indican que algunas vías nerviosas son sensibles a sus compuestos [11][31][33]. Estos datos

deben leerse en el marco de la fisiopatología cerebral. Esta disciplina estudia cómo y por qué se altera una función normal del cerebro. Las neuronas requieren mucha energía y toleran poco la hipoxia, es decir, la escasez de oxígeno. También son vulnerables cuando cambia la homeostasis del calcio. Este término indica el equilibrio del calcio dentro y fuera de la célula. Por ello, los investigadores estudian AMPK, ERK/CREB y la respuesta al estrés del retículo endoplasmático. Estos sistemas no prometen un alivio inmediato de los síntomas. Sin embargo, pueden determinar si una célula logra adaptarse o si sucumbe. En este contexto, el cordyceps se estudia como un modulador de la resiliencia biológica. La hipótesis es coherente con la bioquímica del hongo. No obstante, sigue estando lejos de un uso terapéutico válido para los pacientes. Las observaciones más relevantes se refieren a tres planos biológicos:

- La defensa de las neuronas expuestas al glutamato y al estrés del retículo endoplasmático.
- La activación de vías celulares relacionadas con la capacidad de la célula para mantenerse viva y adaptarse.
- El control de las redes cerebrales que regulan la vigilancia, la orexina y la noradrenalina.

Los estudios sobre el sistema nervioso examinan principalmente la defensa de las neuronas y las redes que activan el cerebro. Los siguientes pasos explican cómo la energía, la vigilia y las señales químicas influyen en las neuronas bajo estrés.

8.1 Neuroprotección y estrés oxidativo

La primera área se refiere a la neuroprotección, es decir, la defensa de las células nerviosas frente al daño. En los modelos celulares ya mencionados [11], la cordicepina protegió a las neuronas del glutamato. Si está presente en exceso, esta señal puede volverse tóxica, ya que puede estimular demasiado las células nerviosas y dañarlas. Otro estudio expuso algunas células a una acumulación de beta-amiloide. La protección observada involucró a ERK/CREB [31]. Esta vía ayuda a las neuronas a adaptarse al estrés y a mantenerse con vida. El dato no indica que el hongo “repare” el cerebro, sino que muestra una posible acción contra el estrés oxidativo, el exceso de calcio y los daños en el retículo endoplasmático. En términos sencillos, el estudio midió la resistencia de las células



al daño. No evaluó una terapia en personas. El paso de un cultivo celular al cuerpo humano sigue siendo complejo. La inflamación, el hígado, la barrera hematoencefálica y las diferencias individuales pueden alterar los efectos. La barrera hematoencefálica regula el paso de las sustancias desde la sangre hacia el cerebro.

8.2 Autofagia, AMPK y modelos neurodegenerativos

Una segunda línea de investigación estudia la autofagia, que elimina y recicla las partes celulares dañadas. En un modelo de la enfermedad de Machado-Joseph, la cordicepina activó este sistema. El efecto se producía a través de la fosforilación de AMPK [25]. La fosforilación añade un grupo fosfato y puede modificar la actividad de una proteína. AMPK señala cuándo la célula debe consumir menos energía y adaptarse. Esta respuesta es fundamental en las neuronas, que compensan con dificultad los daños acumulados. Otro estudio preclínico observó una protección de las neuronas del hipocampo frente a la actividad excesiva. Los investigadores habían provocado esta actividad con beta-amiloide y ácido iboténico [34]. El ácido iboténico es excitotóxico: puede dañar las neuronas porque las estimula en exceso. Los datos sugieren que el cordyceps puede ayudar a la célula a frenar el estrés. También podría favorecer la eliminación de las partes dañadas antes de que el daño aumente. Sin embargo, son resultados obtenidos en modelos específicos, no en personas con enfermedades neurodegenerativas. Hoy en día, solo indican una posible ayuda a los sistemas celulares de adaptación [25][34]. AMPK suele conectar el consumo de energía con la vida de la célula. Cuando se activa, limita los procesos que consumen energía y favorece el mantenimiento interno. El mecanismo tiene una base biológica interesante, pero aún debe verificarse en humanos.

8.3 Arousal, estrés y redes neuronales

El tercer tema es el arousal, el estado cerebral que sostiene la vigilia, la prontitud y la respuesta a los estímulos. Los estudios sobre el cordyceps consideran también el sistema de la orexina. Este circuito se comunica con el locus coeruleus, un área que regula la atención y la noradrenalina [35][36]. La orexina es un neuropéptido, es decir, una pequeña molécula

utilizada por las neuronas para comunicarse. Otros estudios muestran que la orexina regula las neuronas mediante glutamato y receptores no NMDA. El óxido nítrico también ayuda a controlar estas redes [37][38][39]. Algunos autores señalan a la AMPK y a la nNOS como puentes entre la energía celular y la respuesta nerviosa al estrés [40][41][42][43][44][33]. La nNOS es la enzima que produce óxido nítrico en las neuronas. La cuestión no es que el hongo “estime el cerebro”. Sus compuestos han sido estudiados en sistemas que vinculan energía, vigilia y adaptación. Sin embargo, los datos siguen siendo indirectos y experimentales. No prueban efectos sobre el sueño, la atención o la ansiedad en las personas [35][36][39]. A nivel fisiológico, el hongo podría actuar sobre las redes que regulan el estado de alerta. También podría influir en el equilibrio entre la fase activa y la recuperación. No obstante, faltan pruebas que vinculen estos efectos con beneficios clínicos medibles.

9. CORDYCEPS E INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA

En oncología, el interés por el cordyceps se centra en moléculas específicas, principalmente la cordicepina. Esta sustancia puede actuar sobre procesos vitales para la célula tumoral. Entre ellos se incluyen la producción de proteínas, las señales internas y la respuesta a los fármacos. La cuestión no es entender si el hongo “mata” un tumor, sino evaluar si ciertos compuestos frenan el crecimiento o debilitan la célula enferma. Sin embargo, casi todos los datos provienen de células cultivadas o de animales. Por lo tanto, el paso al uso clínico en humanos aún no se ha producido [28,8]. Para entender estos datos, es necesario observar los procesos biológicos estudiados con mayor frecuencia. La célula tumoral vive a menudo en una condición de fuerte estrés metabólico. Consume mucha energía, se adapta a la falta de oxígeno y activa vías de defensa eficaces. El metabolismo (el conjunto de procesos que producen y utilizan energía) se convierte, por tanto, en un posible objetivo. Una molécula que actúa sobre estas vías no elimina el tumor por sí sola. Sin embargo, puede reducir algunas defensas que la célula enferma utiliza para sobrevivir. Por este motivo, se estudia la cordicepina como posible modulador, no como un fármaco ya probado. El interés surge de sus efectos sobre múltiples procesos, observados en diversos



modelos de estudio [3,2,4,5]. Estos datos requieren cautela, ya que actuar sobre vías importantes no demuestra un efecto clínico. No obstante, puede ofrecer bases útiles para iniciar nuevos estudios. Algunos trabajos indican que las células de glioma responden mejor a la temozolomida cuando se exponen a la cordicepina. Un efecto similar se observó en el osteosarcoma tratado con cisplatino. En ambos casos estaban implicadas la AMPK y la reducción de la señal AKT [25,26]. El glioma surge de las células de la glía, que sostienen el sistema nervioso. El osteosarcoma, por su parte, es un tumor maligno que afecta al hueso. En otro modelo, la acción sobre el eje AMPK/mTORC1 redujo algunos signos de resistencia a los fármacos. mTORC1 es un grupo de proteínas que regula el crecimiento y la síntesis celular. Ese estudio también detectó una menor capacidad para sobrevivir con poco oxígeno [19]. Los resultados son coherentes y útiles para estudiar terapias combinadas, pero siguen siendo preliminares. No demuestran que la sustancia pueda curar por sí sola un tumor en humanos. Las revisiones confirman esta limitación de las pruebas disponibles. Faltan dosis clínicas estándar, tiempos de uso definidos y beneficios medidos en los pacientes [3,28,8]. La investigación no evalúa el cordyceps como un simple "suplemento natural". Lo estudia como fuente de compuestos bioactivos (sustancias con efectos biológicos medibles). La cordicepina puede actuar sobre la transcripción, es decir, sobre la copia de los datos del ADN al ARN. También puede influir en la síntesis de proteínas y en las señales internas de la célula. Estas acciones explican el interés por el crecimiento, la migración, la invasión y la resistencia a los tratamientos. Sin embargo, queda una pregunta central: ¿son los efectos lo suficientemente fuertes y seguros como para ayudar a los pacientes? Por el momento, este beneficio no ha sido demostrado [5,28,29]. El cordyceps tiene, por tanto, un papel interesante, pero delicado, en la investigación moderna. Por un lado, ayuda a estudiar cómo actuar sobre el uso de la energía en el tumor. Por otro, muestra que una sustancia biológica compleja no es necesariamente útil en el tratamiento. La distancia entre el laboratorio y el paciente sigue siendo amplia y requiere palabras muy claras. Hoy en día, el valor del cordyceps reside sobre todo en crear hipótesis sólidas que deben ser verificadas. No puede, en cambio, sustituir a las terapias oncológicas ya probadas [1,17,8].

Los principales efectos estudiados se refieren a algunas vías que regulan la energía, el crecimiento y la defensa celular:

- la activación de AMPK puede frenar el crecimiento y aumentar el estrés debido a la carencia de energía;
- la acción sobre AKT y mTOR puede reducir las señales que impulsan a la célula a multiplicarse;
- la reducción de HIF-1 α y MDR puede limitar la adaptación y la resistencia a los fármacos;
- los efectos sobre la adhesión y la síntesis proteica pueden obstaculizar la difusión y la vida de las células tumorales.

Los estudios oncológicos sobre el cordyceps examinan mecanismos que podrían mejorar la respuesta a los tratamientos. Los tres temas más citados se refieren a la energía celular, la resistencia a los fármacos y la adaptación del tumor.

9.1 AMPK y sensibilidad a los tratamientos

En células de glioma humano, la cordicepina hizo que las células fueran más sensibles a la temozolomida. Lo logró activando la AMPK y bloqueando la vía AKT [21]. En el osteosarcoma se obtuvo un resultado similar con el cisplatino. Esta molécula hizo que las células fueran más sensibles al activar la AMPK y reducir la señalización de AKT [12]. El sentido de estos estudios es claro incluso para quienes no son especialistas. La cordicepina puede desplazar el equilibrio celular hacia condiciones menos favorables para la supervivencia del tumor. Al mismo tiempo, puede crear condiciones más favorables para la respuesta a los fármacos. AMPK es una proteína que detecta cuánta energía tiene disponible la célula. Cuando se activa, la célula suele detectar poca energía y reduce los procesos de crecimiento. Este efecto puede dificultar el sostenimiento del rápido crecimiento de las células tumorales. Sin embargo, se trata de experimentos de laboratorio en células, no de estudios clínicos realizados directamente en pacientes. Por lo tanto, el dato central no es "cura el tumor", sino "actúa sobre vías clave del crecimiento". Esta distinción separa el fundamento mecanicista, basado en los mecanismos, de un posible uso clínico. El vínculo con la AMPK es coherente con lo observado también en otros tejidos. Si el sensor energético se activa, puede frenar el crecimiento de la célula bajo estrés [9][21] [12]. La misma lógica aparece también en los estudios



realizados en otros contextos biológicos. Aquí, la cordicepina muestra una capacidad constante para regular la homeostasis energética. La homeostasis energética es el equilibrio interno que mantiene a la célula en condiciones adecuadas para su funcionamiento. Este aspecto es muy importante en oncología, porque muchos tumores cambian su metabolismo para resistir a los tratamientos. Si una sustancia natural debilita estas adaptaciones, puede resultar útil en enfoques combinados que deben ser estudiados. No obstante, sigue siendo esencial distinguir el potencial mecanicista de un beneficio clínico ya probado. En la práctica, el laboratorio indica una dirección, pero los estudios en pacientes aún deben confirmarla. Se requiere investigación adecuada en cuanto al número de participantes, duración y resultados útiles para el paciente [9][25] [26].

9.2 mTOR, AKT y control del crecimiento

Otro eje muy estudiado se refiere a mTOR, una vía que regula diversas señales celulares. Esta vía favorece el crecimiento, la síntesis de proteínas y la adaptación del metabolismo. En células de carcinoma de vesícula biliar, la cordicepina redujo la expresión de MDR y HIF-1 α . Este efecto dependía de la regulación de la señal AMPK/mTORC1 [19]. MDR indica los mecanismos que hacen que la célula sea menos permeable a los fármacos o que los expulse. HIF-1 α , por su parte, es un factor de transcripción que ayuda a la supervivencia en condiciones de poco oxígeno. En términos sencillos, actuar sobre este circuito puede hacer que el tumor sea menos resistente. Puede reducir su capacidad para afrontar un entorno desfavorable y los tratamientos. También en este caso, el fundamento es sólido desde el punto de vista biológico. Si una molécula reduce la actividad de una vía que favorece el crecimiento, puede frenar la célula. El límite, sin embargo, sigue siendo estructural: estos resultados muestran un vínculo biológico, no una eficacia clínica. Por lo tanto, el cordyceps no se estudia solo por un efecto antioxidante genérico. Es una fuente de compuestos que actúan sobre nodos clave de la biología tumoral. Desde el punto de vista de la fisiopatología, es decir, de los procesos que causan la enfermedad, el dato es coherente. Los tumores no crecen solo porque sus células se dividan rápidamente. También cambian su metabolismo, se adaptan a la

falta de oxígeno y desarrollan defensas contra los fármacos. Un compuesto que reduzca estos tres aspectos puede ser útil en la investigación preclínica. Por ello, muchos estudios sobre la cordicepina analizan las señales relacionadas con la supervivencia y la resistencia celular. En cambio, están menos orientados al tratamiento directo del paciente. La literatura habla, por tanto, de una posible acción moduladora, no de una terapia consolidada [19][3] [28].

9.3 Crecimiento celular, adhesión y límites interpretativos

Un antiguo estudio sobre los mecanismos demostró que la cordicepina puede frenar dos procesos: la síntesis proteica y la adhesión celular, vinculadas a la transducción de señales [29]. La transducción de señales comprende los pasos moleculares que llevan instrucciones al interior de la célula. Este dato se refiere a funciones básicas de la vida celular. Producir proteínas y adherirse a los tejidos son procesos esenciales para la vida y el comportamiento de las células. En algunos modelos tumorales, estos efectos pueden reducir la capacidad de crecer y propagarse. Sin embargo, el límite sigue siendo el mismo: un efecto in vitro no indica necesariamente un beneficio clínico. La literatura sobre el cordyceps reúne, por tanto, diversas señales coherentes entre sí. Estas señales refuerzan las bases de la investigación, pero no demuestran un efecto terapéutico. La contribución del cordyceps a la investigación oncológica sigue siendo principalmente mecanicista y conceptual. Muestra cómo una molécula natural puede actuar sobre el crecimiento, la energía y la adaptación de las células. Abre así nuevas vías de estudio que, no obstante, siguen siendo interesantes y todavía experimentales [21][12] [32][29]. Para quienes observan el tema desde el plano clínico, el mensaje sigue siendo sobrio pero útil. El cordyceps no debe presentarse como un remedio oncológico, porque faltan pruebas obtenidas en seres humanos. Debe considerarse, en cambio, un objeto de investigación útil para comprender mejor las células tumorales. En particular, ayuda a estudiar cómo hacerlas menos protegidas y más expuestas a los tratamientos. Esta distinción evita expectativas incorrectas en los pacientes y en las personas que los cuidan. El riesgo es mayor en oncología, donde las pruebas iniciales pueden malinterpretarse fácilmente. La ciencia procede por etapas: primero estudia los



mecanismos, luego evalúa la seguridad. Finalmente, puede iniciar posibles ensayos clínicos bien diseñados [1][17] [8].

10. CÓMO USAR EL CORDYCEPS DE FORMA CONSCIENTE

Para usar el cordyceps con criterio, es necesario separar las promesas comerciales de los datos reales. No basta con elegir un nombre conocido o un envase llamativo. Se requiere un producto bien descrito, un objetivo realista y unos tiempos coherentes con los estudios. Las cápsulas, los polvos, los extractos y los productos estandarizados pueden tener propiedades muy diferentes. Por ello, una etiqueta clara sigue siendo un criterio práctico esencial [1][17]. El término cordyceps no indica una sola sustancia, sino productos diferentes según la especie y la parte utilizada. También varían los compuestos activos presentes en los distintos casos. Entre ellos encontramos la cordicepina (molécula con posibles efectos biológicos) y los polisacáridos (azúcares complejos). También están presentes otras sustancias, cuyas cantidades pueden variar mucho entre productos. Estas diferencias pueden alterar los efectos observados [3][2] [4][5] [8]. La respuesta también varía de una persona a otra. Además, los beneficios observados en los estudios suelen ser modestos y estar ligados a casos concretos. Por tanto, conviene conocer la composición, la dosis diaria y la duración prevista. La investigación estudia los posibles efectos sobre el uso de la energía, la inflamación y las defensas inmunitarias. También evalúa el estrés oxidativo (daño causado por un exceso de moléculas oxidantes). El producto debe verse como una posible ayuda específica, no como una cura rápida [3][4] [9][10] [21]. Las dosis estudiadas ofrecen referencias concretas, pero también muestran la importancia del contexto. Un estudio sobre la tolerancia al esfuerzo utilizó 4 g al día durante 1 semana. En 10 sujetos, el uso continuó durante otras 2 semanas [6]. Tras 3 semanas, la capacidad aeróbica mejoró en 4,8 ml·kg⁻¹·min⁻¹. La capacidad aeróbica indica el uso de oxígeno durante un esfuerzo prolongado. En las pruebas repetidas, el tiempo hasta el agotamiento aumentó en 28,1 segundos y 69,8 segundos. Por tanto, el posible efecto surgió tras un periodo breve, pero bien definido [6]. Otro estudio utilizó 1,68 g al día durante 8 semanas. El preparado micelial deriva de la parte filamentosa del hongo. Este

producto aumentó la actividad citotóxica de las células natural killer. Estas células del sistema inmunitario eliminan las células infectadas o alteradas. El estudio incluyó a 79 participantes en total [7]. Una fórmula fermentada con 2,85 mg de cordicepina fue evaluada durante 8 semanas. El estudio aleatorizado controlado incluyó a 10 sujetos por sexo y grupo. Otras pruebas utilizaron 333 mg tres veces al día durante 12 semanas. En este caso, los investigadores observaron una mejoría en el umbral metabólico [15]. Con 1,05 g al día durante 3 meses no surgieron señales relevantes. Los datos se referían a riñones, hígado, electrolitos y lípidos [45]. En ciclistas varones, 3 g al día durante 5 semanas no cambiaron algunos parámetros, como la capacidad máxima de uso de oxígeno, el umbral ventilatorio y la prueba contrarreloj [16]. En conjunto, los datos invitan a un uso prudente y controlado, especialmente si se toman medicamentos o se padecen enfermedades crónicas [17]. Los posibles beneficios no sustituyen al entrenamiento, a una dieta adecuada ni a las visitas médicas necesarias. Antes de empezar, es útil comprobar algunos aspectos esenciales:

- La etiqueta debe indicar con claridad la especie y la parte utilizada.
- La dosis diaria debe ser comparable a la utilizada en los estudios clínicos.
- La duración del ciclo debe ser clara y realista.
- Durante el uso, es necesario controlar la propia tolerancia.
- Quienes sigan un tratamiento deben pedir la opinión de un profesional.

Antes de elegir un producto, es necesario separar los datos clínicos de las meras promesas comerciales. Los puntos principales son tres: calidad de la fórmula, seguridad de uso y coherencia con el objetivo personal.

10.1 Formas disponibles y criterios de calidad

El cordyceps se vende en cápsulas, comprimidos, polvos y, a veces, extractos líquidos. La forma importa menos que la calidad real del producto. De hecho, los efectos biológicos dependen del origen, el procesamiento y el contenido estandarizado. Un buen suplemento debería indicar la especie y la parte del hongo utilizada. También debería especificar el método de extracción y, cuando sea posible, la



estandarización de los compuestos típicos. Estandarizar significa mantener estable la cantidad de ciertas moléculas consideradas importantes. De este modo, es más fácil comparar productos y lotes diferentes. Este criterio es muy importante en el cordyceps, porque los estudios utilizan especies y preparados distintos. A menudo, dichos productos no pueden compararse de forma directa [3][2] [4][13] [8]. Las fuentes oficiales recuerdan un punto importante sobre los suplementos: un producto natural no ofrece automáticamente calidad y seguridad [1][17]. En la práctica, una etiqueta clara es más útil que las promesas vagas sobre energía o vitalidad. El consumidor debería buscar datos concretos antes de elegir un producto. Entre ellos se incluyen la especie, la parte utilizada, los controles de pureza y una descripción clara del extracto. Solo así puede orientarse con criterio entre productos muy diferentes [1][6] [46]. Incluso una fórmula prometedora requiere una verificación del contenido real. Los compuestos presentes deberían corresponder a los estudiados, como la cordicepina o las fracciones de polisacáridos. El posible efecto biológico depende, de hecho, de esta correspondencia [3][5] [28][29] [9].

10.2 Seguridad y posibles interacciones

Muchas personas toleran bien el cordyceps, pero esto no significa que sea adecuado para todos. Las fichas oficiales recuerdan que los suplementos pueden interactuar con medicamentos o causar efectos no deseados [17]. En el caso del cordyceps, se requiere precaución especialmente con las terapias que actúan sobre la coagulación. La coagulación es la capacidad de la sangre para formar coágulos. También es necesaria prudencia con los fármacos que actúan sobre el control glucémico, es decir, sobre la cantidad de glucosa en sangre. La razón biológica es plausible y se refiere a algunas sustancias presentes en el producto. Estas pueden actuar sobre las señales celulares relacionadas con la energía, la inflamación y la comunicación inmunitaria. El efecto, por lo tanto, nunca permanece totalmente aislado del resto del organismo [3][4] [9][10] [20]. Los estudios directos sobre las interacciones son todavía limitados. Sin embargo, sigue siendo válido un principio práctico: un suplemento natural no es necesariamente neutro. La seguridad depende también de la dosis, de la duración y de cómo reacciona cada persona. Quien padezca una

enfermedad crónica debería pedir una opinión profesional antes de su uso continuo. Esta cautela es aún más importante si el producto se añade a otros tratamientos. También es válido cuando el objetivo es mejorar el rendimiento. En estos casos, el límite entre el beneficio esperado y el uso incorrecto puede reducirse rápidamente [1][17] [23][24] [18]. En conjunto, el producto parece ser a menudo bien tolerado, pero requiere atención de todos modos. La prudencia es necesaria sobre todo cuando el cordyceps se combina con otros tratamientos [1][17].

10.3 Cuándo tiene sentido considerarlo

El cordyceps puede tener sentido como una posible ayuda, no como una solución cierta e inmediata. Es más razonable utilizarlo dentro de un estilo de vida ya bien cuidado. Esto incluye una dieta adecuada, sueño regular, entrenamiento bien programado y una buena gestión del estrés. Los estudios muestran datos interesantes sobre algunos aspectos del rendimiento y de las defensas inmunitarias, y examinan también diversos procesos celulares. Sin embargo, no indican un efecto fuerte, constante y válido para todos [13][23] [15]. La cordicepina y otros derivados actúan sobre vías celulares como AMPK. Esta vía participa en la gestión de la energía en las células. La investigación estudia también la inflamación y la apoptosis (muerte programada de las células). Evalúa además la autofagia (reciclaje de partes celulares). Los resultados pueden variar según el tejido, la dosis y el tipo de estudio [9][25] [26][19] [10][11] [20][31] [12][32] [40][33]. En el ámbito clínico, la posible ayuda se refiere a situaciones precisas. Entre estas se incluyen algunos casos de fatiga, recuperación o apoyo metabólico [14][21] [44][35] [38]. La elección debería partir de un objetivo preciso y de un producto de calidad. Si la especie, el extracto y la estandarización no están claros, los datos pierden valor práctico. El suplemento merece atención cuando el producto está bien definido. También es necesario aceptar un beneficio quizás modesto y vinculado al contexto [1][17] [46].

11. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Esta síntesis recopila las fuentes más útiles de la doilist. Muestra los datos sobre composición, defensas inmunitarias, rendimiento físico y procesos celulares.

Sintesi delle evidenze scientifiche

Año de publicación	Área estudiada	Qué indican los estudios
2004	deportes de resistencia	los resultados no son uniformes y no muestran una ventaja constante en la resistencia [16]
2010	rendimiento físico en personas mayores	han surgido posibles mejoras en los umbrales físicos, pero no variaciones constantes en el consumo máximo de oxígeno [15]
2013	principales compuestos bioactivos	los datos no son uniformes, pero la cordicepina, la adenosina y los polisacáridos siguen siendo los compuestos más estudiados [47]
2018	taxonomía, uso tradicional y composición	el género comprende especies diferentes, con perfiles bioactivos (compuestos que actúan sobre el cuerpo) no iguales [48]
2020	estandarización y variabilidad de los productos	la especie, la parte utilizada y el procesamiento cambian mucho el sentido del nombre comercial [46]
2020	vías energéticas AMPK y metabolismo	la señal concuerda con un papel de la cordicepina en la adaptación energética de las células [9]
2024	actividad de la cordicepina	la señal concuerda en varios procesos biológicos, con interés en el metabolismo y los tumores [3]

12. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

LECTURA EDITORIAL DE LA EVIDENCIA

Al analizar los estudios recopilados aquí, hemos encontrado un panorama posible, pero dividido. El cordyceps nos resulta más claro si lo consideramos como un grupo de especies, extractos y compuestos diferentes. Por lo tanto, no podemos tratarlo como un único producto uniforme. Las mejores pruebas que hemos examinado se refieren a la biología de la cordicepina y a ciertas señales sobre las defensas inmunitarias. También surgen posibles efectos en los umbrales de esfuerzo (los niveles en los que cambia la respuesta física). Sin embargo, hablamos de una ayuda posible y vinculada al contexto, no de un efecto constante para todos.

Las principales limitaciones que hemos observado derivan de la gran variedad de los preparados y de las muestras, que a menudo son pequeñas. Además, muchos resultados obtenidos en células o animales aún no se han confirmado en humanos. Entre los estudios varían la especie, la dosis, la duración, la fórmula y el resultado medido. Esto dificulta la comparación y explica por qué algunos trabajos son positivos y otros neutros. Las pruebas disponibles nos ayudan a interpretar el tema, pero no son suficientes para extraer conclusiones amplias y definitivas.

NOTA CRÍTICA FINAL

Las pruebas que hemos examinado muestran un punto clave: el cordyceps no es un producto único. La especie, la parte utilizada, el cultivo y la estandarización (control de la cantidad de



compuestos) pueden cambiar mucho los resultados. Por ello, consideramos que los estudios son difíciles de comparar y las conclusiones siguen siendo limitadas. Muchas investigaciones son breves, cuentan con pocos participantes o incluyen grupos seleccionados. Por tanto, no reflejan bien lo que ocurre en la vida real. Además, muchos datos provienen de células o animales. Estos estudios nos ayudan a formular hipótesis, pero no prueban beneficios clínicos en humanos. Incluso cuando las señales coinciden, persisten dudas sobre la dosis, la absorción y la comparación entre productos. Las pruebas indican, por tanto, un posible interés, no un efecto cierto e igual para todos. La principal limitación que observamos no es la falta de datos, sino su fragmentación. Se necesitan estudios más amplios, con productos bien descritos y resultados clínicos sólidos. Hasta entonces, el panorama seguirá siendo interesante pero incompleto. Esta incertidumbre no reduce el valor de la investigación, sino que aclara sus límites. Consideramos que el cordyceps sigue siendo prometedor para el estudio del metabolismo, las defensas y la adaptación celular. Sin embargo, el paso de la señal biológica al uso práctico aún requiere confirmaciones.

CONCLUSIONES Y SÍNTESIS EDITORIAL

Tras haber examinado las investigaciones, consideramos que el cordyceps es un caso relevante en la investigación sobre productos naturales. De hecho, combina tres planos que no siempre coinciden: tradición, biología y uso en el mercado. Tiene una larga historia de uso y contiene compuestos bioactivos bien estudiados. Sin embargo, las pruebas clínicas que hemos analizado siguen siendo incompletas, con datos prometedores pero no siempre concordantes. Esta distancia es el punto clave del tema. El nombre cordyceps no indica un solo ingrediente, sino especies y preparados con perfiles químicos diferentes. Por lo tanto, la especie, la calidad del extracto y el método de procesamiento cuentan tanto como la dosis. Las pruebas más sólidas que hemos encontrado indican un posible papel en la modulación de ciertos procesos del cuerpo. Entre ellos se incluyen el uso de la energía, la respuesta al estrés oxidativo (daño causado por moléculas reactivas), las defensas inmunitarias y la resistencia física. El tema se refiere, por tanto, al vínculo entre los alimentos, la energía de las células y

la capacidad de adaptación. La cordicepina es una molécula clave porque actúa sobre vías como la AMPK (sistema que regula la energía celular). De este modo, puede ayudar a las células a gestionar mejor los recursos disponibles. Este mecanismo nos interesa tanto para el deporte como para el estudio más amplio del cuerpo humano. El panorama, sin embargo, no permite conclusiones fáciles. Según los datos que hemos analizado, el cordyceps no ofrece la misma ayuda a todas las personas ni en todos los contextos. Los efectos pueden ser modestos y depender del tipo de producto. Por lo tanto, debe verse como un suplemento integrado en un marco más amplio, no como una solución milagrosa. La dieta, la recuperación, el sueño y la carga física siguen siendo factores centrales. Este hongo nos muestra cómo una sustancia natural puede actuar sobre los procesos del cuerpo. Su utilidad real, sin embargo, depende del cuidado con el que se estudie y se describa. Para el lector, el criterio que sugerimos es sencillo: evaluar la sustancia, no el eslogan. El cordyceps nos ayuda, por tanto, a entender cómo nace una evidencia en el campo de la nutrición. Primero se estudian los mecanismos, luego las señales clínicas y, finalmente, su uso en la vida real. El camino sigue abierto, pero requiere ya rigor científico y cautela en la lectura de los datos.

Aggiornato al 21/10/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

13. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.



14. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] **Wild Mushrooms: Health Professional Fact Sheet**
2024
NIH
DOI: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/WildMushrooms-HealthProfessional/>
- [2] **Cordyceps militaris: An Overview of Its Chemical Constituents in Relation to Biological Activity**
Jędrejko et al., 2021
Foods
DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10112634>
- [3] **Structural and pharmacological insights into cordycepin for neoplasms and metabolic disorders**
Zhang et al., 2024
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1367820>
- [4] **Cordyceps militaris as a Bio Functional Food Source: Pharmacological Potential, Anti-Inflammatory Actions and Related Molecular Mechanisms**
Phull et al., 2022
Microorganisms
DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020405>
- [5] **Therapeutic Potential and Biological Applications of Cordycepin and Metabolic Mechanisms in Cordycepin-Producing Fungi**
Qin et al., 2019
Molecules
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24122231>
- [6] **Cordyceps militaris Improves Tolerance to High-Intensity Exercise After Acute and Chronic Supplementation**
Hirsch KR et al., 2017
Journal of Dietary Supplements
DOI: <https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1203386>
- [7] **Immunomodulatory effects of a mycelium extract of Cordyceps (Paecilomyces hepiali; CBG-CS-2): a randomized and double-blind clinical trial**
Jung SJ et al., 2019
BMC Complementary and Alternative Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2483-y>
- [8] **A Systematic Review of the Biological Effects of Cordycepin**
Radhi et al., 2021
Molecules
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26195886>
- [9] **Mechanism of Activation of AMPK by Cordycepin**
Hawley et al., 2020
Cell Chemical Biology
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.01.004>
- [10] **Cordycepin Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis by Activation of the AMP Activated Protein Kinase Signaling Pathway**
Lan et al., 2021
Hepatology
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31749>
- [11] **The neuroprotective effects of cordycepin inhibit glutamate-induced oxidative and ER stress-associated apoptosis in hippocampal HT22 cells**
Jin et al., 2014
NeuroToxicology
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.01.005>
- [12] **Cordycepin activates autophagy through AMPK phosphorylation to reduce abnormalities in Machado–Joseph disease models**
Marcelo et al., 2019
Human Molecular Genetics
DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy328>
- [13] **Fermented Ophiocordyceps sinensis mycelium products for preventing contrast-associated acute kidney injury: a systematic review of randomized controlled trials**
Pu et al., 2024
Renal Failure
DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2300302>
- [14] **Current Evidence of Ergogenic and Post-Exercise Recovery Effects of Dietary Supplementation with Cordyceps militaris in Humans—A Narrative Review**
Jędrejko et al., 2026
Nutrients
DOI: <https://doi.org/10.3390/nut18050781>



- [15] Effect of Cs-4[®] (Cordyceps sinensis) on Exercise Performance in Healthy Older Subjects: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
Chen et al., 2010
The Journal of Alternative and Complementary Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0226>
- [16] Cordyceps Sinensis (CordyMax Cs-4) Supplementation Does Not Improve Endurance Exercise Performance
Parcell et al., 2004
International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism
DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.14.2.236>
- [17] Dietary Supplements
2026
FDA
DOI: <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements>
- [18] Efficacy and safety of Cordyceps sinensis (Hirsutella sinensis, Cs-C-Q80) in chronic bronchitis
Shu et al., 2024
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1428216>
- [19] Cordycepin Down-Regulates Multiple Drug Resistant (MDR)/HIF-1 α through Regulating AMPK/mTORC1 Signaling in GBC-SD Gallbladder Cancer Cells
Wu et al., 2014
International Journal of Molecular Sciences
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150712778>
- [20] Cordycepin Decreases Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Hearts via Upregulating AMPK/Mfn2-dependent Mitochondrial Fusion
Yu et al., 2021
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754005>
- [21] Cordycepin combined with antioxidant effects improves fatigue caused by excessive exercise
Cheng et al., 2025
Scientific Reports
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92790-3>
- [22] Structural Elucidation and Activities of Cordyceps militaris-Derived Polysaccharides: A Review
Miao et al., 2022
Frontiers in Nutrition
DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.898674>
- [23] Use of bailing capsules (cordyceps sinensis) in the treatment of chronic kidney disease: a meta-analysis and network pharmacology
Tao et al., 2024
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1342831>
- [24] Bidirectional regulatory effects of Cordyceps on arrhythmia: Clinical evaluations and network pharmacology
Wang et al., 2022
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.948173>
- [25] Cordycepin Augments the Chemosensitivity of Human Glioma Cells to Temozolomide by Activating AMPK and Inhibiting the AKT Signaling Pathway
Bi et al., 2018
Molecular Pharmaceutics
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00551>
- [26] Cordycepin augments the chemosensitivity of osteosarcoma to cisplatin by activating AMPK and suppressing the AKT signaling pathway
Li et al., 2021
Cancer Cell International
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02411-y>
- [27] Immunomodulatory effect of exo-polysaccharides from submerged cultured Cordyceps sinensis: enhancement of cytokine synthesis, CD11b expression, and phagocytosis
Kuo et al., 2007
Applied Microbiology and Biotechnology
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-007-0880-5>
- [28] The role and mechanisms of cordycepin in inhibiting cancer cells
Yu et al., 2024
Brazilian Journal of Medical and Biological Research
DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431x2024e13889>



- [29] **Cordycepin Inhibits Protein Synthesis and Cell Adhesion through Effects on Signal Transduction**
Wong et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.071159>
- [30] **Beneficial Effect of Cordyceps militaris on Exercise Performance via Promoting Cellular Energy Production**
Choi et al., 2020
Mycobiology
DOI: <https://doi.org/10.1080/12298093.2020.1831135>
- [31] **Cordycepin mediates neuroprotection against apoptosis via ERK/CREB signaling activation in Abi-42 induced neuronal cell models**
Zhou et al., 2025
Ibrain
DOI: <https://doi.org/10.1002/ibra.12192>
- [32] **Cordycepin protects against b-amyloid and ibotenic acid-induced hippocampal CA1 pyramidal neuronal hyperactivity**
Yao et al., 2019
The Korean Journal of Physiology & Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.6.483>
- [33] **Inhibition of the AMPK/nNOS pathway for neuroprotection in stroke**
Khan et al., 2016
Neural Regeneration Research
DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179039>
- [34] **Cordycepin Attenuates Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats via Modulation of AMPK and AKT Activation**
Alamoudi et al., 2022
Pharmaceutics
DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081652>
- [35] **Orexin A Activates Locus Coeruleus Cell Firing and Increases Arousal in the Rat**
Hagan JJ et al., 1999
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999;96(19):10911-10916.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.19.10911>
- [36] **Orexin-A Infusion in the Locus Ceruleus Triggers Norepinephrine (NE) Release and NE-Induced Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus**
Walling et al., 2004
The Journal of Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1587-04.2004>
- [37] **Extracellular Calcium Contributes to Orexin-Induced Postsynaptic Excitation of the Rat Locus Coeruleus Neurons**
Kourosh-Arami et al., 2022
International Journal of Peptide Research and Therapeutics
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10379-0>
- [38] **Nitric Oxide Mediates Selective Degeneration of Hypothalamic Orexin Neurons through Dysfunction of Protein Disulfide Isomerase**
Obukuro et al., 2013
Journal of Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0595-13.2013>
- [39] **Activation of orexin neurons through non-NMDA glutamate receptors evidenced by c-Fos immunohistochemistry**
Eyigor et al., 2010
Endocrine
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9284-x>
- [40] **Oxidative stress induces phosphorylation of neuronal NOS in cardiomyocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK)**
Kar et al., 2015
Biochemical and Biophysical Research Communications
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.113>
- [41] **Reducing neuronal nitric oxide synthase (nNOS) expression in the ventromedial hypothalamus (VMH) increases body weight and blood glucose levels while decreasing physical activity in female mice**
Hirschberg et al., 2024
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.05.15.594324>
- [42] **AMP-activated protein kinase and nitric oxide regulate the glucose sensitivity of ventromedial hypothalamic glucose-inhibited neurons**
Murphy et al., 2009
American Journal of Physiology-Cell Physiology
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00127.2009>



- [43] **Blocking a vicious cycle
nNOS/peroxynitrite/AMPK by
S-nitrosoglutathione: implication for stroke
therapy**
Khan et al., 2015
BMC Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0179-x>
- [44] **A Functional Link between AMPK and Orexin
Mediates the Effect of BMP8B on Energy Balance**
Martins et al., 2016
Cell Reports
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.045>
- [45] **Safety Assessment of HEA-Enriched Cordyceps
cicadae Mycelium: A Randomized Clinical Trial**
Tsai et al., 2021
Journal of the American College of Nutrition
DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1743211>
- [46] **Can Cordyceps cicadae be used as an alternative
to Cordyceps militaris and Cordyceps sinensis? –
A review**
Nxumalo et al., 2020
Journal of Ethnopharmacology
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112879>
- [47] **Bioactive principles from Cordyceps sinensis: A
potent food supplement – A review**
Shashidhar et al., 2013
Journal of Functional Foods
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.04.018>
- [48] **The genus Cordyceps : An extensive review of its
traditional uses, phytochemistry and
pharmacology**
Olatunji et al., 2018
Fitoterapia
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.05.010>
- [49] **Morphological study of orexin neurons in the
hypothalamus of the Long–Evans rat, with
special reference to co-expression of orexin and
NADPH-diaphorase or nitric oxide synthase
activities**
Cheng et al., 2003
Neuroscience Research
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(03\)00026-9](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(03)00026-9)
- [50] **Endogenous Nitric Oxide Inhibits, Whereas
Awakening Stimuli Increase, the Activity of a
Subset of Orexin Neurons**
Yamakawa et al., 2018
Biological and Pharmaceutical Bulletin
DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00633>
- [51] **Orexin Modulates Behavioral Fear Expression
through the Locus Coeruleus**
Soya S et al., 2017
Nature Communications. 2017;8:1606.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01782-z>
- [52] **Orexin/hypocretin system modulates
amygdala-dependent threat learning through the
locus coeruleus**
Sears et al., 2013
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1320325110>
- [53] **Astrocyte Glutamate Uptake and Signaling as
Novel Targets for Antiepileptogenic Therapy**
Peterson et al., 2020
Frontiers in Neurology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01006>
- [54] **Genetic inactivation of mTORC1 or mTORC2 in
neurons reveals distinct functions in
glutamatergic synaptic transmission**
McCabe et al., 2020
eLife
DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.51440>
- [55] **Physiological and Pathological Role of mTOR
Signaling in Astrocytes**
Hochmuth et al., 2025
Neurochemical Research
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04306-6>
- [56] **mTOR Promotes Astrocyte Activation and
Participates in Neuropathic Pain Through
Upregulation of RIP3**
Dong B et al., 2025
Neurochemical Research. 2025;50(2):93.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04341-x>
- [57] **Hypocretin/Orexin Excites Hypocretin Neurons
via a Local Glutamate Neuron: A Potential
Mechanism for Orchestrating the Hypothalamic
Arousal System**
Li Y et al., 2002
Neuron. 2002;36(6):1169–1181.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01132-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01132-7)



- [58] **SLC38A10 Regulates Glutamate Homeostasis and Modulates the AKT/TSC2/mTOR Signaling Pathway in Primary Mouse Cortical Cells**
Tripathi R et al., 2022
Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2022;10:854397.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.854397>
- [59] **Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression**
Chandley et al., 2014
The International Journal of Neuropsychopharmacology
DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145714000662>
- [60] **Dietary therapy restores glutamatergic input to orexin/hypocretin neurons after traumatic brain injury in mice**
Elliott et al., 2018
Sleep
DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx212>
- [61] **Monosynaptic Glutamatergic Activation of Locus Coeruleus and Other Lower Brainstem Noradrenergic Neurons by the C1 Cells in Mice**
Holloway et al., 2013
The Journal of Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2916-13.2013>
- [62] **Glutamatergic Projections from the Ventrolateral Periaqueductal Gray to the Locus Coeruleus Orchestrate Adaptive Arousal States in Threat Contexts**
Wang S et al., 2026
Neuroscience Bulletin. 2026;42:255-269.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-025-01491-4>
- [63] **Noradrenergic Activation in the Paraventricular Nucleus During Acute and Repeated Immobilization Stress: An In Vivo Microdialysis Study**
Pacak K et al., 1992
Brain Research. 1992;589(1):91-96.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91165-b](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91165-b)
- [64] **Activation of Glutamate Transporters in the Locus Coeruleus Paradoxically Activates Descending Inhibition in Rats**
Hayashida K et al., 2010
Brain Research. 2010;1317:80-86.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.086>
- [65] **Properties and Modulation of Excitatory Inputs to the Locus Coeruleus**
Barcomb K et al., 2022
The Journal of Physiology. 2022;600(22):4897-4916.
DOI: <https://doi.org/10.1113/jp283605>
- [66] **Astrocytes Amplify Neuronal Dendritic Volume Transmission Stimulated by Norepinephrine**
Chen et al., 2019
Cell Reports
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.092>
- [67] **Role of Paraventricular Noradrenergic/Epinephrine Inputs on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Acute and Chronic Stress**
Flak JN et al., 2014
European Journal of Neuroscience. 2014;39(11):1903-1911.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.12587>
- [68] **Regulation of corticotropin releasing hormone neuronal network activity by noradrenergic stress signals**
Gouws et al., 2022
The Journal of Physiology
DOI: <https://doi.org/10.1113/jp283328>
- [69] **Relationship of Alpha-1- and Alpha-2-Adrenergic-Binding Sites to Regions of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Containing Corticotropin-Releasing Factor and Vasopressin Neurons**
Cummings et al., 2008
Neuroendocrinology
DOI: <https://doi.org/10.1159/000124965>
- [70] **ACTH and Cortisol Responses to CRH in Acute, Subacute and Prolonged Critical Illness: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Cohort Study**
Peeters B et al., 2018
Intensive Care Medicine. 2018;44(12):2048-2058.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5427-y>
- [71] **Continuous Administration of Human Corticotropin-Releasing Hormone in the Absence of Glucocorticoid Feedback in Man**
Ur et al., 2008
Neuroendocrinology
DOI: <https://doi.org/10.1159/000126840>



- [72] **The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions**
Hantsoo et al., 2023
Frontiers in Endocrinology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261>
- [73] **Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation**
Nunez et al., 2025
International Journal of Molecular Sciences
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26209994>
- [74] **Defining a Serum Cortisol Cutoff After CRH Stimulation for the Diagnosis of ACTH Deficiency: A Retrospective Study Validated by a National Registry**
Izuchi T et al., 2026
Frontiers in Endocrinology. 2026;17:1741709.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1741709>
- [75] **Cordyceps militaris Enhances Cell-Mediated Immunity in Healthy Korean Men**
Kang et al., 2015
Journal of Medicinal Food
DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3350>
- [76] **Advance in Cordyceps militaris (Linn) Link polysaccharides: Isolation, structure, and bioactivities: A review**
Zhang et al., 2019
International Journal of Biological Macromolecules
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.020>
- [77] **Trends in the Immunomodulatory Effects of Cordyceps militaris: Total Extracts, Polysaccharides and Cordycepin**
Lee et al., 2020
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.575704>
- [78] **Pharmacological and economical aspects of important species of Cordyceps sensu lato: A review**
Jameel M. Al-Khayri; Tahir Khan, 2024
Cellular and Molecular Biology
DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.9.7>