

Anales de Medicina

PUCMM



Órgano oficial de expresión de la
Escuela de Medicina

Volumen 9, Número 2, Año 2019

epub ISSN 2074-7039

Anales de Medicina

PUCMM

Órgano oficial de expresión de la Escuela de Medicina

Director General

Nelson Martínez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Editor

Patxis Taveras, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Comité Editorial

Isi Ortiz, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

José Javier Sánchez, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

Descargo de responsabilidad sobre los fármacos: La mención de las marcas, productos u organizaciones comerciales en la revista no implica aprobación por Anales de Medicina PUCMM, sus editores, la junta de editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados. Los editores han tomado todas las precauciones razonables para verificar los nombres de los fármacos y sus dosis, los resultados de trabajo experimental y hallazgos clínicos publicados en la revista. La última responsabilidad por el uso y las dosis de las drogas mencionadas en la revista, en base a la interpretación de la literatura actual, recae en el médico practicante y los editores no pueden aceptar responsabilidad por daños producidos por errores u omisiones en la revista. Por favor, informe a los editores cualquier error que encuentre.

Descargo de responsabilidad sobre contenido: Las opiniones expresadas en Anales de Medicina PUCMM son las de los autores y contribuyentes, no reflejan, por necesidad, la de los editores, la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra o la organización a la que los autores se encuentren afiliados.

Imagen de portada: Imagen de libre acceso de Public Health Image Library (PHIL).

Anales de Medicina PUCMM es el medio oficial de difusión que utiliza la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, para dar a conocer los trabajos de investigación realizados por sus estudiantes y/o personal docente, así como también las investigaciones llevadas a cabo en otras universidades o instituciones nacionales e internacionales. Esta revista es electrónica, publicada de forma bianual y se encuentra indexada en Latindex. Además, es arbitrada por el sistema de revisión por pares.

Escuela de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra
Autopista Duarte Km. 1 ½, Santiago,
República Dominicana.
Tel: 809-580-1962. Ext. 4231

Los conceptos expresados en esta revista son de la exclusiva responsabilidad de los autores.

Para información de contacto con fines de preguntas, publicaciones o publicidad, favor escribir a:

analesdemedicina@pucmm.edu.do

Índice

Editorial

El schadenfreude en la ciencia

Maureen Nicole Ventura.....4

Artículos Originales

1. Conocimientos, actitudes y percepciones sobre el virus de Zika en bioanalistas de los bancos de sangre en Santiago de los Caballeros

Reynoso Rosario J, Jáquez Durán M, Marte González J, Sánchez Rodríguez JJ.....5

2. Conocimientos, actitudes y percepciones sobre el virus del Zika en médicos pediatras en la ciudad de Santiago de los Caballeros

Payano RC, Suárez Canela SI, Ureña Consuegra MM, Sánchez Rodríguez JJ.....16

3. Reproducibilidad interobservadores del Sistema de Gleason, antes y después de la revisión de las nuevas guías, entre patólogos de la región norte de la República Dominicana

Espaillet Espaillet F, Mercado Domínguez AM, Álvarez Abreu CF, Contreras Mejuto F.....35

Artículos de Revisión

4. Defensinas

Zorrilla Jáquez C, Cárdenas L, Gutiérrez A, Bisonó García B.....48

5. KLOTHO: un acercamiento molecular

Fernández O, López Fañas R, Ferreira E, Persia O.....67

6. Riesgo de Mortalidad Asociado al Deterioro Cognitivo, Alteración de la Funcionalidad y otros Factores Clínicos en Personas Mayores de 65 años

Natanael Duarte, M^a Victoria Perea, Sara Mora-Simón, Valentina Ladera.....82

Guía para Autores

Editorial

El *schadenfreude* en la ciencia

Maureen Nicole Ventura R, MD

Siendo la primera vez que nos encontramos con la palabra "*schadenfreude*", que significa literalmente en alemán: sentirse felices por la desgracia o los problemas de los demás, puede ser que no entendamos su cabida en la ciencia. Si bien cada uno de nosotros, que posiblemente no nos encontramos libres de huesos egoístas, en algún momento nos hemos sentido "*schadenfreude*" con situaciones que les ocurren a otras personas; y la ciencia practicada por humanos también no es opuesta a este sentimiento.

Cada vez más en las publicaciones científicas se juegan a diario diferentes batallas en calidad y cantidad de manuscritos, tanto por instituciones educativas y/o instituciones farmacéuticas e independientes. Se ha visto en los últimos años una disminución en la calidad de las publicaciones indexadas, prevaleciendo en muchos casos la cantidad versus la calidad. También ha sido notable el retracto de autores destacados sobre procedimientos, medicamentos y afirmaciones en reconocidas revistas. Aunque se esté resaltando en este siglo, el camino de la ciencia puede estar rodeado de "*schadenfreude*", por la gran competitividad y lucha contratiempo en los descubrimientos, lo que podría verse como un fracaso.

Uno de los ejemplos más conocidos y menos mencionados de la política a enfrentarse tanto al fracaso como al "*schadenfreude*" científico lo vemos en Linus Pauling, químico cuántico y doblemente ganador del premio Nobel (uno por química y otro de la Paz); quien después de su descubrimiento de los enlaces químicos se integró a descubrir la estructura del ADN y describe un modelo de la triple hélice, durante el mismo tiempo que los reconocidos Watson, Crick y Wilkins (actuales autores de la doble hélice del ADN) se encontraban luchando contra reloj para

demostrar su teoría. Más tarde Pauling señaló que "*la única forma de tener buenas ideas es desechando las malas ideas primero*".

En algún momento, mientras realizamos una investigación, estamos esperando ser la última palabra, el primer artículo o hasta los mejores conocedores del tema; sin embargo, debemos acostumbrarnos a que tanto en la ciencia como en la vida, hay que prepararnos para el fracaso, ya que esta experiencia es la forma en que mejoraremos la reproductibilidad así como nos aseguraremos de producir información con la mejor calidad posible. Puede ser que aun mentalizados ante esto, nos encontraremos con una cultura de "*schadenfreude*" a nuestro alrededor, pero el camino hacia la excepcionalidad se basa en nunca detenerse...

Artículo Original
Conocimientos, actitudes y percepciones sobre el virus de zika en bioanalistas de los bancos de sangre en Santiago de los Caballeros

Reynoso Rosario J¹, Jáquez Durán M¹, Marte González J¹, Sánchez Rodríguez JJ²

¹Egresado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto:

jmr.reynoso@gmail.com

²Investigador, Vicerrectoría de Investigación e Innovación, Pontificia Universidad Católica

Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de esta investigación fue evaluar los conocimientos, actitudes y percepciones sobre el virus del Zika (ZIKV) en el personal de los bancos de sangre públicos y privados de Santiago.

Métodos: El estudio es de tipo descriptivo, de corte transversal y de fuente primaria. La investigación se llevó a cabo en septiembre-diciembre 2017 en los bancos de sangre públicos y privados de la ciudad de Santiago. Se utilizó una encuesta CAP (conocimientos, actitudes y percepciones) que consta de 51 preguntas de selección múltiple.

Resultados: Se entrevistaron 43 bioanalistas, de los cuales 23 (54.8%) laboraba en instituciones públicas. Un total de 17 participantes (40.5%) expresó haber recibido adiestramiento acerca del virus y las conferencias/seminarios fueron la forma más común de adiestramiento. Por otra parte 19 (45.2%) sabe que no es posible contraer el virus de agua contaminada y 12 (28.6%) conocen cual es el periodo de incubación. Sólo 8 (19%) conoce que la mayoría de las personas infectadas no presentarán sintomatología. 30 (71.4%) ($p=0.043$) cree que las mujeres deberían exigir el uso de preservativos en caso de un brote mientras que 17 (40.5%) (95% IC 0.27-0.57) piensa que las autoridades no han tomado las medidas preventivas suficientes.

Conclusión: En cuanto a los resultados de las preguntas de acápites de conocimientos, la mayoría de los participantes no conocen que no todas las personas infectadas van a presentar signos y síntomas. La mayoría de bioanalistas tampoco estaba al tanto de la relación entre el virus y el síndrome de Miller-Fisher, el uso de aspirina para el alivio de los síntomas, y el tiempo de incubación del virus. Aunque la mayoría sí identificaban al mosquito como el vector del virus y estaban familiarizados con la clínica de la enfermedad. Las actitudes en general fueron favorables, mientras que las percepciones de la mayoría de los participantes son negativas.

Palabras claves: Transfusión, ZIKV, Virus del Zika, Bancos de sangre, Bioanalistas, CAP.

ABSTRACT

Objective: The objective of this investigation was to evaluate the knowledge, attitudes and perceptions of bioanalyst that work in private and public blood banks regarding the Zika (ZIKV) virus.

Methods: This is a descriptive, cross sectional and primary resource study. This investigation took place throughout January-April of 2017 at public and private blood banks in the city of Santiago. A CAP questionnaire (knowledge, attitudes and perceptions) was used that comprised 51 multiple choice questions.

Results: 43 bioanalysts were interviewed, of which 23 (54.8%) of 43 worked in public institutions. Only 17 (40.5%) admitted to receiving training about the virus and conferences / seminars were the most common form. 19 (45.2%) know that it is not possible to get the virus from contaminated water and even less (12 people) (28.6%) know what the incubation period is. 8 (19%) know that the majority of infected people will not present symptoms. 30 (71.4%) ($p = 0.043$) believe that women should demand the use of condoms in case of an outbreak while 17 (40.5%) (95% CI 0.27-0.57) think that the authorities have not taken sufficient preventive measures.

Conclusion: It is important to evaluate the knowledge, attitudes and perceptions of the bioanalysts working at the blood banks regarding the ZIKV, due to the fact that through a blood transfusion the virus can be transmitted and cause complications such as Guillain Barré and microcephaly. If the results show any deficiency regarding the preparation of the bioanalysts, then the study will provide constructive information to in order correct that. If any strong points are detected in the study, it will continue to be recognized and elaborated on.

Keywords: Transfusion, ZIKV, Zika Virus, Blood Banks, Bioanalysts, KAP.

INTRODUCCIÓN

El virus del Zika (ZIKV) es un agente infeccioso miembro del género *Flavivirus* y perteneciente a la familia *Flaviviridae*. Los *Flavivirus* son descritos como viriones esféricos, los cuales poseen una sola cadena positiva de ácido ribonucleico (ARN). Son virus envueltos mediante una capa lipídica que obtienen de su hospedador.

Este virus es transmitido por medio de vectores (mosquitos del género *Aedes*) y fue descubierto en Uganda

en 1947 en un mono Rhesus infectado el cual presentó síntomas de infección. En el año 2007 ocurrió un cambio en esta tendencia al ocurrir el brote epidémico en la isla de Yap. Se comprobó que el 73% de la población fue expuesta al virus y había desarrollado síntomas de infección (sarpullido, conjuntivitis y artralgia). La Polinesia Francesa fue el próximo territorio afectado, esta vez en 2013, en donde el 11% de la población demostró estar infectado por el virus ⁽¹⁾.

Más tarde en marzo del 2015, en Brasil, ocurrió un brote con más de 300,000 casos reportados. Debido a que la infección por el ZIKV puede causar un estado asintomático, se piensa que los casos podrían ser mucho más numerosos. A causa de esto el CDC de Europa reportó en cuáles otros países se encontraban el virus, entre los cuales se encontraban: Puerto Rico, México, Guatemala, Panamá, Barbados, Honduras, Haití, Colombia, Paraguay, Bolivia, Guyana, Ecuador, San Martín y El Salvador.

El Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana confirma luego el 23 de enero de 2016 que el virus se encuentra en territorio nacional. Inicialmente se reportaron 10 casos confirmados de personas infectadas. ^{1, 2, 3, 4, 5)}.

Actualmente en República Dominicana los números de casos se han multiplicado. Se han reportado cerca de 5,109 casos con presentación de cuadro clínico congruente con el causado por el ZIKV. De estos 5,109 casos, 924 de los mismos representan embarazadas con síntomas en las primeras 24 semanas del embarazo.

También 11 del total de casos representan niños con presencia de síndromes congénitos. Se ha confirmado que de los 11 niños al menos 3 tuvieron un resultado positivo a la prueba de IgG contra el

ZIKV al momento del nacimiento, dos fueron negativos y otros 6 no han sido aún confirmados. Se han confirmado nueve casos de microcefalia en el país

A razón de que el ZIKV es una amenaza a la salud pública, todas las personas deben conocer sobre la prevención del mismo, pues no existe un tratamiento para la infección y muchas veces el diagnóstico clínico no es posible debido a que la mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas.

La prevención es un arma efectiva para evitar los nuevos casos y las complicaciones, pero para esto es necesario que la población en general, y sobre todo el personal de salud tenga un amplio conocimiento acerca de esta situación. Entre el personal de salud más importante en este caso destacan los médicos pediatras, los ginecoobstetras, los médicos de atención primaria, las enfermeras y muy especialmente los bioanalistas que laboran en bancos de sangre.

Todos estos profesionales juegan un papel esencial para el correcto manejo del ZIKV y tienen una posición determinante en cuanto a la prevención de nuevos casos. Esta investigación se enfoca en los bioanalistas, pues como

el ZIKV se transmite por transfusiones, es necesario que estos profesionales estén alertas en todo momento para evitar futuros casos.

MÉTODOS

El tipo de diseño es un estudio observacional, transversal y descriptivo. La población que abarcó este estudio comprende a todos los bioanalistas de los bancos de sangre públicos y privados de la ciudad de Santiago. Actualmente en República Dominicana existen 6,000 bioanalistas miembros del Colegio Dominicano de Bioanalistas (CODOBIO).

En la ciudad de Santiago existe una población de 70 bioanalistas que laboran en bancos de sangre y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, expuestos más adelante. Estos fueron incluidos en el trabajo de investigación y la recolección se llevó a cabo en el periodo de septiembre-octubre del 2017. Sin embargo, en el estudio final se utilizó una muestra de 43 bioanalistas debido a diversos factores entre los que se incluyen la negativa de algunos bancos de sangre a ser entrevistados, la exclusión de cuestionarios vacíos y la muestra provisional de 10% para la prueba piloto.

Criterios de Inclusión:

1. Ser egresado de una universidad nacional (o extranjera con un título revalidado según la Comisión Nacional de Reválidas de títulos) que esté acreditada para impartir la carrera de bioanálisis.
2. Laborar en un banco de sangre de la ciudad de Santiago, ya sea público o privado.
3. Haber firmado el consentimiento informado antes de participar en el estudio.
4. La aprobación de la institución en donde ejercen su profesión para que se realice el estudio en ese ambiente laboral.

Criterio de exclusión:

1. Si el participante decidió retirarse luego de comenzar a llenar la encuesta, sería excluido del estudio.

Luego de ser autorizado el inicio de la prueba piloto por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la universidad (COBE-FACS), se procedió a solicitar permiso de los centros que se habían de encuestar. Se contactó al personal de salud en su lugar de trabajo.

Se utilizó un cuestionario en papel que constó de 36 preguntas divididas por secciones. La sección sociodemográfica contó con 8 preguntas, la de conocimientos con

14, actitudes con 5, percepciones con 7 y por último prácticas con 10 preguntas. El instrumento utilizado para obtener la información en este estudio es una encuesta que fue entregada de manera física a los participantes. La misma fue creada en base a la encuesta (perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, OMS) "Conocimientos, actitudes y prácticas acerca de la enfermedad causada por el virus Zika y sus complicaciones".

Esta encuesta de la OMS fue publicada el 24 de marzo del 2016 y consta de un banco de preguntas acerca del ZIKV. Se tabularon los resultados en el programa de Microsoft Excel versión 2016. Después de la limpieza de la base de datos de Excel, esta se trasladó al paquete estadístico SPSS versión 28. La prueba estadística utilizada fue Chi cuadrado, con un nivel de confianza de 95% y un alfa de 5%.

RESULTADOS

La población fue conformada por 43 participantes en el área de bioanálisis de los cuales el sexo femenino totalizaba el 90.5%% de la población. Relacionado con la variable edad de los encuestados se obtuvo que la mayor cantidad pertenecía al rango de 25-44 años de edad resultando en un 83.3%, seguido por el rango de 44-64 años de edad con un 14.3% del total de los datos.

Respecto a los años de experiencia la gran mayoría de los encuestados contestó tener de entre 1 y 5 años de experiencia en la profesión contabilizando un 33.3%, seguido por un 28.6% para más de 10 años de experiencia y 23.8% para quienes tienen de 6-10 años de experiencia. En cuanto al tipo de institución donde laboraban 54.8% de los encuestados refirió a la empresa pública, mientras 34.8% pertenecía a bancos de sangre privados y 7.1% refirió laborar en tanto a nivel público como privado (*Tabla. 1*).

En cuanto a adiestramientos, un 40.5% contestó afirmativamente recibir entrenamientos sobre el virus de zika, mientras 57.1% negó haber recibido algún tipo de adiestramiento. De los que contestaron afirmativamente recibir algún tipo de adiestramiento sobre el virus de zika, 21.4% refirió recibir conferencias o seminarios, 16.7% curso o taller y 2.4 % entrenamiento en línea.

En cuanto a los conocimientos, el 88.1% de los profesionales constata que sabe que todas las personas están en riesgo de contraer el virus del Zika y más aún, el 90.5% señala al mosquito como el principal vector para contraer el virus. Por otra parte, solo el 45.2% sabe que no es posible contraer el virus de agua contaminada y aun una menor proporción de personas conocen el

período de incubación (28.6%). El 95.2% de los bioanalistas conoce cuáles son los principales síntomas de la infección por el virus, mientras que sólo el 19% son conscientes de que no todas las personas infectadas por el virus presentarán signos síntomas.

En la primera pregunta: “¿La responsabilidad de tomar medidas de prevención contra el virus Zika recae en las autoridades sanitarias dominicanas?”, el 33.3% del total de personas encuestadas respondió que no estaban de acuerdo. En la pregunta: “El virus del Zika constituye un asunto o un problema importante en República Dominicana/ su área laboral?” el 76.2% de las personas entrevistadas respondieron que sí constituye un problema en su área laboral. En cuanto a las actitudes, el 97.6% está de acuerdo con que Las mujeres deben evitar quedar embarazadas en caso de un brote del virus.

DISCUSIÓN

En la presente investigación se han encontrado hallazgos muy relevantes, pues en la actualidad no existen muchos trabajos publicados relacionados con los conocimientos, actitudes y percepciones del virus del Zika en el personal de salud. Luego de entrevistar a los bioanalistas de los bancos de sangre de la ciudad de Santiago se puede evidenciar que la gran mayoría de esta población

(90.5%) conoce que el principal vector es el mosquito. La mayoría de los participantes estaban al tanto de la relación del virus con la mayor incidencia de aborto espontáneo y malformaciones fetales (95.2%) y la relación del virus con el síndrome de Guillain Barré (81%), en tanto que 88.1% conoce personas están en riesgo de contraer el virus del Zika.

Estos resultados se pueden comparar con un estudio realizado en República Dominicana en 2016 en donde se entrevistaron a 608 residentes de tres municipios y se constató que, al igual que el 88.1% de los bioanalistas que conocen que todas las personas están en riesgo de contraer el virus del Zika, el 80% de los hombres entrevistados en el estudio del 2016 consideraban que podían contraer el Zika en ese momento. También se encontró que el 68% de los adolescentes entrevistados reconocieron no saber lo que era el síndrome de Guillain Barré, mientras que el 81% de los bioanalistas sí están al tanto de la relación entre el virus y el síndrome, como ya se había comentado anteriormente ⁽⁵⁾.

En cuanto a las actitudes, este estudio encontró que el 76.2% de los participantes consideran al virus del Zika como un problema en República Dominicana/su área laboral. Además de eso, el 97.6% cree que las mujeres deberían evitar quedar embarazadas

en caso de un brote del virus mientras que 71.4% está de acuerdo con que las mujeres exijan a sus parejas el uso de preservativos en caso de un brote. En un estudio realizado en Italia en 2010 luego de un brote de otro flavivirus, el virus de la chikungunya, se demostró la existencia de una relación estadísticamente significativa entre poseer actitudes favorables hacia el comportamiento de protección contra el virus y pertenecer al sexo femenino.

En otras palabras, las mujeres presentaban más actitudes favorables que los hombres en cuanto a los comportamientos preventivos, y cuando estos resultados se comparan con los hallazgos de la presente investigación se puede observar que no existe una relación estadísticamente significativa, y la razón de esto puede ser el hecho de que los participantes de sexo masculino representan una minoría en el total de los bioanalistas encuestados ⁽⁶⁾.

En el caso de las percepciones, sólo el 19% está de acuerdo con que sus conocimientos sobre los signos y síntomas causados por el virus del Zika son suficientes, mientras que sólo el 11.9% perciben que sus conocimientos acerca de tratamiento son también suficientes. Por otra parte, sólo la mitad (50%) de los

participantes se muestra de acuerdo con que sus conocimientos acerca de medidas preventivas son adecuados y al mismo tiempo 40.5% piensan que las autoridades necesarias han tomado las medidas preventivas para hacer frente a la epidemia del virus que tuvo lugar en la República Dominicana.

Sólo 45.2% de los bioanalistas perciben que sus colegas están alertas a la aparición de signos y síntomas y el 71.4% considera a la enfermedad causada por el virus como un riesgo para la sociedad dominicana y para su área laboral.

Este último resultado puede compararse al encontrado por un estudio realizado en Miami, Estados Unidos en 2016. En dicho trabajo se encuestaron a 85 mujeres acerca del riesgo que representa el virus en las comunidades y personas, enfocándose en las mujeres embarazadas. Dicho estudio concluyó que el 92.6% de las encuestadas consideraba el Zika como un riesgo importante para su comunidad ⁽⁷⁾.

CONCLUSIONES

En cuanto a los conocimientos, los resultados obtenidos indican que los bioanalistas poseen un buen manejo de los conocimientos básicos acerca del virus del Zika. Por ejemplo, la mayoría de ellos identifica

correctamente al mosquito como el vector de la enfermedad (90.5%) y también están familiarizados con la clínica de la enfermedad (95.2%). Sin embargo, en preguntas que evalúan el período de incubación sólo el 28.6% de los bioanalistas responde correctamente. En la pregunta que evalúa la asociación del virus con el síndrome de Miller Fisher sólo el 35.7% responde de manera correcta y cuando se pregunta sobre el uso de aspirina para el alivio de los síntomas un 47.6 responde correctamente. Finalmente, cuando se pregunta acerca de que si todas las personas infectadas van a presentar síntomas la cantidad de bioanalistas que responde correctamente disminuye drásticamente a un 19%.

En relación a las actitudes, en este estudio son clasificadas como favorables o no favorables. Sólo el 33.3% de todos los bioanalistas considera que la responsabilidad de tomar medidas de prevención recae en las autoridades sanitarias dominicanas. Los bioanalistas sin embargo muestran una actitud favorable cuando se les pregunta si las mujeres deben evitar quedar embarazadas en caso de un nuevo brote del virus del Zika, pues el 97.6% se muestra de acuerdo.

También un alto número de bioanalistas (83.3%) se muestran de acuerdo con que una mujer que haya

padecido el virus durante el primer trimestre de su embarazo tiene mayor probabilidad de tener un bebé con microcefalia. Un 76.2% cree que el virus es un problema en su área laboral y un 76.2 % está de acuerdo con que las mujeres deberían exigir el uso de preservativos en caso de un brote del virus. En general las actitudes encontradas son favorables.

Finalmente, en cuanto a las percepciones, sólo 19% de los bioanalistas presentan una percepción positiva cuando se les pregunta si sus conocimientos acerca de los signos y síntomas son suficientes. Aún menos personas (11.9%) presentan una percepción positiva al ser interrogados acerca de que si sus conocimientos acerca del tratamiento son suficientes y sólo la mitad de los participantes perciben que sus conocimientos acerca de medidas preventivas son suficientes.

Menos de la mitad (40.5%) perciben que las autoridades han tomado las medidas necesarias para combatir la epidemia del Zika y sólo 45.2% perciben que sus colegas están alertas ante la aparición de signos y síntomas de la enfermedad. En general la mayoría de los bioanalistas presenta percepciones negativas en cuanto al virus del Zika.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERESES

Esta investigación en su completa fase de desarrollo fue costeada enteramente por los miembros del equipo investigador, compuesto por estudiantes de medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra a cargo de la misma. No existe ningún conflicto de interés en la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. Clin. Microbiol. Rev. [Internet]. Julio 2016; 29(3): 487-524:
2. Silva Lucia Regina Cangussu da, Souza Adriano Miranda de. Zika virus: what do we know about the viral structure, mechanisms of transmission, and neurological outcomes? Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [Internet]. Junio 2016; 49(3): 267-273.
3. Bogoch II, Brady OJ, G Kraemer UG, German M, Creatore MI, Kulkarni MA. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. Lancet [Internet] Enero 2016; 387(1). doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00080-5
4. República Dominicana. Ministerio de Salud Pública Dirección General de Epidemiología Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. [Internet] Abril 2016
5. Rosales A, et al. (2016). Proceso de consulta Conocimientos, Actitudes y Prácticas (CAP) sobre ZIKV en República Dominicana. [Internet].
6. Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, et al. Knowledge, attitudes and practices survey after an outbreak of chikungunya infections. IH2 [Internet] Julio 2010; 2(3). doi: 10.1016/j.inhe.2010.07.003.
7. Doblecki-Lewis S, Chang A, Jiddou-Yaldoo R, Tomasheck KM, Stanek D, Anil L, et al. Knowledge, attitudes, and practices of Florida physicians regarding dengue before and after an educational intervention. BMC Med Educ 2016 Abr; 16:124. doi: 10.1186/s12909-016-0647-8

Tabla I. Conocimiento sobre virus de Zika y su relación con el tipo de institución laboral.

<i>Conocimientos sobre prácticas a nivel público o privado</i>	Público	Privado	Ambas	Total	Valor P
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No.
Zika virus con riesgo de infección	15 (93.8)	20 (87)	2 (66.7)	37 (88.1)	0.401
Zika virus con vector del zika	14 (87.5)	21 (91.3)	3 (100)	38 (90.5)	0.779
Zika virus con vía de infección	6 (37.5)	10 (43.5)	3 (100)	19 (45.2)	0.132
Zika virus con periodo de incubación	5 (31.3)	5 (21.7)	2 (66.7)	12 (28.6)	0.733
Zika virus con manifestaciones clínicas	15 (93.8)	22 (95.7)	3 (100)	40 (95.2)	0.888
Zika virus con presentación sintomatológica	1 (6.3)	7 (30.4)	0 (0)	8 (19)	0.714
Zika virus con tratamiento	12 (75)	6 (26.1)	2 (66.7)	20 (47.6)	0.009
Zika virus con prevención	14 (87.5)	20 (87)	2 (66.7)	36 (85.7)	0.619
Zika virus con complicaciones en embarazadas	16 (100)	22 (95.7)	2 (66.7)	40 (95.2)	0.045
Zika virus con complicaciones neurológicas	15 (93.8)	16 (69.6)	3 (100)	34 (81)	0.114
Zika virus con complicaciones neurológicas	5 (35.7)	9 (39.1)	1 (33.3)	15 (37.5)	0.967
Zika virus con asociación del vector con otros virus	11 (68.8)	14(60.9)	1 (33.3)	26 (61.9)	0.505
Zika virus con vía de infección	13 (81.3)	16 (69.3)	1 (33.3)	30 (71.4)	0.231

Tabla 2. Actitudes sobre el virus de Zika y su relación con la edad.

<i>Actitudes en relación a la edad</i>	<25 años	25-44 años	45-64 años	≥65 años	Total	Valor P
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No.
Zika virus con responsabilidad preventiva	0 (0)	11 (31.4)	3 (50)	0 (0)	14 (34.1)	0.375
Zika virus con magnitud del problema	0 (0)	29 (82.9)	3 (50)	0 (0)	32 (78)	0.072
Zika virus con evitar el embarazo	0 (0)	34 (97.1)	6 (100)	0 (0)	40 (97.6)	0.675
Zika virus con uso de preservativos	0 (0)	25 (71.4)	4 (66.7)	0 (0)	29 (70.7)	0.813
Zika virus con probabilidad de microcefalia	0 (0)	28 (80)	6 (100)	0 (0)	34 (82.9)	0.229
Zika virus con un correcto diagnostico	0 (0)	15 (42.9)	0 (0)	0 (0)	15 (36.6)	0.044

Tabla 3. Percepciones sobre el virus de Zika relacionados con los años de experiencia

<i>Percepciones sobre Años de experiencia:</i>	< 1 año	1-5 años	6-10 años	≥10 años	Total	Valor P
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No.
Zika virus con conocimientos sobre signos y síntomas	2 (33.3)	4 (28.6)	0 (0)	2 (16.7)	8 (19)	0.260
Zika virus con conocimientos sobre tratamiento	1 (16.7)	3 (21.4)	0 (0)	1 (8.3)	5 (11.9)	0.417
Zika virus con conocimientos de medidas preventivas	3 (50)	8 (57.1)	4 (40)	6 (50)	21 (50)	0.877
Zika virus con medidas tomadas para prevención	0 (0)	6 (42.9)	4 (40)	7 (58.3)	17 (40.5)	0.029
Zika virus con alerta de sus colegas al Zika	1 (16.7)	8 (51.7)	4 (40)	6 (50)	19 (45.2)	0.392
Zika virus con el riesgo que representa el Zika	5 (83.3)	11 (78.6)	7 (70)	7 (58.3)	30 (71.4)	0.618
Zika virus con donación de sangre en infectados por Zika	5 (83.3)	8 (57.1)	9 (90)	10 (83.3)	32 (76.2)	0.479

Artículo Original

Conocimientos, actitudes y percepciones sobre el virus del Zika en médicos pediatras en la ciudad de Santiago de los Caballeros

Payano RC¹, Suárez Canela SI¹, Ureña Consuegra MM¹, Sánchez Rodríguez JJ²

¹Egresado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto:

doctorapayano@gmail.com

²Investigador, Vicerrectoría de Investigación e Innovación, Pontificia Universidad Católica

Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana

RESUMEN

Introducción: En junio 2016 el Ministerio de Salud Pública emitió la Guía de Atención a Embarazadas y Recién Nacidos afectados por el virus del zika (ZIKV), exhortando a los pediatras a mantener alerta de vigilancia y promover medidas de prevención. Lo que genera la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los conocimientos, actitudes y percepciones de los médicos pediatras de la ciudad de Santiago de la República Dominicana?

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y transversal, en 91 pediatras de centros de 2º y 3º nivel de Santiago, en el período septiembre-noviembre del año 2017. Se utilizó un cuestionario en papel de 36 preguntas. Se tabularon los resultados, limpiaron los datos y trasladó al paquete estadístico SPSS v.28 donde se calcularon frecuencias, Chi² con IC de 95% y alfa de 5%.

Resultados: La mayoría de pediatras (92.3%), IC[86.8-97.8%] conocen que los niños nacidos de madres infectadas por ZIKV tienen mayor riesgo de malformaciones congénitas.

El 90.1%(84.0-96.2%) de los pediatras reconocen el mosquito como el vector transmisor del ZIKV. El 85.7% (78.5-92.9%) revela una actitud positiva al considerar el ZIKV como un problema importante en la República Dominicana y su área laboral. Es preocupante que solo (45.1%) de los pediatras percibe tener los conocimientos suficientes sobre signos y síntomas, (54.9%) sobre tratamiento (54.9%) y (62.9%) acerca de medidas preventivas.

Conclusiones: De manera general los pediatras revelaron conocimientos correctos, actitudes favorables y percepciones negativas sobre ZIKV. Estos resultados son de utilidad para crear, ejecutar y evaluar estrategias de intervención dirigidas a fortalecer las debilidades en prevención del ZIKV.

Palabras claves: ZIKV, Virus del Zika, Pediatras, CAP.

ABSTRACT

Background: In June 2016, the Ministry of Public Health issued the Guide for the Care of Pregnant and Newborns affected by the Zika Virus (ZIKV), urging pediatricians to maintain alert and promote prevention measures. Which generates the research question: What are the knowledge, attitudes and perceptions of pediatricians in the city of Santiago, Dominican Republic?

Methods: A descriptive and cross-sectional study was carried out in 91 pediatricians of centers of 2nd and 3rd level of Santiago de los Caballeros, in the period September-November 2017. A paper questionnaire of 36 questions was used. The results were tabulated, the data was cleaned and transferred to the statistical package SPSS v.28 where frequencies were calculated, Chi2 with CI of 95% and alpha error of 5%.

Results: The majority of pediatricians (92.3%), CI [86.8-97.8%] know that children born to mothers infected by ZIKV have a higher risk of congenital malformations. A 90.1% (84.0-96.2%) of pediatricians recognize the mosquito as the vector transmitter of ZIKV. The majority 85.7% (78.5-92.9%) shows a positive attitude when considering the ZIKV as a major problem in the Dominican Republic and their work area. It is worrisome that only (45.1%) of pediatricians perceive having sufficient knowledge about signs and symptoms, (54.9%) about treatment (54.9%) and (62.9%) related to preventive measures.

Conclusions: In general, pediatricians revealed correct knowledge, favorable attitudes and negative perceptions about ZIKV. These results are useful for creating, executing and evaluating intervention strategies aimed at strengthening the weaknesses in the prevention of ZIKV.

Keywords: ZIKV, Zika Virus, Pediatricians, KAP.

INTRODUCCIÓN

El 1º de febrero del año 2016, el virus del zika (ZIKV) fue declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia sanitaria global. (1) Es una enfermedad de alto impacto social y económico con pérdidas de ingresos de hasta US\$ 3.500 millones para América Latina y el Caribe, principalmente aquellos países cuya economía depende del turismo como es el caso de República Dominicana (RD). (2)

El ZIKV es un flavivirus altamente diversificado filogenéticamente, de dos posibles linajes, africano o asiático, transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*, vector en común para otras enfermedades como dengue, chikungunya, entre otras; lo cual supone una ventaja a la hora de extrapolar resultados de investigaciones científicas previas orientadas a la prevención, que aplican en la mayoría de los casos de los arbovirus transmitidos por este vector. (3)

Además de la transmisión de forma vectorial, se ha comprobado su transmisión por vía sexual, transplacentaria, perinatal y por medio de transfusiones sanguíneas, saliva y orina. (4-6)

La infección por ZIKV generalmente se comporta como enfermedad autolimitada. Los síntomas más comunes son fiebre, erupción maculopapular, dolor en las articulaciones y conjuntivitis no supurativa, que se resuelven en un período entre 2-7 días. (7) Se descubrió una relación entre el brote del ZIKV y un incremento en la incidencia de casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB). (1) La infección en mujeres embarazadas se ha relacionado con complicaciones graves en el feto como microcefalia, cicatrices coriorretinianas, hipoacusia, epilepsia, Síndrome de Zika Congénito y muerte. (8, 9) El ZIKV puede invadir células cardíacas, explicando su relación con miocarditis, falla cardíaca y arritmias. (10).

La elevación de enzimas cardíacas asociada al antecedente de exposición al ZIKV hace sospechar que el paciente tenga la infección. (10) La relación entre la enfermedad y su relación con trastornos hipertensivos aún está bajo investigación. (11)

El diagnóstico es principalmente clínico apoyado de herramientas de laboratorio a través de análisis de sangre, saliva, semen u orina, siendo este último considerado como el más confiable. (6) Su persistencia en el semen por más de 60 días podría indicar una mayor tasa de propagación. (12) El número de embarazadas con zika que se detecta es inferior al real, lo que aumenta la responsabilidad de los proveedores de salud de valorar adecuadamente a sus pacientes y promover conductas preventivas a la comunidad. (13)

En enero del 2016 se reportaron los primeros casos de infección en RD. En junio del mismo año el Ministerio de Salud Pública emite la Guía para la Atención de Embarazadas y Recién Nacidos afectados por el ZIKV, donde exhortan a los proveedores de salud, en especial los pediatras, a instalar una alerta de vigilancia permanente y promover medidas de prevención a la comunidad y sus familias. A principios del 2017, RD registró 5,247 infectados por ZIKV, 956 mujeres en el primer trimestre de embarazo y 285 de los infectados desarrollaron SGB. Santiago de los Caballeros declaró 288 infectados, que representan el 5.49% del total y 29 personas que desarrollaron SGB. (14)

El número de publicaciones acerca de este virus reemergente ha aumentado considerablemente. Se han realizado

numerosos trabajos de investigación que valoran los conocimientos, actitudes y percepciones (CAP) de los residentes comunitarios. Argüelles-Nava et al reportaron que los estudiantes de una universidad localizada en una zona endémica en México demostraron niveles disminuidos de prácticas preventivas y de conocimientos sobre tratamiento; además expresaron deseo de conocer más sobre el zika. (15)

De igual manera, en el estudio realizado por Cheema et al, los comunitarios obtuvieron conocimientos disminuidos sobre vías de transmisión y consideraban que sus conocimientos sobre la enfermedad eran pobres. (16) Aunque la mayoría de los participantes respondieron que el ZIKV es un problema importante, en un estudio realizado en los comunitarios de la ciudad de Nueva York, la mayoría provenientes de la RD y países latinos, menos de 20% de las participantes embarazadas indicaron protegerse en contra de la transmisión sexual del ZIKV. (17)

En el estudio realizado por Harapan et al. en proveedores de salud, se demostró que estos tenían pobre niveles de conocimiento de la enfermedad por ZIKV, donde los que no habían realizado una especialidad, los que laboraban en centros comunitarios y los que no habían

recibido entrenamiento sobre la enfermedad probaron tener mejores conocimientos. (18) Otro estudio realizado por Ali et al. señaló que los conocimientos del ZIKV en estudiantes de medicina y proveedores de salud estaban disminuidos, en especial relacionados a las vías de transmisión de la enfermedad y grado de contagio. (19)

Lo novedoso de la enfermedad aumenta el desconocimiento de ella, no solo para los comunitarios sino en especial para los proveedores de salud, dato que se hace más relevante debido a que estos últimos están involucrados en el tratamiento y promoción de prevención de la enfermedad.

En este estudio se aborda una población poco estudiada como son los pediatras, quienes tienen un rol de prevención, identificación de signos y síntomas, diagnóstico, tratamiento sintomático y educación para la salud, imprescindibles para la población pediátrica.

La población tratada es más vulnerable, ya que se ha visto tener mayores repercusiones de salud, en especial cuando la infección ocurre en una madre en el primer trimestre de gestación. Valorar los conocimientos, actitudes y percepciones de los pediatras permite establecer un diagnóstico general de la situación

actual de los profesionales de la salud. El mismo pudiera ser utilizado como herramienta para crear, ejecutar y evaluar estrategias de intervención dirigidas a fortalecer las debilidades, fortaleciendo así el sistema de salud dominicano.

MÉTODOS

Tipo de estudio. Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, realizado en los médicos pediatras de la ciudad de Santiago de los Caballeros de la RD.

Población de estudio. El universo a nivel nacional es de 1,500 médicos pediatras de los cuales en la ciudad de Santiago se encuentran 137 médicos laborando en centros de 2º y 3º nivel de atención tanto públicos como privados. Todos ellos fueron incluidos en el trabajo de investigación siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión (Ver Fig. 1). La recolección se llevó a cabo en el periodo de septiembre-noviembre del 2017.

Criterios de inclusión

- Ser médico pediatra, estar de acuerdo con participar en el estudio y aceptar mediante la firma de un consentimiento informado.
- Estar laborando en un centro público o privado de segundo o tercer nivel de la ciudad de Santiago.

-Médicos que se encuentren en el establecimiento de salud al momento de la evaluación.

Criterios de exclusión

- Después de comenzar a llenar la encuesta, que decida retirarse de ésta.
- Que haya sido evaluado previamente por estudiantes de la misma línea.

Recolección de datos. Luego de ser autorizado el inicio de la prueba piloto por COBE-FACS, se procedió a solicitar permiso de los centros que se habían de encuestar. Se contactó al médico en su lugar de trabajo. Se realizó una prueba piloto con el objetivo de valorar la comprensión y validez de las preguntas del cuestionario propuesto para la investigación. Para la prueba piloto se encuestó el 10% de la población. Luego de obtener los resultados de la prueba piloto, se decidió simplificar la escala de Likert de 5 a 3 opciones, ya que los pediatras consideran confuso 5 respuestas, además se cambió la estructura de algunas preguntas para facilitar la comprensión.

Se visitaron 137 consultorios de los cuales 91 encuestas fueron realizadas, siendo las demás negadas o no realizadas debido a que el médico no se encontraba al momento de la visita. Se utilizó un cuestionario en papel, con preguntas cerradas para ser respondidas con la escala tipo Likert

modificada que constó de 36 afirmaciones divididas por secciones.

La sección sociodemográfica incluyó las variables: sexo (hombre o mujer), edad: jóvenes (25 años), adultos jóvenes (25-44 años), adultos maduros (45-64 años) y tercera edad (65 años). Los años de práctica médica fueron clasificados en rangos: menos de 1 año, 1-4 años, 5-9 años y más de 10 años. Las demás variables incluyeron lugar de especialización (nacional o internacional), entrenamiento sobre ZIKV (sí o no) y por último lugar donde labora (nivel privado, público o ambos).

Se evaluaron los conocimientos con 13 afirmaciones relacionadas con el periodo de incubación del ZIKV, transmisión, manifestaciones clínicas, tratamientos, medidas preventivas y complicaciones. Las actitudes, con 6 afirmaciones orientadas a la posición de los pediatras frente a las medidas de prevención, identificación de la importancia del ZIKV, embarazos e indicar el uso de preservativos en tiempos de brote, entre otras. Las percepciones, con 7 afirmaciones que se relacionaron con la valoración del entorno con respecto a las medidas preventivas, efectividad de las autoridades dominicanas frente al problema, entre otras. Estas preguntas fueron tomadas de una encuesta diseñada por la Organización Mundial de la Salud,

(20) artículos científicos (15, 21-24) y otras elaboradas por el grupo de investigación.

Los conocimientos fueron valorados como correctos o incorrectos, las actitudes como favorables o desfavorables, las percepciones como positivas o negativas y las prácticas sobre el ZIKV como correctas o incorrectas. Las posibles opciones fueron: "Totalmente en Desacuerdo," "Ni de acuerdo ni en desacuerdo" y "Totalmente de acuerdo" y "No aplica."

Se tabularon los resultados en el programa de Microsoft Excel v.2016. Lo descrito fue revisado por dos integrantes del grupo de investigación, para así confirmar que la información haya sido transcrita correctamente. Cualquier dato que no correspondía fue eliminado con el fin de asegurar una información fidedigna y evitar sesgos. Después de la limpieza de la base de datos de Excel, se trasladó al paquete estadístico SPSS v.28. La prueba estadística utilizada fue Chi², con un nivel de confianza de 95% y un error alfa de 5%.

RESULTADOS

El 78.0% de los participantes de este estudio fueron mujeres. El grupo mayoritario con respecto a su edad fueron adultos maduros (48.4%) que comprende a los pediatras entre 45-64

años de edad, seguido por los adultos jóvenes entre 25-44 años (36.3%) y por último los de la tercera edad o mayores de 65 años (11.0%). Cerca del 50% ha realizado una sub-especialidad. En cuanto al país de especialización, (75.8%) realizó sus estudios de post-grado a nivel nacional frente a los (24.2%) que eligieron países como México, España, Argentina, entre otros. La mayoría (78.0%) tiene más de 10 años de práctica médica y cerca de un 60% de los pediatras laboran tanto en el sector público como privado. (Ver Tabla 1).

En cuanto a los conocimientos, se encontró que 90.1%(84.0-96.2%) de los pediatras reconocen el mosquito como el vector transmisor del ZIKV. El 81.3% (73.3-89.3%) admiten de manera correcta que están en riesgo de ser infectados. Un 87.9% (81.2-94.6%) reconoce las manifestaciones clínicas clásicas como fiebre, rash y conjuntivitis no purulenta. El 81.3%(73.3-89.3%) afirma que es posible realizar labor de prevención en contra del ZIKV y 92.3% (86.8-97.8%) lo relacionan con complicaciones en mujeres embarazadas. Así mismo, 76.9% pudo relacionar el ZIKV con el desarrollo del SGB. Sin embargo, se revelaron conocimientos incorrectos cuando se cuestionó acerca de múltiples vías de transmisión, período de incubación, probabilidad de presentación

sintomatológica, tratamiento sintomático, asociación con complicaciones neurológicas como Síndrome de Miller-Fisher y asociación del vector con la transmisión de otros arbovirus como el virus Mayaro. Solo 64.8% sabían que el ZIKV no se transmite a través de aguas contaminadas. Se destacó que un 24.2% logró reconocer el período de incubación no se encuentra entre 15-18 días. (Ver Tabla 2).

De manera general, los médicos pediatras mostraron áreas de actitudes favorables. El 85.7% (78.5-92.9%) piensa que ZIKV representa un problema importante en la RD y su área laboral. Un 84.6% (77.2-92.0%) revela que las mujeres deberían evitar quedar embarazadas, en tiempos de brote. El 71.4% (62.1-80.7%) está de acuerdo con que las mujeres deberían exigir a sus parejas el uso de preservativo en todas las relaciones sexuales como una medida preventiva contra la infección por ZIKV. Un 80.2% (72.0-88.4%) afirma estar confiados de que pueden identificar casos de infección por zika en su práctica clínica. Sin embargo, se destaca que solo 24.2% tienen una actitud favorable en cuanto a la adquisición de responsabilidades sobre el ZIKV. La mayoría contestó estar de acuerdo en que la responsabilidad de tomar medidas de prevención recae sobre las

autoridades sanitarias, no obstante, lo más favorable es cuando el participante reconoce su importante participación en la prevención. (Ver Tabla 3).

Las percepciones valoradas fueron en general negativas. El área de conocimiento percibida como más débil por los pediatras fue sobre la percepción de conocimientos suficientes sobre signos y síntomas (45.1%), tratamiento (54.9%) y medidas preventivas (62.9%). Solo 16.5% (10.1-22.9%) reconocen que las autoridades de salud han tomado las medidas preventivas adecuadas para combatir la epidemia del Zika. Por otra parte, 78% de los participantes perciben el ZIKV como una enfermedad de alto riesgo para la sociedad dominicana. (Ver tabla 4)

En cuanto a los conocimientos correctos y el sexo (Ver tabla 5), la mayoría de los hombres (73.7%) lograron identificar que no todas las personas infectadas presentan síntomas frente a un (42.4%) de las mujeres, $p=0.016$. Las mujeres mostraron mejores conocimientos en las áreas de tratamiento y reconocimiento de formas de transmisión, $p=0.029$ y $p=0.032$.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que los médicos pediatras revelaron un alto desempeño en las áreas de

conocimiento como: identificación del mosquito como vector transmisor del ZIKV, complicaciones que provoca el ZIKV como microcefalia y manifestaciones clínicas, mientras que demostraron debilidades en aspectos como período de incubación, presentación de sintomatología, formas de transmisión y relación con el Síndrome de Miller-Fisher. De acuerdo a nuestros resultados, las actitudes de los médicos pediatras mostraron una tendencia favorable, mostrando valores altos en áreas como la magnitud del problema de la enfermedad del zika, esto podría explicarse con la gran cantidad de información e imágenes circulantes en los medios de comunicación respecto a las complicaciones del ZIKV, como la microcefalia.

Las percepciones mostradas por los especialistas fueron negativas, presentado datos llamativos, donde sólo un 16.6% de los pediatras perciben que las autoridades dominicanas han realizado una labor preventiva adecuada; esto podría relacionarse con los mecanismos de retroalimentación de los esfuerzos de nuestras autoridades en salud hacia la población.

Por otro lado, se obtuvo que los pediatras que realizaron sus estudios a nivel nacional tienen mejores conocimientos en cuanto a la posibilidad de prevenir ZIKV. Estos

resultados concuerdan con los encontrados por Doblecki et al. (25) en su estudio que valoró los conocimientos, actitudes y prácticas sobre el dengue en médicos de atención primaria, donde los participantes que estudiaron en universidades fuera de los Estados Unidos lograron una puntuación previa a la intervención académica mayor que aquellos que estudiaron en los Estados Unidos $p=0.036$. Este hecho puede encontrar su origen en que los que no estudiaron en Estados Unidos provenían de países donde el dengue es endémico y esto pone en contacto al médico con este tipo de enfermedades desde temprano en sus estudios.

De igual manera, en nuestros resultados puede que los que se especializaron a nivel nacional estuvieran en mayor contacto con campañas de prevención, realizadas por las autoridades sanitarias ante otros brotes epidemiológicos por arbovirus mientras que los médicos que se especializaron en otros países probablemente contaban con condiciones climáticas diferentes, lo cual puede que influya en la variación del contenido académico.

Diversas áreas del conocimiento sobre ZIKV fueron dominadas por los médicos pediatras que no habían tomado entrenamiento tipo charlas, conferencias o entrenamiento en

línea. Estos hallazgos son dispares a los encontrados en la literatura descrita por Doblecki et al. (15), Abad et al. (26), Al-Zurfi et al. (27) y Hoyos et al., (28) donde los entrenamientos o intervenciones ejercieron una influencia positiva sobre los conocimientos de los participantes. Debido a que la mayoría de la población marcó haber tomado entrenamiento y estos resultaron deficientes en muchas áreas de conocimiento valoradas, es posible que los médicos hayan interpretado la encuesta como una evaluación personal donde no era conveniente ser honestos.

Por otra parte, es probable que dichos entrenamientos no hayan sido lo suficientemente efectivos como para aumentar el conocimiento sobre ZIKV en esta población, o bien puede que el hecho de no incluir otras fuentes de conocimiento como opción para valorar el entrenamiento, como televisión, radio, artículos científicos, internet, haya influido en disminuir el número de participantes que admite haber tomado entrenamiento sobre ZIKV, pudiendo llevar a un sesgo. Los médicos pediatras que laboran a nivel público mostraron mejores conocimientos acerca de las vías de transmisión de ZIKV, en especial la relacionada con las transfusiones sanguíneas.

Se encontró que las actitudes en general en los médicos pediatras fueron favorables, no obstante, llama la atención que sólo 22 médicos estaban en desacuerdo con que la responsabilidad preventiva correspondía a las autoridades dominicanas. Esto pudiera explicarse ya que muchos médicos pudieron haber interpretado la pregunta como correcta aunque no estaba completa porque no incluía la parte de la responsabilidad ciudadana. Esto fue diferente de lo que ocurrió en el estudio llevado a cabo en La Habana, Cuba (29) donde "el 81,04% de la población encuestada opina que la responsabilidad de erradicar o disminuir los focos de mosquitos es tarea de "organismos, organizaciones y comunidad," mientras que el 64,77% de la población le da gran responsabilidad a salud pública".

Se evidenció que el 73.7% de los hombres mostraron conocimientos correctos en cuanto a que la mayoría de las personas infectadas no presentan sintomatología, en comparación con el 42.4% de las mujeres. De igual manera, los hombres mostraron mejores conocimientos sobre la vía de transmisión a través de transfusiones sanguíneas, similar a lo encontrado por Rafique et al. en su estudio realizado en médicos de Pakistán (30) y Hairi et al. en su CAP en comunidades rurales en Kuala. (31)

Esto podría explicarse en parte porque la distribución en cuanto al sexo de la población es desproporcionada, lo cual puede llevar a sesgo por una muestra limitada. Esto se traduce como una de las limitaciones de nuestro estudio.

En lo relacionado a las percepciones, este acápite representa una novedad para las investigaciones realizadas sobre el ZIKV y otras enfermedades transmitidas por vectores. La importancia radica en que las percepciones de los participantes se correlacionan con su conocimiento sobre la enfermedad, según lo descrito por Cheema et al. (32) Los resultados obtenidos destacan que las percepciones de los hombres fueron más positivas que las de las mujeres, resultado opuesto a lo obtenido en el estudio realizado por Singh et al. (33) dirigido al personal que laboraba en un instituto dental, donde las mujeres resultaron tener más conciencia acerca de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La población estudiada fue predominante del sexo femenino, entre 45-64 años de edad, han realizado sus estudios nivel nacional, laboran en ambos sectores de salud tanto públicos como privados y con más de 10 años de práctica médica. El estudio logró evaluar los conocimientos, actitudes y percepciones sobre el ZIKV en los

médicos pediatras de la ciudad de Santiago de los Caballeros encontrándose que los médicos en general poseen conocimientos correctos, actitudes favorables y percepciones negativas sobre el ZIKV.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran que fue solo llevado a cabo en una muestra relativamente pequeña de pediatras (91) comparada con la cantidad distribuida en el territorio nacional, además la mayoría de nuestros participantes eran del sexo femenino, lo que no permite apreciar grandes diferencias entre sexos; sin embargo este cuestionario fue aplicado en un contexto temporal inmediatamente posterior al brote del ZIKV en nuestro país, por lo que la problemática marcó una tendencia en las noticias y la población.

Se logró responder a los objetivos y dar respuesta a nuestra pregunta de investigación: ¿Cuáles son los conocimientos, actitudes y percepciones de los médicos pediatras de la ciudad de Santiago de la República Dominicana?

Se han documentado otros estudios tipo CAP sobre el ZIKV en residentes comunitarios de la RD, sin embargo, esta investigación estudia la población de médicos pediatras, un sector importante de los proveedores de salud de atención primaria y

personal clave en la atención de los niños que nacen con anomalías por ZIKV, teniendo en cuenta la vulnerabilidad de la población infantil y la gran cantidad de complicaciones que pueden padecer. Esta investigación aporta una perspectiva fresca, poco estudiada en el país. Además, marca los lineamientos para futuras investigaciones en otros proveedores de la salud aún no abordados como los médicos familiares, médicos internistas, neurólogos, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, entre otros.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Declaración para los medios de comunicación sobre el virus de zika [Internet]. 2016.
2. Banco Mundial. Cinco impactos económicos del zika en Latinoamérica. [Internet]. 2016.
3. Yanjun Z, Wnxian C, Wong G, Bi Y, Yan J, Sun Y, et al. Highly diversified Zika viruses imported to China. *Protein & Cell* [Internet]. 2016 jun; 7(6): 461–464.
4. Gérardin P, Sylvain S, Ranful D, Boumahni B, Bintner M,

- Alessandri JL, et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child chikungunya virus infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2014 jul. 17; 8(7).
5. Espinoza MM. Aspectos clínicos de la infección por el virus Zika. *An Fac Med* [Internet]; 2017 Jan; 78(1):79-82.
 6. Schnirring L. Study documents live Zika virus in urine and saliva. *CIDRAP* [Internet]. 2016.
 7. Organización Mundial de la Salud. Situation report, Zika virus, microcephaly, Guillain-Barre [Internet]. 2016.
 8. Center of Disease Control and Prevention. Zika virus [Internet]. 2018.
 9. Rodriguez-Morales A, Trujillo A, Sánchez-Duque J, Cardona-Ospina J, Villamil-Gómez WE, Jimenez-Canizalez CE, et al. Introductory Chapter: Clinical and epidemiological implications of Zika Virus infection -the experience of RECOLZIKA in Colombia. *IntechOpen* [Internet]; 2018.
 10. Minhas AM, Nayab A, Iyer S, Narmeen M, Fatima K, Khan MS, et al. Association of Zika Virus with myocarditis, heart failure, and arrhythmias: a literature review. *Cureus* [Internet]; 2017 Jun.;9(6):e1399. doi: 10.7759/cureus.1399.
 11. Wiwanitkit V. Hypertensive Disorder in Zika Virus Infection. *J Hypertens Manag* [Internet]; 2017 Oct.; 3(1):028e.
 12. Polen KD, Gilboa SM, Hills S, Oduyebo T, Kohl KS, Brooks JT, et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Men with Possible Zika Virus Exposure — United States, August 2018. *Centers for Disease Control and Prevention* [Internet]. 2018 ago; 67(31); 868-871.
 13. Yong J. El brote de zika deja al descubierto el gran impacto que causa en las mujeres. *Banco Mundial* [Internet]. 2016.
 14. Ministerio de Salud Pública, Dirección General de Epidemiología, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín epidemiológico semanal [Internet]. Semana epidemiológica No 7- Situación nacional del virus Zika. 2017.
 15. Argüelles-Nava V, Alvarez-Bañuelos M, Córdoba-Suárez D, Sampieri C, Ortiz-León M, et al.

- Knowledge, attitudes, and practices about Zika among a university community located in an endemic zone in Mexico. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]; 2018 Nov; 15(11): 2548.
16. Cheema S, Maisonneuve P, Weber I, Fernandez-Luque L, Abraham A, Alrouh H, Sheikh J, Lowenfels AB, Mamtani R. Knowledge and perceptions about zika. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Jan; 17(1):524.
 17. Samuel G, DiBartolo-Cordovano R, Taj I, Merriam A, Lopez JM, Torres C, et al. A survey of the knowledge, attitudes and practices on Zika virus in New York City. *BMC Public Health* [Internet]. 2018 ene; 18:98. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4991-3>
 18. Harapan H, Aletta A, Anwar S, Setiawan A, Maulana R, Wahyuniati N, et al. Healthcare workers' knowledge towards Zika virus infection in Indonesia: A survey in Aceh. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* [Internet]; 2017; 10(2):189-194.; doi: 10.1016/j.apjtm.2017.01.018.
 19. Ali T, Farrukh Y, Imtiaz F, Ali M, Ali A. Zika Virus, an emerging threat: evaluation of awareness among medical students and health care workers in a public sector university. *Pak J Pathol* [Internet]. 2017 Dec 22; 28 (4): 176-180.
 20. Organización Mundial de la Salud. Encuestas de conocimientos, actitudes y prácticas enfermedad por el virus de Zika y posibles complicaciones [Internet]. 2016; pag 9-30;
 21. Dhimal M, Aryal KK, Dhimal ML, Gautam I, Singh SP, Bhusal CL, et al. Knowledge, attitude and practice regarding Dengue fever among the healthy population of highland and lowland communities in Central Nepal. *PLoS ONE* [Internet]; 2014 Jul 9; 9(10):e110605; doi: 10.1371/journal.pone.0102028
 22. Ho TS, Huang MC, Wang SM, Hsu HC, Liu CC. Knowledge, attitude, and practice of dengue disease among healthcare professionals in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc* [Internet]; 2013 ene; 112(1):18-23; doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.004
 23. Cooke A, Carrión K, González A, Villarreal A. Conocimiento, actitudes y prácticas sobre dengue en dos barrios del corregimiento de Pocrí, distrito de Aguadulce, Provincia de Coclé. Panamá, Septiembre 2009. *Rev Méd Cient* [Internet]; 2010; 23(2).

24. Gupta N, Randhawa RK, Thakar S, Bansal M, Gupta P, Arora V. Knowledge regarding Zika virus infection among dental practitioners of tricity area(Chandigarh, Panchkula and Mohali), India. *Niger Postgrad Med J*; 2016 April 13; 23(1):33-7. doi: 10.4103/1117-1936.180179.
25. Doblecki-Lewis S, Chang A, Jiddou-Yaldoo R, Tomashek KM, Stanek D, Anil L, et al. Knowledge, attitudes, and practices of Florida physicians regarding dengue before and after an educational intervention. *BMC Medical Education* [Internet]; 2016 April 26; 16(124).
26. Abad JE, Flores JJ. Efectividad de una intervención educativa en conocimientos, actitudes y prácticas sobre dengue y chikungunya en los estudiantes de los Colegios 7 de mayo y República del Ecuador, Machala 2015. pg 37-64.
27. Al-Zurfi BMN, Fuad MDF, Abdelqader MA, Baobaid MF, Elnajeh M, Ghazi HF et al. Knowledge, attitude and practice of dengue fever and health education programme among students of Alam Shah science school, Cheras, Malaysia. *Malaysian Journal of Public Health Medicine*. 2015; 15(2):69-74.
28. Hoyos A, Hernández E, Pérez A. Resultados de una intervención comunitaria sobre el dengue en San Mateo, Anzoátegui, Venezuela 2007-2008. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2010; 9(2), 263-271.
29. Acosta OS, Chalgub AM, Baydes RO, Abraham EA. Modificación de los conocimientos, actitudes y prácticas de la población sobre la prevención de los mosquitos. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. 1999; 37(1):6-12.
30. Rafique I, Saqib M, Munir MA, Siddiqui S, Malik IA, Rao MH, et al. Dengue knowledge and its management practices among physicians of major cities of Pakistan. *JPak Med Assoc* [Internet]. 2015 abr; 65(4), 392-396.
31. Hairi F, Ong C, Suhaimi A, Tsung TW, bin Anis Ahmad MA, Sundaraj C, et al. A Knowledge, Attitude and Practices (KAP) Study on dengue among selected rural communities in the Kuala Kangsar District. *Asia-Pacific Journal of Public Health* [Internet]. 2003 Jan; 15(1):37-43.
32. Cheema S, Maisonneuve P, Weber I, Fernandez-Luque L, Abraham A, Alrouh H, et al. Knowledge and perceptions about zika. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2017 ene;

17(1):524. doi: 10.1186/s12879-017-2603-6

33. Singh M, Singh K, Puri MS, Anandani C, Singh HP, Sharma AI. Knowledge and perception towards zika outbreak in a dental institute. Dentistry [Internet]; 2017; 7(3):420. doi:10.4172/2161-1122.1000420

Tabla 1. Descripción sociodemográfica de los participantes del estudio

<i>Características Sociodemográficas</i>	<i>No. (%)</i>	<i>Total N=91</i>
Sexo		
<i>Hombre</i>	20 (22.0%)	
<i>Mujer</i>	71 (78.0%)	
Edad		
<i>Adultos Jóvenes</i>	33 (36.3%)	
<i>Adultos Maduros</i>	44 (48.4%)	
<i>Tercera Edad</i>	10 (11.0%)	
Nivel de especialización		
<i>Especialista</i>	48 (52.7%)	
<i>Sub-Especialista</i>	43 (47.3%)	
País de especialización		
<i>Nacional</i>	69 (75.8%)	
<i>Internacional</i>	22 (24.2%)	
Años de práctica médica		
<i>< de 1 año</i>	1 (1.1%)	
<i>1-4 años</i>	9 (9.9%)	
<i>5- 9 años</i>	10 (11.0%)	
<i>≥ a 10 años</i>	71 (78.0%)	
Entrenamiento sobre zika		
<i>Sí</i>	51 (56.0%)	
<i>No</i>	37 (40.7%)	
<i>Rehúsa contestar</i>	3 (3.3%)	
Tipo de institución en la que labora		
<i>Público</i>	16 (17.6%)	
<i>Privado</i>	21 (23.1%)	
<i>Ambos</i>	54 (59.3%)	

Fuente: Instrumento de recolección de datos CAP Zika en proveedores de salud

Tabla 2. Conocimientos correctos de los médicos pediatras de Santiago de los Caballeros.

Conocimientos sobre ____ del virus del zika en médicos pediatras			
	Total N= 91	No. (%)	95% IC
riesgo de infección	74	81.3%	(73.3-89.3%)
vector del zika	82	90.1%	(84.0-96.2%)
vía de infección	59	64.8%	(55.0-74.6%)
período de incubación	22	24.2%	(15.4-33.0%)
manifestaciones clínicas	80	87.9%	(81.2-94.6%)
presentación sintomatológica	42	46.2%	(33.8-54.2%)
tratamiento	64	70.0%	(60.9-79.7%)
prevención	74	81.3%	(73.3-89.3%)
complicaciones en embarazadas	84	92.3%	(86.8-97.8%)
relación con el Síndrome Guillain Barré	70	76.9%	(68.3-85.6%)
relación con el Síndrome Miller-Fisher	25	27.5 %	(18.3-36.6%)
asociación del vector con otros virus	51	56.0%	(45.8-66.2%)
vía de infección	47	51.6%	(41.4-61.9%)
probabilidad de microcefalia con infección en el 1er trimestre de embarazo	70	76.9%	(68.3-85.6%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos CAP Zika en proveedores de salud

Tabla 3. Actitudes favorables de los médicos pediatras de Santiago de los Caballeros.

Actitudes favorables de los médicos pediatras			
	Total N= 91	No. (%)	95% IC
responsabilidad preventiva en las autoridades dominicanas	22	24.2%	(15.4-33.0%)
magnitud del problema en la República Dominicana	78	85.7%	(78.5-92.9%)
evitar embarazo en tiempo de brote	77	84.6%	(77.2-92.0%)
uso de preservativos	65	71.4%	(62.1-80.7%)
un correcto diagnóstico	73	80.2%	(72.0-88.4%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos CAP Zika en proveedores de salud.

Tabla 4. Percepciones favorables de los médicos pediatras de Santiago de los Caballeros.

Percepciones favorables de los médicos pediatras			
	Total N=91	No. (%)	95% IC
conocimientos suficientes sobre signos y síntomas	41	45.1%	(36.4-53.7%)
conocimientos suficientes sobre tratamiento	50	54.9%	(46.3-63.6%)
conocimientos suficientes sobre medidas preventivas	57	62.6%	(54.3-71.0%)
medidas tomadas para prevención	15	16.5%	(10.1-22.9%)
alerta de sus colegas al Zika	44	48.4%	(39.7-57.0%)
el riesgo que representa el Zika	71	78.0%	(70.9-85.2%)
donación de sangre en infectados por Zika	62	68.1%	(60.1-76.2%)

Fuente: Instrumento de recolección de datos CAP Zika en proveedores de salud

Tabla 5. Conocimientos correctos en función del Sexo del médico pediatra

Conocimientos correctos sobre ____ del virus del zika en médicos pediatras				
	Hombre	Mujer	Total (N=)	ValorP
todas las personas tienen riesgo de infección	19 (95.0%)	55 (80.9%)	74 (84.1%)	0.129
mosquito como vector	17 (85.0%)	65 (92.9%)	82 (91.1%)	0.276
agua contaminada como vía de transmisión	14 (82.4%)	45 (78.9%)	59 (79.7%)	0.759
período de incubación	8 (42.1%)	14 (21.5%)	22 (26.2%)	0.073
manifestaciones clínicas	19 (95.0%)	61 (92.4%)	80 (93.0%)	0.692
probabilidad de presentación sintomatológica	14 (73.7%)	28 (42.4%)	42 (49.4%)	0.016
aspirina e Ibuprofén como tratamiento	13 (68.4%)	51 (89.5%)	64 (84.2%)	0.029
es posible la prevención	16 (84.2%)	58 (92.1%)	74 (90.2%)	0.312
complicaciones en embarazadas	18 (94.7%)	66 (98.5%)	84 (97.7%)	0.336
relación con el Síndrome Guillain Barré	13 (65.0%)	57 (82.6%)	70 (78.7%)	0.091
relación con el Síndrome Miller-Fisher	7 (41.2%)	18 (29.0%)	25 (31.6%)	0.340
asociación del vector con virus Mayaro	12 (63.2%)	39 (63.9%)	51 (63.8%)	0.951
transfusiones como vía de transmisión	8 (40.0%)	39 (67.2%)	47 (60.3%)	0.032
probabilidad de microcefalia con infección en el 1er trimestre de embarazo	4(20.0%)	18(26.5%)	22(25.0%)	0.557

Fuente: Instrumento de recolección de datos CAP Zika en proveedores de salud

Artículo Original
**Reproducibilidad interobservadores del Sistema de
Gleason, antes y después de la revisión de las nuevas guías,
entre patólogos de la región norte de la República
Dominicana**

Espaillat Espaillat F¹, Mercado Domínguez AM¹, Álvarez Abreu CF¹, Contreras Mejuto F^{2,3}

¹Egresado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad

Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto:

florimel.espaillat@gmail.com

²Docente, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad

Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.

³Director del Laboratorio de Anatomía Patológica "Contreras-Robledo", Clínica Unión Médica
del Norte, Santiago, República Dominicana.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la reproducibilidad interobservadores del sistema de Gleason entre patólogos de la región norte de la República Dominicana en relación con un "gold standard".

Métodos: Se tomó como muestra a 34 patólogos y 5 residentes en anatomía patológica, a quienes les fueron entregadas 10 preparaciones histológicas prostáticas de biopsia por aguja y un instrumento de reporte con los acápites del sistema de Gleason (patrones, "scores" y grupos pronósticos). Posteriormente, se les dio una guía que resume los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en 2014, y al cabo de un mes se valoró una segunda gradación. Mediante el coeficiente kappa de Cohen se detectó la correlación entre los participantes y el "gold standard".

Resultados: Se detectó un acuerdo leve a la asignación de patrones ($k=0,025$), scores ($k=0,032$) y grupos pronósticos ($k=0,031$). Se observó una mayor concordancia en los casos de un único patrón dominante y el grupo pronóstico grado 1. En la segunda etapa aumentó la concordancia en la asignación de scores y grupos pronósticos. Se evidenció una tendencia a la subgradación, que con la implementación de las guías descendió.

Conclusión: Se encontró una baja reproducibilidad interobservadores en la asignación de patrones, scores de Gleason y grupos pronósticos en la región norte de la República Dominicana.

Palabras clave: Reproducibilidad interobservadores, Sistema de Gleason, Cáncer de Próstata.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the interobserver reproducibility of the Gleason System among pathologists in the northern region of the Dominican Republic based on a gold standard.

Methods: A sample of 34 pathologists and 5 residents in pathology was taken, who were given 10 prostatic histological preparations of fine needle aspiration biopsies and a reporting instrument based on the Gleason System (patterns, scores and prognostic groups). Subsequently, they were given a guide summarizing the criteria established by the International Society of Urological Pathology (ISUP) in 2014, and after one month a second gradation was assessed. Cohen's kappa coefficient detected the correlation between the participants and the gold standard.

Results: A slight agreement was detected to the assignment of patterns ($k= 0,025$), scores ($k= 0,032$) and prognostic groups ($k= 0,031$). Greater concordance was observed in the cases of a single dominant pattern and the prognostic group grade 1. In the second phase, concordance increased in the assignment of scores and prognostic groups. There was a tendency to subgradation, which decreased with the implementation of the guidelines.

Conclusion: Low interobserver reproducibility was found in the assignment of patterns, Gleason scores and prognostic groups in the northern region of the Dominican Republic.

Key Words: Interobserver reproducibility, Gleason System, Prostatic Cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres a nivel mundial, siendo superada únicamente por el cáncer de pulmón. No obstante, en países del Caribe, Suramérica y África Subsahariana, el CaP es la principal causa de muerte asociada a cáncer.¹ Según un informe publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2014, el 37,1% de las muertes por cáncer en hombres dominicanos se atribuye al CaP.² Este hecho convierte a las neoplasias prostáticas en una prioridad para el personal de salud y subraya la importancia de manejar un sistema sensible, específico, seguro y sobre

todo con resultados reproducibles para su gradación.

El sistema de Gleason se define como el “*gold standard*” para la gradación del cáncer de próstata, siendo la escala histopatológica que ha mostrado la mayor correlación pronóstica en los pacientes afectados.³ Este sistema se basa en el reconocimiento de cinco patrones morfológicos y la ulterior adquisición de “*scores*” de Gleason (sG) y grupos pronósticos (GP).⁴

El “*score*” es el resultado de la sumatoria del patrón primario (>50%) y el secundario (5-50%) de la muestra

prostática.⁵ En el año 2014, el Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) estableció que sólo deben informarse los patrones 3, 4 y 5.⁶ A partir de la proporción de patrones se delimitan los grupos pronósticos, que indican el comportamiento biológico del tumor y, por tanto, determinan el abordaje terapéutico del paciente. El GP1 corresponde a la sumatoria 3+3, el GP2 a 3+4, el GP3 a 4+3, el GP 4 al 4+4 y el GP 5 al resto. La tasa de mortalidad aumenta a medida que aumenta el grupo pronóstico.⁷

La limitante en la utilización del sistema de Gleason radica en la reproducibilidad de resultados entre patólogos a la hora de identificar un patrón y, por lo tanto, obtener un "score" y grupo pronóstico. La escasa concordancia entre especialistas se asocia a una elevada sub o sobregradación lo que implica cambios en el GP.⁸⁻⁹ Esto lleva a tratamientos insuficientes o excesivos, deteriorando el ámbito psicosocial del paciente, ya sea por evolución de la enfermedad o por complicaciones quirúrgicas como disfunción eréctil e incontinencia urinaria.¹⁰⁻¹¹

En la República Dominicana no se han publicado estudios que indaguen sobre la reproducibilidad interobservadores del sistema de Gleason, por lo que no existen datos para estudiar a cabalidad la magnitud

de esta situación. El objetivo de este estudio es evaluar la reproducibilidad interobservadores en la asignación de patrones, "scores" de Gleason y grupos pronósticos entre residentes y especialistas en anatomía patológica de la región norte de la República Dominicana en relación a un "gold standard".

MÉTODOS

Un grupo de patólogos con experiencia en neoplasias prostáticas seleccionó 10 casos representativos de los diferentes grupos pronósticos. Estos casos fueron consensuados por tres patólogos generales y un uropatólogo. Del universo de patólogos de la región norte de la República Dominicana se seleccionó una muestra de 34 patólogos y 5 residentes en una primera fase, y de 31 patólogos y 5 residentes en una segunda. Se implementó como criterio de inclusión patólogo titulado o en formación que labore en un centro público o privado de la República Dominicana, y de exclusión todo aquel que no acceda a la firma del consentimiento informado.

A partir de marzo 2017 les fueron suministradas 10 preparaciones histológicas prostáticas de biopsia por aguja y un instrumento de recolección con los acápites del sistema de Gleason (patrón primario, secundario y terciario, "score" y grupo pronóstico), empleando un sistema

doble ciego con el fin de respetar su confidencialidad. Posteriormente se les proporcionó una guía gráfica y un artículo titulado “*Grading of prostate cancer in the 21st century*” publicado por Epstein JI et al. en 2016, los cuales sintetizan el protocolo de asignación de “*scores*” de Gleason y grupos pronósticos establecidos por la ISUP en 2014. Al cabo de un mes les fueron facilitados los mismos casos sin su conocimiento, con el fin de valorar una segunda gradación, culminando en enero 2018.

Se implementó la prueba estadística kappa de Cohen para detectar el grado de concordancia entre los participantes y el “*gold standard*” durante las dos fases. Esta medida proporciona un valor entre 0.00-1.00 que se clasifica según el grado de acuerdo en los siguientes: <0,00 Sin Acuerdo; 0,00-0,20 Leve; 0,21-0,40 Discreto; 0,41-0,60 Moderado; 0,61-0,80 Sustancial; 0,81-1,00 Casi Perfecto. Se confirmó la significancia estadística, reportando un valor de p menor a 0,05%.

RESULTADOS

Al evaluar la reproducibilidad interobservadores en la asignación de “*scores*” de Gleason en la primera recolección de datos, se evidenció una concordancia mayor en los *scores* 6 (3+3), 8 (4+4) y 10 (5+5) con 69,2%, 76,9% y 61,5% respectivamente. En cambio, el puntaje 7 (3+4) presentó un

35,9% y el 7 (4+3) un 25,6% de concordancia. Por su parte el sG 8, mostró porcentajes de acuerdo de 23,1% en el 8 (3+5) y 15,4% en el 8 (5+3), así mismo el score 9 (4+5) obtuvo en promedio un 35,9% y el 9 (5+4) un 23,1%. El Coeficiente kappa de Cohen obtuvo un valor de 0,025, demostrando un grado de acuerdo leve (Tabla 1).

Se observaron porcentajes similares en la asignación de patrones, donde los casos que presentaron un único patrón dominante obtuvieron un mayor grado de acierto (3+3 con 69,2%, 4+4 con 74,4% y 5+5 con 61,5%). La prueba estadística kappa evidencia la presencia de un acuerdo leve entre los participantes ($k=0,031$), además se obtuvo significancia estadística ya que el valor de p fue de 0,000. Con respecto a los GP, no todos los participantes completaron este acápite, por lo que el total presenta variaciones en cada caso. Se observó un porcentaje de acuerdo de 64,9% en el GP1, de 13,9% en el GP2 y de 18,9% en el GP3. Al contemplar el GP4, éste tuvo un porcentaje de acuerdo de 36,4%, mientras el GP5 obtuvo un 48,6%. Se reveló un nivel de acuerdo leve, con un valor de kappa de 0,031 (Tabla 2).

Al comparar los resultados adquiridos durante la primera y segunda recolección de datos, se evaluó el grado de concordancia en la

asignación de “scores” entre los 36 participantes que culminaron ambas fases. Se evidenció mejoría en la concordancia entre los participantes al designar puntajes de Gleason luego de implementar las guías, la cual fue de 38,9% en la primera etapa y ascendió a un 44,7% en la segunda. Además, se observó una elevada tendencia a la subgradación de puntajes de Gleason en un 43,9%, que luego descendió a 37,3%.

Por otro lado, se comparó el grado de desviación en la asignación de GP durante ambas fases del estudio, tomando como muestra los 33 participantes que permanecieron durante las dos etapas y completaron el acápite GP. Se obtuvo un acuerdo perfecto de 40,6%, que luego de implementar las guías ascendió a un 45,5%. El GP que presentó mayor concordancia fue el 5, con un 50,0% en la primera fase y 55,3% en la segunda. Se observó una elevada tendencia a la subgradación de puntajes, con un 40,6% en la primera etapa, que descendió a 35,1% en la segunda (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El principal factor pronóstico que delimita el abordaje terapéutico de las neoplasias prostáticas es la gradación histopatológica con el sistema de Gleason.¹ A pesar de esto, el carácter subjetivo de las escalas de gradación con una elevada tasa de variabilidad

inter e intraobservadores¹²⁻¹³ ha llevado a modificaciones en sus lineamientos con el fin de mejorar la reproducibilidad entre los especialistas.

En la primera etapa se observó que el grado de concordancia entre los expertos al identificar scores de Gleason fue mayor en los casos de un único patrón dominante. Por lo que la presencia de patrones distintos en proporciones heterogéneas dificulta la selección de patrones y por tanto su sumatoria. A pesar de esto, el índice de concordancia en la designación de “scores” mediante el coeficiente kappa fue leve, incluso en los casos de un único patrón dominante. La discordancia en la asignación de puntajes puede ser explicada por los diferentes factores que interfieren en la implementación del sistema de Gleason, como son la heterogeneidad de los cortes histológicos y el pequeño tamaño de las muestras prostáticas por aguja.¹³

Los patrones con mayor discrepancia al ser asignados fueron el 3 y 4, lo cual coincide con una investigación realizada por Mckenney JK et al.¹⁴ afectando directamente los GP2 (sG 7, 3+4) y GP3 (sG 7, 4+3).¹⁵⁻¹⁶ Ozkan TA et al.,¹² Gordetsky J et al.¹⁷ y Valdez AL et al.¹⁸ relacionaron esta variabilidad a la lenta inserción de los cambios en los lineamientos establecidos por la Sociedad

Internacional de Patología Urológica (ISUP) en 2014. En esta se delimitó el patrón 4 con glándulas fusionadas, pobremente formadas y glomeruloides, trasladando las glándulas cribiformes del patrón 3 al 4. Además, se enfatizó la distinción entre los cortes tangenciales que debido a subjetividad^{12-13, 19} tienden a confundirse con glándulas fusionadas, de manera que se asigne erróneamente un patrón 4 en lugar de 3.²⁰ En cambio, los nidos con espacio tipo roseta y la comedonecrosis son características morfológicas inconfundibles que llevan a una mayor reproducibilidad del patrón 5.²¹

Es importante recalcar que algunos patólogos reportaron scores <6 en las biopsias por aguja, contrario a las recomendaciones de la ISUP en 2014. Esto refuerza la teoría de la escasa reproducibilidad asociada a la aplicación tardía de los cambios en los criterios establecidos por la ISUP¹⁷ y la variabilidad en los lineamientos que sigue cada patólogo.¹⁴ Por otro lado, algunos acápites no fueron completados por los participantes, lo que enfatiza la importancia de la creación de un modelo de reporte estandarizado con aprobación nacional e internacional.

En este estudio el grupo pronóstico con mejor concordancia fue el GP 1, y los de menor fueron los GP 2 y 3.

Estos últimos representan la sumatoria 3+4 y 4+3, por tanto, los patrones más propensos a ser confundidos. En la actualidad cada grupo pronóstico tiene un abordaje terapéutico diferente, por esta razón es de vital importancia la correcta aplicación de los lineamientos del sistema de Gleason y evitar así la exposición de los pacientes a tratamientos deficientes o excesivos.

En la siguiente etapa se evaluó el impacto de revisar los criterios de la ISUP 2014 en una segunda gradación de los mismos cortes histológicos. En esta se observó mejoría en el grado de concordancia entre los patólogos generales con disminución en la tendencia a la subgradación. No obstante, el porcentaje de acuerdo con el “*gold standard*” continuó siendo inferior a un 50%. Egevad L et al.,²² Abdollahi A et al.³ y Ozkan TA et al.¹² evaluaron el impacto de la implementación de cursos educativos del SG entre patólogos en el grado de acierto y la reproducibilidad en la gradación de biopsias prostáticas. Todos concluyeron que la escasa actualización continua es el principal factor limitante que explica las variaciones entre los especialistas en anatomía patológica.

Al comparar el grado de desviación del acuerdo perfecto entre los participantes al asignar “*scores*” y grupos pronósticos durante las dos

fases del estudio, se observó una tendencia a la subgradación de predominio en la primera etapa. Valdez AL et al.¹⁸ asocia la inclinación de los patólogos generales a subgradar al escaso volumen presente en las biopsias por aguja, que dificulta la apreciación del grado de infiltración tumoral. Además, Epstein JI et al.²³ detectó que los predictores significativos de subgradación son un bajo porcentaje máximo de cáncer por cilindro y un volumen prostático aumentado. A su vez Altok et al.²⁴ observó que las muestras prostáticas con un único cilindro afectado presentaban mayor tasa de subgradación.

No obstante, se evidenció una mayor concordancia en la asignación de grupos pronósticos durante ambas etapas en comparación con los "scores" de Gleason. Esto se asocia a que los grupos pronósticos aglomeran criterios que disminuyen el rango de error entre patólogos, por tanto, en la práctica clínica es evidente su función de mejorar la reproducibilidad interobservadores como fue pautado por la ISUP en 2014.

Por último, al segregar los resultados de los especialistas y residentes en anatomía patológica con el fin de comparar los porcentajes de subgradación, acuerdo perfecto y sobregradación, los últimos presentaron mejor correlación con el

consenso que los especialistas por un 1,3%. Esto aporta la idea de que la correcta implementación del SG no solo depende de la experiencia del observador, sino del empeño empleado en la evaluación y análisis de la muestra estudiada.

Toda esta información pretende ser de gran utilidad en el área de la patología urológica en la República Dominicana y busca incentivar la realización de cursos de formación continuada y de un sistema de control de calidad en la gradación de carcinomas de próstata en biopsias por aguja. Este mejoramiento de la calidad dará tanto al urólogo como al paciente la seguridad de un tratamiento efectivo.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los integrantes del Laboratorio Contreras Robledo y a todo aquel que cooperó de forma directa o indirecta en la realización de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in

- Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2012; 61:1079-92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.054>.
2. WHO. Cancer Country Profiles: Dominican Republic.
 3. Abdollahi A, Meysamie A, Sheikhabaei S, Ahmadi A, Moradi-Tabriz H, Bakhshandeh M, et al. Inter/intra-Observer Reproducibility of Gleason Scoring in Prostate Adenocarcinoma in Iranian Pathologists. *Urol J.* 2012; 9: 486-90. <http://dx.doi.org/10.22037/uj.v9i2.1476>.
 4. Epstein JI. The Gleason Grading System: A Complete Guide for Pathologists and Clinicians. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013
 5. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013; 111: 753-60. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x>
 6. Kryvenko ON, Epstein JI. Prostate Cancer A decade after the 2005 modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 1140-52. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0487-SA>
 7. Berg KD, Thomsen FB, Nerstrom C, Roder A, Iversen P, Toft BG, et al. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus guidelines on Gleason grading – a matched-pair analysis. *BJU Int.* 2016; 117: 883-9. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.13439>
 8. Ozok HU, Sagnak L, Tuygun C, Oktay M, Karakoyunly N, Ersoy H, et al. Will the Modification of the Gleason Grading System Affect the Urology Practice? *Int J Surg Pathol.* 2010; 18: 248-54. doi: <https://doi.org/10.1177/1066896909346272>
 9. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S. Gleason Score Correlation Between Biopsy and Prostatectomy Specimens and Prediction of High-grade Gleason Patterns: Significance of Central Pathologic Review. *Urology.* 2011; 77: 407-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.05.030>
 10. Aizer AA, Gu X, Chen MH, Choueiri TK, Martin NE, Efsthathiou JA et al. Cost Implications and Complications of Overtreatment of Low-Risk Prostate Cancer in the United States. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13: 61-8. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0009>
 11. American Cancer Society. Cirugía para el cáncer de próstata.
 12. Ozkan TA, Eruyar AT, Cebeci OO, Memik O, Ozkan L, Kuskonmaz I. Interobserver variability in Gleason histological grading of prostate cancer. *Scand J Urol.* 2016; 50: 420-424. doi: <https://doi.org/10.1080/21681805.2016.1206619>
 13. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma among general pathologists. *Indian J Cancer.* 2011; 48: 488-95. doi: <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.21135>
 14. Mckenney JK, Simko J, Bonham M, True LD, Troyer D, Hawley S, et al. The Potential Impact of Reproducibility of Gleason

Grading in Men With Early Stage Prostate Cancer Managed by Active Surveillance: A Multi-Institutional Study. *J Urol*. 2011; 186: 465-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.115>

15. Fanning DM, Kay E, Fan Y, Fitzpatrick JM, Watson RW. Prostate cancer grading: the effect of stratification of needle biopsy Gleason Score 4 + 3 as high or intermediate grade. *BJU Int*. 2010; 105: 631-5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08810.x>

16. Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, Trock BJ, Epstein JI, Cheung C, et al. The impact of downgrading from biopsy Gleason 7 to prostatectomy Gleason 6 on biochemical recurrence and prostate cancer-specific mortality. *J Urol*. 2017; 197: 1060-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.11.079>

17. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016; 11: 1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-016-0478-2>

18. Valdez AL, So J. Interobserver Variability of Gleason Score and Completeness of Histopathology Report in Prostatic Adenocarcinoma in Prostate Needle Biopsy Specimens among General Pathologists in a Multi-Institutional Setting. *PJP*. 2018; 3: 13-18.

19. Sparks R, Madabhushi A. Statistical shape model for manifold regularization: Gleason grading of prostate histology. *Computer Vision and Image Understanding*. 2013; 117: 1138-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cviu.2012.11.011>

20. Matoso A, Epstein JI. Grading of Prostate Cancer: Past, Present, and Future. *Curr Urol Rep*. 2016. 17: 24-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s11934-016-0576-4>

21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 244-252. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>

22. Egevad L, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Comp erat E, Evans AJ et al. Interactive digital slides with heat maps: a novel method to improve the reproducibility of Gleason grading. *Virchows Arch*. 2011; 459: 172-82. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-011-1106-x>

23. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *Eur Urol*. 2012; 61: 1019-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.050>

24. Altok M, Troncoso P, Achim MF, Matin SF, Gonzalez GN, Davis JW. Prostate cancer upgrading or downgrading of biopsy Gleason scores at radical prostatectomy: prediction of "regression to the mean" using routine clinical features

with correlating biochemical relapse rates. Asian J Androl. 2019. 21: 1-7.
doi:
https://doi.org/10.4103/aja.aja_29_19

Tabla 1. Reproducibilidad en la asignación de “scores” de Gleason (sG) en relación con un “Gold Standard”

Casos	SG (GS)	Score de Gleason						n	k
		≤5	6	7	8	9	10		
1	6 (3+3)	1 (2,6%)	*27 (69,2%)	10 (25,6%)	1 (2,6%)	0	0	39	0,032
2	7 (3+4)	3 (7,7%)	9 (23,1%)	*14 (35,9%)	10 (25,6%)	3 (7,7%)	0	39	
3	7 (4+3)	0	7 (17,9%)	*10 (25,6%)	21 (53,8%)	1 (2,6%)	0	39	
4	8 (3+5)	0	1 (2,6%)	17 (43,6%)	*9 (23,1%)	11 (28,2%)	1 (2,6%)	39	
5	8 (4+4)	4 (5,2%)	3 (7,7%)	4 (10,3%)	*30 (76,9%)	0	0	39	
6	8 (5+3)	5 (12,8%)	14 (35,9%)	10 (25,6%)	*6 (15,4%)	4 (10,3%)	0	39	
7	9 (4+5)	0	0	16 (41%)	11 (28,2%)	*12 (30,8%)	0	39	
8	9 (4+5)	0	2 (5,1%)	13 (33,3%)	8 (20,5%)	*16 (41,0%)	0	39	
9	9 (5+4)	0	4 (10,3%)	9 (23,1%)	10 (25,6%)	*9 (23,1%)	7 (17,9%)	39	
10	10 (5+5)	0	0	0	7 (27,9%)	8 (20,5%)	*24 (61,5%)	39	

SG(GS)= “Score” de Gleason del “Gold Standard”

n= Muestra estudiada

k=Coeficiente kappa de Cohen

*Acuerdo perfecto entre el sG asignado y el presente en la biopsia

Tabla 2. Reproducibilidad Grupos Pronósticos en relación con un “Gold Standard”

Casos GP (GS)	Grupo Pronóstico					N	k
	1	2	3	4	5		
1	*24 (64,9%)	7 (18,9%)	5 (13,5%)	1 (2,7%)	0	37	
2	11 (30,6%)	*5 (13,9%)	8 (22,2%)	7 (19,4%)	5 (13,9%)	36	
3	7 (18,9%)	1 (2,7%)	*7 (18,9%)	20 (54,1%)	2 (5,4%)	37	0,031
4	20 (18,7%)	14 (13,1%)	16 (15,0%)	*39 (36,4%)	18 (16,8%)	107	
5	4 (2,9%)	15 (10,4%)	24 (16,7%)	31 (21,5%)	*70 (48,6%)	144	

GP(GS)= Grupo pronóstico del “Gold Standard”

N= Número de visualizaciones

k=Coefficiente kappa de Cohen

*Acuerdo perfecto el grupo pronóstico asignada y el presente en la biopsia

Tabla 3. Comparación del grado de desviación durante la primera y segunda recolección de datos.

GP (GS)	Número de visualizaciones																N
	Primera Recolección								Segunda Recolección								
	≤ -4	-3	-2	-1	Acuerdo Perfecto	+1	+2	+3	≤ -4	-3	-2	-1	Acuerdo Perfecto	+1	+2	+3	
1					23 (69,7%)	5 (15,2%)	5 (15,2%)						15 (45,5%)	6 (18,2%)	5 (15,2%)	7 (21,2%)	33
2				11 (33,3%)	5 (15,2%)	6 (18,2%)	7 (21,2%)	4 (12,1%)				7 (21,2%)	9 (27,3%)	5 (15,2%)	10 (30,3%)	2 (6,1%)	33
3			6 (18,2%)	1 (3,0%)	7 (21,2%)	18 (54,5%)	1 (3,0%)				1 (3,0%)	1 (3,0%)	11 (33,3%)	20 (60,6%)			33
4	1 (1,0%)	20 (20,2%)	13 (13,1%)	16 (16,2%)	33 (33,3%)	16 (16,2%)			1 (1,0%)	13 (13,1%)	16 (16,2%)	18 (18,2%)	42 (42,4%)	9 (9,1%)			99
5	4 (3,0%)	13 (9,8%)	24 (18,2%)	25 (18,9%)	66 (50,0%)				5 (3,8%)	6 (4,5%)	20 (15,2%)	28 (21,2%)	73 (55,3%)				132
N	5	33	43	53	*134	45	13	4	6	19	37	54	*150	40	15	9	330
%	1,5%	10,0%	13,0%	16,1%	*40,6%	13,6%	3,9%	1,2%	1,8%	5,8%	11,2%	16,3%	*45,5%	12,1%	4,5%	2,7%	100%

GP (GS)= Grupo pronóstico del "Gold Standard"

N= Número de visualizaciones

*Acuerdo perfecto entre el GP asignado y el presente en la biopsia

Artículo de Revisión Defensinas

Zorrilla Jáquez C¹, Cárdenas L¹, Gutiérrez A¹, Bisonó García B²

¹Asistente de Profesor, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto: cam51296@gmail.com

²Médico Residente, St Barnabas Health System, Nueva York, Estados Unidos.

RESUMEN

La inmunidad innata consta de distintos péptidos antimicrobianos, forjando como moléculas efectoras en la lisis directa de microorganismos. Sin embargo, poseen propiedades quimiotácticas modulando así el sistema inmune. Se clasifican según la conformación estructural y ubicación de sus puentes disulfuro. Dentro de estos tipos se destacan las defensinas, péptidos catiónicos ricos en cisteína producidos por células del sistema inmune y células epiteliales. Estas pueden ser inducidas por citocinas proinflamatorias o moléculas propias del patógeno. Desde su descubrimiento, las defensinas han sido el blanco de científicos tratando de entender su función en el organismo. Para explicar parte de su rol, este artículo de revisión se centra en un primer momento, en el contraste entre los tipos de defensinas, incluyendo sus características. Luego, en la explicación de los mecanismos de acción involucrados y sus múltiples efectos a nivel orgánico, donde se destaca su importancia en la modulación del complemento. Asimismo, se abarcan dos enfermedades relacionadas: enfermedad de Crohn y esquizofrenia. Por último, se enfoca en la función terapéutica relacionada a las defensinas y cómo pueden ser una respuesta a la resistencia a los antimicrobianos.

ABSTRACT

Innate immunity consists of different antimicrobial peptides, forging as effector molecules in the direct lysis of microorganisms. However, they possess chemotactic properties, thus modulating the immune system. They are classified according to the structural conformation and location of their disulfide bridges. Among these types, defensins, cysteine-rich cationic peptides produced by cells of the immune system and epithelial cells. These can be induced by pro-inflammatory cytokines or molecules of the pathogen. Since their discovery, defensins have been the target of scientists trying to understand their function in the body. To explain part of its role, this review article focuses at first on the contrast between the types of defensins, including their characteristics. Then, in the explanation of the mechanisms of action involved and its multiple effects at the organic level, where its importance in complement modulation is highlighted. Likewise, two related diseases: Crohn's disease and schizophrenia, are covered. Finally, it focuses on the therapeutic role related to defensins and how they can be a response to antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN

Los organismos multicelulares poseen los llamados “péptidos antimicrobianos” como fin protector ante los agentes invasores. Este término se ha utilizado para definir aquellas moléculas peptídicas que se encargan de matar o inhibir a los microorganismos. Los péptidos antimicrobianos son polipéptidos de menos de 100 aminoácidos dedicados a la defensa intrínseca del huésped y en el humano las dos familias principales incluyen a las defensinas y las catelicidinas (1).

Las defensinas se distribuyen ampliamente y son responsables de la actividad antimicrobiana de los fagocitos, fluidos corporales y secreciones epiteliales. En esta revisión se estará abarcando de manera más profunda las defensinas, su estructura, sus funciones y cómo las realizan y visiones futuras sobre las mismas.

DEFENSINAS Y SU ESTRUCTURA

Las defensinas son una familia de los péptidos antimicrobianos de los organismos vertebrados. Estas pueden dividirse en tres subfamilias, α -, β -, y γ - defensinas. Tanto las defensinas α como β tienen una estructura similar con 3 hojas α con un pliegue distintivo de “defensinas” y un esqueleto de 6 cisteínas unidas por enlaces disulfuro (3). Sin embargo, las γ -defensinas tienden a

ser estructuralmente diferentes a las demás, debido a su naturaleza circular. Las α -defensinas maduras derivan de un proceso de splicing y ciclación de dos segmentos de 9 aminoácidos de unos péptidos precursores parecido a las β -defensinas (1).

Las defensinas en general se caracterizan por ser péptidos catiónicos ricos en arginina y cisteína, lo que facilita las interacciones electrostáticas que realiza con los componentes aniónicos de las membranas y paredes bacterianas. Las α - y β -defensinas tienen similitudes estructurales, no obstante, se diferencian primordialmente en la posición de los aminoácidos cisteína de los enlaces disulfuro. Las α -defensinas poseen estos entre los residuos Cys1-Cys6, Cys2-Cys4 y Cys3-Cys5. A diferencia de estas últimas, las β -defensinas poseen los enlaces disulfuro entre las Cys1-Cys5, Cys2-Cys4 y Cys3-Cys6 (4). Las γ -defensinas se enlazan de una manera diferente, al ser resultado de una unión de dos hemi- α -defensinas, de cada una de estas contribuyen tres residuos Cys (1).

Cada una de las características estructurales que poseen las defensinas van de alguna forma u otra a contribuir a su rol biológico. Cada subtipo tiene rasgos distintivos que destacan su función. La mayoría de α -defensinas posee la capacidad de

dimerizarse a través de la asociación de sus segundas hojas \odot . Esta se ve estabilizada por cadenas de puentes de hidrogeno e interacciones hidrofóbicas. Esta es una de las conformaciones que facilita la formación de poros en la membrana bacteriana. De igual manera, las \odot -defensinas poseen una peculiaridad estructural y es que poseen un segmento \odot -helicoidal en su segmento N-terminal. La orientación de esta \odot -hélice se ve estabilizada por la presencia de los puentes disulfuro. Además, poseen un “*bulto- \odot* ” formado por un motif *Gly-X-Cys* en la segunda hoja \odot . Este favorece la formación de la estructura y su plegamiento correcto (5).

DEFENSINAS HUMANAS

*-defensinas

Las \odot -defensinas fueron descubiertas en 1985 en los polimorfonucleares de los conejos y posteriormente en los humanos. También son llamadas “defensinas clásicas” ya que fueron las primeras en ser aisladas y conocidas. Sin embargo, más adelante se verá que las más filogenéticamente antiguas no son estas, sino las \odot . Los genes que codifican las \odot -defensinas se localizan en el cromosoma 8p22-23. Hay exactamente 5 genes que se encargan de esta codificación, desde DEFA1 a DEFA5 y se encargan de traducirse a las defensinas HNP1 a 4 y a las llamadas “enterodefensinas”

debido a su localización: HD5 y HD6 (4). Las defensinas HNP1-4 se encuentran por lo general en los neutrófilos, de ahí derivan sus siglas en inglés (*Human Neutrophil Peptide*). Sin embargo, esta no es la única célula con la capacidad de secretar estas defensinas. Se dice que el epitelio de la tráquea, glándulas submandibulares y lengua pueden por igual secretar estos péptidos.

Las enterodefensinas, otorgan su nombre a su origen más abundante, las criptas de Lieberkuhn del intestino delgado. La HD5 y HD6 son producidas por las células de Paneth del intestino en su mayoría. Además, pueden secretarse de la mucosa vaginal y oral.

Las \odot -defensinas son codificadas como prepropéptidos que se divide en tres partes: secuencia señal en el N-terminal (19 aminoácidos), propieza aniónica (45 aminoácidos) y la defensina catiónica madura en el C-terminal (30 aminoácidos). La importancia de dicha propieza radica en su naturaleza aniónica, de esta manera existe un balance entre la carga positiva de la defensina y la carga negativa de la secuencia y se da de manera correcta el plegamiento de la defensina. Asimismo, impide su interacción con las membranas internas (1). Las defensinas se sintetizan específicamente en los precursores de los neutrófilos en la médula ósea, estos son llamados

promielocitos. Los neutrófilos sanguíneos circulantes, poseen la capacidad de secretar los péptidos antimicrobianos de sus gránulos, sin embargo, ya no tienen la capacidad de sintetizarlos. Finalmente, este prepro péptido debe ser escindido hasta lograr la defensina madura que se lograra almacenar y posteriormente secretar en los gránulos azurófilos de los neutrófilos (1).

En las células de Paneth ocurre algo parecido, sin embargo, se dice que estas son sintetizadas de forma inactiva y almacenadas de la misma forma, para ser activadas posteriormente luego de su liberación al lumen intestinal. Quien se encarga de esta activación final de las defensinas es una enzima abundante en el tracto gastrointestinal, la tripsina (6).

La síntesis de defensinas puede ser de dos formas, constitutiva e inducida. La síntesis constitutiva es aquella que se está realizando de forma basal en las células especializadas en su secreción y es independiente de estimulación microbiana. Sin embargo, la síntesis inducida es la que surge a partir de estimulación de diversos factores tanto inflamatorios como estructurales pertenecientes al microbio, que pueden desencadenar su síntesis en células que de forma basal no acostumbran a sintetizar defensinas.

En el intestino se ha visto que pueden expresarse de forma constitutiva gracias a una estimulación continua del TCF4, un factor de transcripción dependiente de la señalización por WNT que se produce de manera independiente a los microbios (FIG.3) (7). Además, de manera inducida hay varios estímulos que pueden generar la síntesis, especialmente los componentes de la pared bacteriana. Alguno de los componentes que desencadenan la señalización por TLR y la posterior síntesis de defensinas son: LPS, ácido lipoteicoico, lípido A y péptido muramil (6). Otra señalización que puede dar lugar a síntesis intestinal de defensinas es la señalización por medio del receptor NOD2, muy importante a la hora de la fisiopatología de la enfermedad de Crohn (8). La liberación de citocinas proinflamatorias como el IFN γ tienen un papel estimulante en la síntesis y secreción de defensinas a nivel intestinal (6).

Luego de que se tiene la defensina sintetizada y almacenada en gránulos se debe de liberar hacia el exterior. Este proceso se ve influenciado por diversas proteínas que favorecen la exocitosis de las vesículas contenedoras del péptido. Proteínas reguladoras de la autofagia como la ATG16L1 y ATG5 se encargan de controlar la exocitosis y cuando se ven mutadas se afecta la barrera de péptidos antimicrobianos, por lo que

el riesgo de desarrollar una enfermedad inflamatoria intestinal es mucho mayor (7).

*-defensinas

Basado en las similitudes a nivel estructural, las defensinas tienen un parecido a las denominadas "*Big Defensins*" de los invertebrados. Estas poseían dos dominios, un C-terminal altamente catiónico con 6 residuos de cisteína unidos de manera idéntica a los presentes en las @-defensinas y un N-terminal que carecía de cisteínas y no era catiónico (9). Al evidenciar que las @-defensinas se encontraban en otros organismos antiguos como: peces, reptiles, aves y mamíferos, se hipotetizó que estas derivan del dominio C-terminal de las BD (9). Debido a esto se confirma que, aunque en vertebrados esta haya sido descubierta posteriormente a las @-defensinas, es filogenéticamente más antigua.

Al igual que las @-defensinas, los genes que codifican las @-defensinas se localizan en el cromosoma 8p22-23 (5). Las secuencias peptídicas que se han predicho para estas defensinas humanas sobrepasan las 40, sin embargo, solo se han aislado tres péptidos propiamente dichos (HBD 1, 2 y 3). Los genes que se encargan de codificar para los péptidos anteriormente mencionados son DEFB1, DEFB4 y DEFB103, respectivamente (5).

Las @-defensinas son mayormente sintetizadas en células epiteliales. Hay diversos epitelios que poseen esta capacidad, pero los más abundantes en @-defensinas son: el intestino delgado, la vagina, las glándulas mamarias, el epidídimo, entre otras ubicaciones (4). Los queratinocitos de la piel son una de las células que más @-defensinas sintetiza, siendo uno de los sitios más abundantes en las mismas la piel.

La estructura del precursor de las @-defensinas es mucho más simple que las @-defensinas. Poseen una secuencia señal, pueden o no poseer una propieza aniónica corta y finalmente la defensina madura en el extremo C-terminal. En los queratinocitos de la piel estas son sintetizadas y secretadas en cuerpos lamelares; cuerpos lipídicos que son liberados al espacio intersticial y favorecen a la impermeabilidad de la piel (1).

La expresión de @-defensinas puede ser constitutiva o inducida al igual que lo ocurrido con las @-defensinas. Sin embargo, aquí la mayoría tienden a ser inducidas exceptuando a la HBD-1. La HBD-1 fue la primera @-defensina en ser aislada de humanos en el plasma de personas con enfermedad renal crónica en estadio final que estaban en hemodiálisis. Esta es expresada de manera constitutiva por un sinnúmero de células epiteliales, siendo las más

abundantes las células pancreáticas y renales (2). La HBD-2 y la HBD-3 se aislaron de pacientes con psoriasis, enfermedad autoinmune donde se acelera el ciclo de vida de las células de la piel de la persona. Su expresión es inducida por microbios o citocinas proinflamatorias como: IL- α , IL-1 α , TNF- α , IFN α , entre otros. La inducción se da a través de la transcripción del NF- κ B por medio de la señalización de los TLR (10).

ACCIÓN DIRECTA

Bacterias

Las defensinas se conocen como agentes antimicrobianos según lo antes expresado, sin embargo, ¿cómo cumplen con esta función? Una de las propiedades más apreciables de estos péptidos es la cationicidad y anfipaticidad que presentan. Esto último les permite interactuar con los componentes cargados negativamente de las superficies microbianas y con los lípidos de membrana y, finalmente, causar una disrupción de la membrana por medio de la permeabilización de esta (11).

Para que ocurra la destrucción de la célula microbiana se deben dar tres pasos: atracción, adhesión e inserción y permeabilidad de la membrana (12). El proceso de atracción se lleva a cabo gracias a las cargas distintivas que poseen tanto las membranas como las defensinas. Las cargas negativas que

predominan en las células procariotas vienen dadas por una membrana con abundante fosfatidilglicerol y cardiolipina (13). Una vez se encuentran en cercanía las defensinas deben atravesar diversas capas de las bacterias para poder adherirse a la membrana. Aplicado a una bacteria gramnegativa, deben cruzar el glucocálix de polisacáridos. Mientras que, en caso de una grampositiva debe atravesar el glucocálix, los ácidos teicoicos y lipoteicoicos y finalmente alcanzar la membrana citoplasmática (11).

En cuanto la defensina se encuentra en contacto con la membrana de la bacteria hay varios modelos lipídicos que explican los mecanismos por el cual estas conllevan a la permeabilización de la membrana microbiana. El primer mecanismo propuesto es el “modelo de alfombra” (**Fig.1**). En este modelo, los péptidos se acumulan de forma paralela en la superficie de la bicapa lipídica. En altas concentraciones peptídicas esta conformación lleva a la disrupción de la membrana funcionando como un detergente y dando lugar a la formación de micelas (14). El siguiente modelo es el de “barril” (**Fig.1**), en esta conformación una vez se ha alcanzado el umbral de concentración de péptidos necesario para la destrucción de la membrana estos se agregan en la membrana formando un poro transmembranal

completamente rodeado por péptidos. La formación de este poro produce un desbalance iónico que finaliza con la muerte de la bacteria (14). Finalmente, el modelo “toroidal” (**Fig.1**), los péptidos adheridos se agregan e inducen un cambio conformacional en los lípidos para que estos se curven. De manera que, el poro que se forma queda con una mezcla lípido: péptido (12).

La síntesis de peptidoglicano en las bacterias grampositivas es crucial para el mantenimiento de la pared bacteriana. La trans-peptidación es un proceso complejo que requiere de varios pasos. Las defensinas funcionan inhibiendo un componente muy importante de este proceso: el lípido II. Esta molécula luego de ser formada en la membrana interna es trasladada a la membrana externa para ser agregada a la cadena en crecimiento de peptidoglicano por las proteínas de unión a penicilina (PBP). Las defensinas interactúan con el lípido II específicamente con su molécula de pirofosfato por medio de puentes de hidrogeno. De esta manera, secuestran a este precursor e impiden que las PBPs puedan incorporarlo a la pared en crecimiento (11).

Virus

Las defensinas además de poseer una gran actividad bactericida, de igual manera poseen mecanismos

antivirales que protege al huésped de una infección por estos agentes. La interacción con la bicapa lipídica de los virus con envuelta y la capacidad de adherirse a los glucolípidos y glucoproteínas gracias a su identidad de lectinas son algunos de los métodos utilizados por las defensinas para destruir a los virus (15).

Otra manera de impedir la unión del virus con la célula del huésped es mediante la agregación extracelular. Las defensinas tienen la capacidad de oligomerizarse, como se había mencionado anteriormente. Se dice que estas interacciones entre los péptidos se unen a viriones vecinos y fomentan su agregación. Además, la unión de las defensinas y posterior neutralización de la cápside de dichos viriones reduce las fuerzas de repulsión de cargas que no permitía la unión de los virus. Por esto, se facilita la agregación de otros virus. La agregación afecta la infectividad ya que causa que los virus se aglomeren en grupos y entren a menos células de lo habitual (15).

Una de las acciones más importantes que tiene la familia de las defensinas es sobre el VIH. Las defensinas mieloides (HNP1-3) son lectinas que pueden unirse al gp120 y CD4 y detener las interacciones de la envoltura con el virus y así detener la fusión de este (16). Asimismo, otro efecto causado por estas defensinas es la inhibición de la señalización de la

proteína cinasa C (PKC), la cual es necesaria para una infección exitosa (17). En contraste, las enterodefensinas (HD5 y 6) no inhiben la infección del VIH, sino que la potencian. La HD5 es una lectina que se une al gp120 del virus y potencia la unión a la membrana del organismo (17). Las α -defensinas manejan la infección del VIH de una manera distinta. Por medio de microscopía electrónica se ha visto que tanto la HBD2 como la HBD3 interactúan con el receptor CXCR4 y reducen su expresión (18). Además, las HBD2 tienen la capacidad de actuar sobre el receptor de quimiocinas CCR6 e inducir la expresión del factor de restricción del huésped APOBEC3G que tiene un potente efecto antiviral sobre el VIH (15). Más adelante se mencionará como las retrociclinas, modelos sintéticos humanizados de las α -defensinas ejercen su función en contra de este virus.

ACCIÓN INDIRECTA

Al igual que poseen una actividad directa sobre los agentes microbianos que ejercen una amenaza para el organismo, las defensinas tienen múltiples funciones adicionales relacionadas a la inmunidad del huésped.

Acción quimiotáctica

La idea de que las defensinas son solo moléculas catiónicas capaces de interactuar con membranas microbianas se vio reemplazada poco a poco. El trabajo de Yang et al (19) demostró que las α -defensinas eran capaz de quimioatraer selectivamente a las células T naive, de memoria y a las células dendríticas inmaduras.

El receptor propuesto para dicha actividad fue el CCR6, receptor de quimiocinas. El ligando correcto de este receptor es el CCL20/MIP3 α y se demostró algunas similitudes con la defensina HBD2. El motif Asp-Leu en la HBD2, es similar al motif Asp-Asp en el CCL20/MIP3 α , lo que provee una razón estructural de por qué se da la interacción de las defensinas con el receptor CCR6 (5). La señalización intracelular de este receptor una vez interactúa con las defensinas no se conoce del todo, sin embargo, mediante experimentaciones se observó que esta actividad podía ser inhibida por la toxina pertúsica, por lo que se concluye que los péptidos interactúan con receptores acoplados a proteína G α i.

De igual manera, se le otorgo rol quimiotáctico a las defensinas neutrofílicas humanas (HNP) como inductoras de la migración de linfocitos naive CD4+, pero no de memoria y células dendríticas inmaduras (20). El receptor

responsable de esta actividad no se conoce, pero al igual que con las α -defensinas, la migración se vio inhibida en presencia de toxina pertúsica, por lo que se asume que la quimioatracción se ve acoplada a un receptor $G\alpha_i$ (21). Además de la migración dependiente de CCR6 mediada por las HBDs, estas también promocionaban la migración de monocitos/macrófagos por medio del receptor CCR2 (22).

Quimiotaxis y desgranulación de mastocitos

Los mastocitos pueden ser encontrados en todos los tejidos del cuerpo. Una vez que se activan, estos liberan intermediarios inflamatorios como la histamina y PGD2 que van a ejercer una función determinada en la defensa del cuerpo. Se ha evidenciado que la defensina hBD-2 y las catelicidinas (LL-37) pueden inducir la liberación intracelular de Ca^{2+} , asimismo la entrada posterior desde el medio extracelular por canales. Este aumento masivo de Ca^{2+} dentro de la célula da lugar como destino final la desgranulación de los mastocitos (23).

Aparte de inducir desgranulación de estas células, las defensinas actúan en la migración de los mastocitos, es decir que actúan como agentes quimiotácticos de estos. Aunque el mecanismo por el cual estos péptidos estimulan a los mastocitos no está del todo elucidado, se asume que hay

proteínas G involucradas. Se demostró que la producción de PGD2, la liberación de histamina y la quimiotaxis fueron inhibidas por la toxina pertúsica y U-73122, un inhibidor de la PLC. De esta manera, se pudo deducir que la proteína G que estaba envuelta era la $G\alpha_i$. A partir de esto, se vio que la única isoforma de la PLC que era activada por la subunidad $\beta\gamma$ de la proteína $G\alpha_i/\beta\gamma$ es la PLC β (23). Por lo que el mecanismo propuesto para la función de las defensinas en los mastocitos viene dado por la estimulación de una proteína $G\alpha_i/\beta\gamma$ y su subunidad $\beta\gamma$ mediante la activación de una PLC β (FIG.2). Más tarde, se descubrió que el receptor acoplado a proteína G que estaba involucrado en esta señalización era el MRGX2 (Receptor del gen X2 relacionado a Mas), activado exclusivamente por las HBDs (24).

Cicatrización de tejidos

Las defensinas como se ha visto hasta el momento son péptidos muy versátiles que tienen diversas funciones y relaciones con el sistema inmune. Sin embargo, no solamente funcionan a nivel inmunitario, sino que tienen la capacidad de actuar a nivel tisular para favorecer la cicatrización de tejidos. En general estos péptidos pueden promover la quimiotaxis y el crecimiento de los fibroblastos para la reepitelización de

las heridas (25). Además, interactúan a nivel del receptor de crecimiento epidermal (EGFR) en los queratinocitos junto a las catelicidinas y activan la vía de señalización de las STAT1 y STAT3. Esta cascada de señalización induce finalmente a la proliferación y migración de queratinocitos a la región necesitada (FIG.3) (26).

Los HNP también juegan un papel en la cicatrización, especialmente promoviendo la expresión de ARNm de procolágeno y proteína en los fibroblastos de la dermis. Conllevando esto a una deposición de matriz extracelular que favorece el cierre de la herida (27).

Modulación del complemento

El sistema del complemento es un elemento importante de la inmunidad alternativa y la vía de las lectinas. La vía clásica se inicia cuando los anticuerpos se unen a antígenos en la superficie del microbio. Esto da lugar a la unión de la molécula C1, el primer componente del complemento a unirse a este complejo y se active la cascada. La vía alternativa se inicia por la unión espontánea del componente C3b en la superficie de las bacterias. Finalmente, la vía de las lectinas se da al unirse la MBL (lectina de unión a manosa) a los polisacáridos en la superficie del microbio y se activan las serina-

proteasas asociadas a esta colectina (28).

Las funciones de las defensinas en este sistema son diversas. Una de las más conocidas es la unión de las HNP al primer componente del sistema, "C1" y así da lugar a la inhibición de la activación del sistema del complemento y la actividad citolítica de las defensinas por igual (29). De forma alterna, las defensinas inmovilizadas, a diferencia de las anteriores que pertenecen a fase fluida, tienen la capacidad de activar al complemento. Las HNP1-3 se unen a la subunidad C1q y desencadenan la vía clásica del complemento (2). La razón por la cual estas defensinas actúan de manera diferente cuando interactúan con los componentes del complemento no se conoce aún.

Defensinas y desarrollo de tumores

Las defensinas son péptidos antimicrobianos que poseen un rol controversial en cuanto al desarrollo de tumores. En este acápite las protagonistas son las α -defensinas, quienes se encargan de la mayor función en cuanto a la génesis de tumores. En diversas experimentaciones sobre tejido maligno prostático se pudo observar que la expresión de HBD-1 se encontraba disminuida. Esto llevó a las diversas investigaciones que dieron lugar al conocimiento actual. Al inducir la expresión de estas

defensinas en el tejido maligno, notaron que las células cancerígenas morían, por lo que se dedujo que las HBD-1 eran moléculas antitumorales y que una expresión disminuida de las mismas indicaba un peor pronóstico de cáncer prostático (30).

No obstante, las demás integrantes de la familia de las α -defensinas no actúan de forma equivalente. Las HBD-2 pueden reclutar precursores de células dendríticas CD11c⁺ por medio del receptor CCR6 a las áreas de crecimiento tumoral, donde el VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular- A) las transforma en células parecidas a las endoteliales que dan lugar a la vasculogénesis y por ende promueven el crecimiento del tumor (31). De la misma forma, la HBD-3 están asociadas con la acumulación de macrófagos CD68⁺, conocidos como macrófagos asociados a tumor (TAMs), a los cuales inducen por medio del receptor CCR2. A su vez estos macrófagos con baja capacidad de presentación antigénica se encargan de secretar citocinas pro-tumorales como la IL-6 y el TNF- α cuando se activan (31).

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LAS DEFENSINAS

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una de las enfermedades inflamatorias

intestinales (IBDs) más común que puede afectar el tracto gastrointestinal. El sistema gastrointestinal está compuesto por una microbiota que establece una relación simbiótica con el organismo. Sin embargo, para que todo funcione de manera homeostática, se tiene que dar un balance entre esta microbiota y los péptidos antimicrobianos que protegen el epitelio gastrointestinal. Como se había mencionado con anterioridad, las defensinas pueden ser inducidas en el epitelio intestinal a través de señalizaciones de diversos receptores como son los TLRs y los NOD2. En la enfermedad de Crohn, dependiendo de la región del tracto GI que se inflame se verá afectada la síntesis de una u otras defensinas (32).

La enfermedad de Crohn localizada en el íleo se asocia a una disminución de las enterodefensinas HD5 y HD6 (32). Esta deficiencia se ha asociado a una mutación en el receptor NOD2 expresado en el epitelio intestinal. Se da una mutación de pérdida de función en el gen CARD15 que codifica el receptor y por ende se reduce la actividad antimicrobiana de la mucosa (33). Otro mecanismo envuelto en los niveles disminuidos de enterodefensinas en la enfermedad de Crohn ileal es la deficiencia en la señalización por Wnt (**FIG.4**). En la señalización original, el ligando Wnt interactúa con su receptor *frizzled*, esto finalmente conlleva a una

estabilización de la β -catenina y su translocación al núcleo. La β -catenina a nivel génico se une al factor de transcripción TCF4 y fomenta la transcripción de genes de defensinas antibacterianas 5 y 6. Una afectación a cualquier nivel de esta vía, puede causar una afección a nivel intestinal. Las afecciones más observadas en pacientes con enfermedad de Crohn son: mutación en el co-receptor LRP6, disminución del factor de transcripción TCF4 y una acumulación inusual de la β -catenina intracelularmente (34).

En la enfermedad de Crohn a nivel colónico ya no son las enterodefensinas las que se ven afectadas, sino que hay diferencias en la expresión de las β -defensinas (32). A nivel intestinal las HBD-1 se expresan de manera constitutiva, sin embargo, las HBD-2 son inducidas por moléculas proinflamatorias y señales bacterianas. La enfermedad de Crohn en el colon se asocia con un aumento en la expresión de HBD-2 y una disminución de la HBD-1. Este desbalance se debe a un aumento en la inflamación de este sistema y una disminución en la señalización encargada de la generación de las defensinas HBD-1 en el intestino. Se ha visto que el receptor nuclear activado proliferador de peroxisoma (PPAR γ) se encarga de inducir la síntesis de HBD-1 en el intestino (32). Por lo que, una señalización anormal

de este receptor afectara la síntesis de estas defensinas y una disminución en la protección del sistema gastrointestinal.

Defensinas: biomarcadores de la esquizofrenia

Las defensinas se ven involucradas en un sinnúmero de enfermedades relacionadas al sistema inmune. Sin embargo, no solo enfermedades inmunitarias presentan un desbalance en la concentración de citocinas, un ejemplo de esto es la esquizofrenia. Se ha visto en las búsquedas proteómicas realizadas a pacientes con esquizofrenia que la concentración de β -defensinas esta elevada (35). Hay varias hipótesis del porqué de este fenómeno; una de ellas es la etiología infecciosa de la esquizofrenia. Por ende, puede conllevar a alteraciones del sistema inmune, mas, esto se sigue debatiendo.

Otra hipótesis presentada es que las concentraciones elevadas de estas defensinas pueden estar compensando una deficiencia del sistema inmune adaptativo en la esquizofrenia, dando lugar a una sobreexpresión del sistema inmune innato. A pesar de todas las investigaciones y postulados todavía no se conoce con exactitud por que se encuentra afectada la concentración de las defensinas, sin embargo, forman parte de los biomarcadores

más utilizados para inspeccionar la susceptibilidad a la enfermedad (35).

FUNCIÓN TERAPÉUTICA

Hoy en día la resistencia bacteriana es uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial. Los patógenos ya no están respondiendo a los tratamientos convencionales, por lo que se ha sugerido desarrollar péptidos antimicrobianos naturales o sintéticos que puedan combatir esta resistencia (36). Debido a la función de estos péptidos a nivel de la membrana bacteriana, la destrucción total que causan los hace agentes antibióticos potenciales con un mecanismo diferente antimicrobiano, dependiente mayormente de su mecanismo físico. Por lo que, se trata de agentes terapéuticos con una menor tendencia a desarrollar resistencia bacteriana que los tratamientos convencionales (37).

Otra aplicación terapéutica de las defensinas viene dada por las retrociclinas, una clase de α -defensina sintetizadas a partir de los pseudogenes encontrados en humanos. Las retrociclinas naturales no se han detectado en las células humanas, sin embargo, el ARNm si está presente en diversas regiones. Los péptidos no son detectables debido a una terminación prematura del codón que está presente en la

secuencia señal, lo que previene la traducción (38).

El mecanismo de acción de las retrociclinas es predominante en el VIH. Estas se unen con alta afinidad a las glicoproteínas gp120 y gp41 del VIH-1 y a la glicoproteína CD4 del huésped. Esta unión se debe en parte a las propiedades tipo lectina que poseen estas (39). En el proceso de entrada del virus el trímero de gp120 se une al trímero de los receptores CD4 del huésped, causando un cambio conformacional del gp120, que fomenta su asociación al correceptor asociado dependiendo del tropismo que posea el virus (CXCR4 o CCR5) (38). Luego de la unión de estas moléculas, el dominio de gp41 cambia de conformación formando así, un bucle de 6 hélices necesario para la fusión de la membrana del virus con la del huésped (17). En este proceso intervienen las retrociclinas, uniéndose al gp41 y bloqueando la formación de este bucle.

Las investigaciones recientes se han enfocado en el uso de péptidos relacionados a retrociclinas para desarrollar antivirales y bloquear la transmisión del VIH-1. Los análogos utilizados han demostrado tener una actividad mayor que la retrociclina original. De esta manera, el RC101 un análogo de la RC1, se ha probado para su uso tópico en genitales y ha dado muy buenos resultados (16). Los microbicidas tópicos tienen potencial

para tener éxito; disminuyendo el número de infecciones nuevas y reduciendo las muertes resultantes del SIDA anualmente.

CONCLUSIONES

Las defensinas han mostrado tener múltiples funciones, no solamente relacionadas a la inmunidad innata sino en la conexión de esta con la inmunidad adaptativa y otras funciones alternas que las hacen primordiales en el sistema del huésped para la permanencia de la homeostasis. Gracias a su función antimicrobiana tan extensa, hoy en día se están realizando nuevas experimentaciones para desarrollar una nueva clase de antimicrobianos a partir de las mismas.

De esta manera, se verán sustituidos en un futuro los antimicrobianos convencionales y se dará paso a una nueva generación de peptidomiméticos con mayor efectividad y disminución de la tendencia a la resistencia microbiana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3(9):710-720.
2. Lehrer R. Primate defensins. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2(9):727-738.
3. Ganz, T. Defensins and Other Antimicrobial Peptides: A Historical Perspective and an Update. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2005; 8(3): 209- 217.
4. Jarczak, J., Kościuczuk, E., Lisowski, P., Strzałkowska, N., Józwick, A., Horbańczuk, J., Krzyżewski, J., Zwierzchowski, L. and Bagnicka, E. Defensins: Natural component of human innate immunity. *Human Immunology*, 2013; 74(9):1069-1079.
5. Taylor K, Barran P, Dorin J. Structure-activity relationships in β -defensin peptides. *Biopolymers*. 2007;90(1):1-7.
6. Sankaran-Walters S, Hart R, Dills C. Guardians of the Gut: Enteric Defensins. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8.
7. Mukherjee S, Hooper L. Antimicrobial Defense of the Intestine. *Immunity*. 2015;42(1):28-39.
8. Gallo R, Hooper L. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(7):503- 516.
9. Lehrer R, Lu W. α -Defensins in human innate immunity. *Immunological Reviews*. 2011;245(1):84-112.
10. Pazgier M, Hoover D, Yang D, Lu W, Lubkowski J. Human β -defensins. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63(11):1294-1313.

11. Wilmes M, Cammue B, Sahl H, Thevissen K. Antibiotic activities of host defense peptides: more to it than lipid bilayer perturbation. *Natural Product Reports*. 2011;28(8):1350.
12. Brogden K. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria?. *Nature Reviews Microbiology*. 2005;3(3):238-250.
13. Sanderson J. Peptide-Lipid Interactions: Insights and Perspectives. *ChemInform*. 2005;36(21).
14. Silva P, Goncalves S, Santos N. Defensins: antifungal lessons from eukaryotes. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5.
15. Wilson S, Wiens M, Smith J. Antiviral Mechanisms of Human Defensins. *Journal of Molecular Biology*. 2013;425(24):4965-4980.
16. Pace B, Lackner A, Porter E, Pahar B. The Role of Defensins in HIV Pathogenesis. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:1-12.
17. Holly M, Diaz K, Smith J. Defensins in Viral Infection and Pathogenesis. *Annual Review of Virology*. 2017;4(1):369-391.
18. Klotman M, Chang T. Defensins in innate antiviral immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(6):447-456.
19. Yang, D., Chertov, O., Bykovskaia, S. N., Chen, Q., Buffo, M. J., Shogan, J. Anderson, M., Schroder, J. M., Wang, J. M., Howard,
20. O. M. Z., Oppenheim, J. J. (1999) β -Defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 286, 525–528
21. Yang, D., Chen, Q., Chertov, O. and Oppenheim, J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 2000; 68: 9-14.
22. Oppenheim, J., Biragyn, A., Kwak, L. and Yang, D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003; 62(92): 17ii-21.
23. Suarez-Carmona M, Hubert P, Delvenne P, Herfs M. Defensins: "Simple" antimicrobial peptides or broad-spectrum molecules?. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015;26(3):361-370.
24. Niyonsaba, F., Hirata, M., Ogawa, H. and Nagoka, I. Epithelial Cell-Derived Antibacterial Peptides Human β -Defensins and Cathelicidin: Multifunctional Activities on Mast Cells. *Bentham Science Publishers Ltd*, 2003; 2: 224-231
25. Wu H, Zeng M, Cho E, Jiang W, Sha O. The Origin, Expression, Function and Future Research Focus of a G

- Protein-coupled Receptor, Mas-related Gene X2 (MrgX2). *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. 2015;50(1-2):11-17.
26. Finlay B, Hancock R. Can innate immunity be enhanced to treat microbial infections?. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2(6):497-504.
 27. Schaubert J, Gallo R. Expanding the Roles of Antimicrobial Peptides in Skin: Alarming and Arming Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(3):510-512.
 28. Steinstraesser L, Koehler T. Host Defense Peptides in Wound Healing. *Molecular Medicine*. 2008;14(7-8):528-537.
 29. Chen M, Jayne D, Zhao M. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(6):359-367.
 30. Bhat S, Milner S. Antimicrobial Peptides in Burns and Wounds. *Current Protein & Peptide Science*. 2007;8(5):506-520.
 31. Al-Rayahi I, Sanyi R. The Overlapping Roles of Antimicrobial Peptides and Complement in Recruitment and Activation of Tumor-Associated Inflammatory Cells. *Frontiers in Immunology*. 2015;6.
 32. Weinberg A, Jin G, Sieg S, McCormick T. The Yin and Yang of Human Beta-Defensins in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2012;3(294):1-9.
 33. Coretti L, Natale A, Cuomo M, Florio E, Keller S, Lembo F et al. The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:1-8.
 34. Philpott D, Sorbara M, Robertson S, Croitoru K, Girardin S. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2013;14(1):9-23.
 35. Armbruster, N., Stange, E. and Wehkamp,
 36. In the Wnt of Paneth Cells: Immune-Epithelial Crosstalk in Small Intestinal Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*, 2017; 8.
 37. Craddock R, Huang J, Jackson E, Harris N, Torrey E, Herberth M et al. Increased α -Defensins as a Blood Marker for Schizophrenia Susceptibility. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2008;7(7):1204-1213.
 38. Chen H, Xu Z, Peng L, Fang X, Yin X, Xu N et al. Recent advances in the research and development of human defensins. *Peptides*. 2006;27(4):931-940.
 39. Mendez-Samperio P. Peptidomimetics as a new generation

- of antimicrobial agents: current progress. *Infection and Drug Resistance*. 2014;;229.
40. Penberthy W, Chari S, Cole A, Cole A. Retrocyclins and their activity against HIV-
41. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2011;68(13):2231-2242.
42. Wang W, Cole A, Hong T, Waring A, Lehrer R. Retrocyclin, an Antiretroviral -Defensin, Is a Lectin. *The Journal of Immunology*. 2003;170(9):4708-4716.

FIGURAS

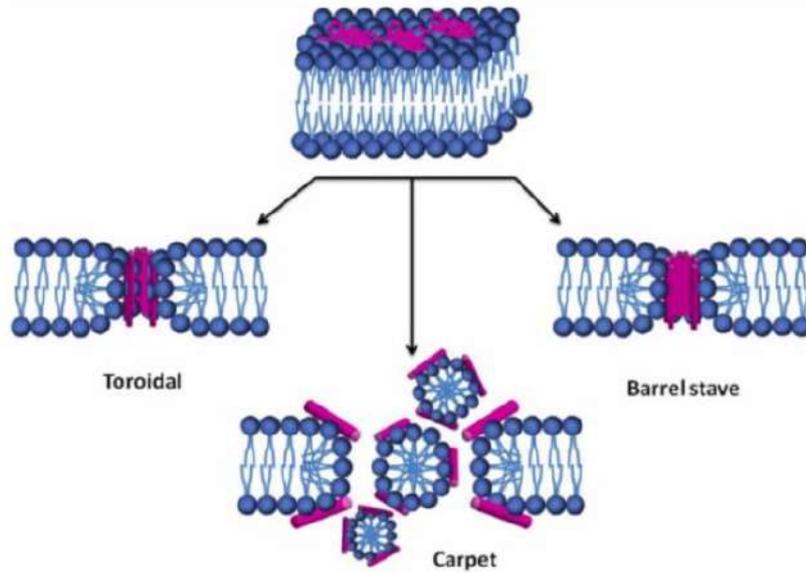


Figura 1 | Modelos de permeabilización de membrana. Modelo toroidal, barril y alfombra.
 Silva P, Gonçalves S, Santos N. Defensins: antifungal lessons from eukaryotes. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5.

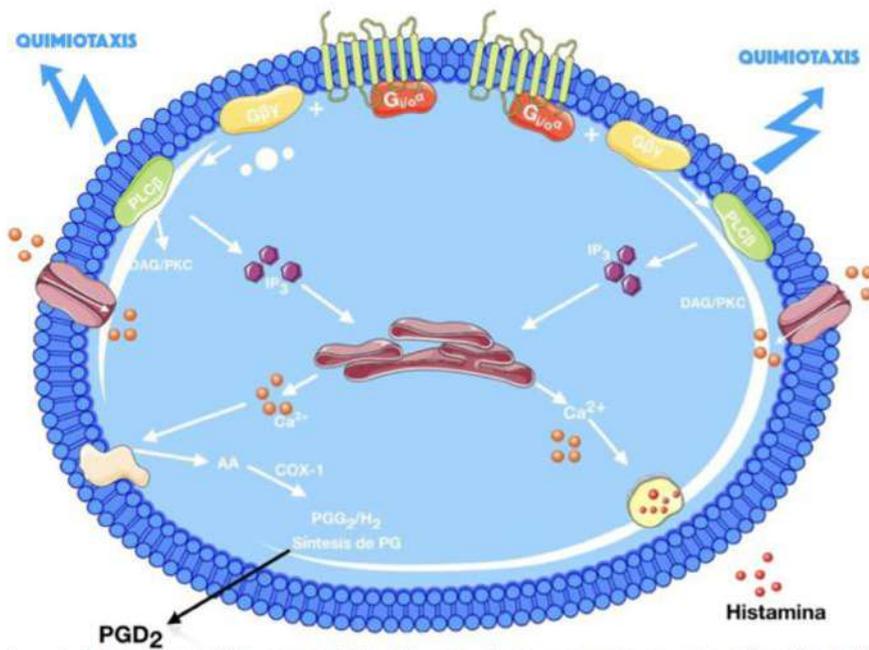


Figura 2 | Representación esquemática del mecanismo propuesto para la activación de los mastocitos por medio de HBD-2.

Adaptado de: Niyonsaba, F., Hirata, M., Ogawa, H. and Nagoka, I. Epithelial Cell-Derived Antibacterial Peptides Human β -Defensins and Cathelicidin: Multifunctional Activities on Mast Cells. *Bentham Science Publishers Ltd*, 2003; 2: 224-231

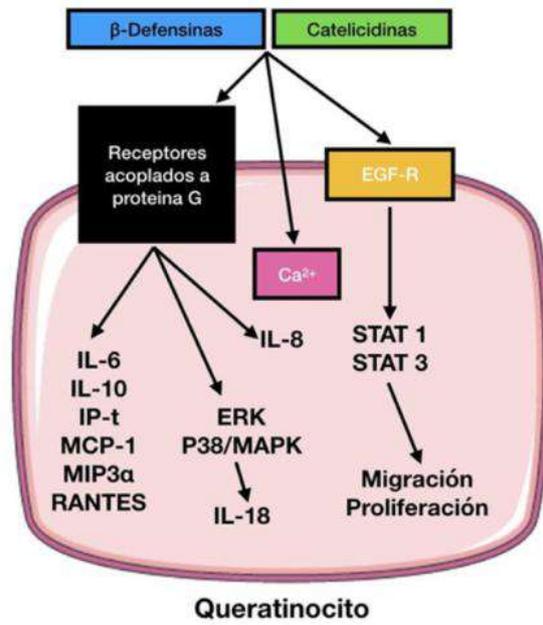


Figura 3 | Modelo esquemático del mecanismo propuesto para la cicatrización de los tejidos por las β -defensinas en los queratinocitos.
 Adaptado de: Schaubert J, Gallo R. Expanding the Roles of Antimicrobial Peptides in Skin: Alarming and Arming Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(3):510-512.

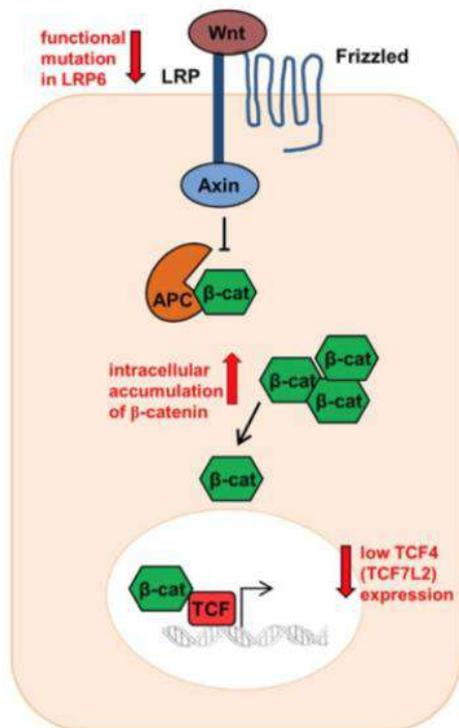


Figura 4 | Señalización por medio de Wnt y disrupciones en la enfermedad de Crohn.
 Armbruster, N., Stange, E. and Wehkamp, J. In the Wnt of Paneth Cells: Immune-Epithelial Crosstalk in Small Intestinal Crohn's Disease. *Frontiers in Immunology*, 2017; 8.

Artículo de Revisión

KLOTHO: un acercamiento molecular

Fernández O¹, López Fañas R¹, Ferreira E², Persia O³

¹Docente, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto:

o.fernandez@ce.pucmm.edu.do

²Asistente de Profesor, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.

³Médico Residente, BronxCare Hospital Center, Nueva York, Estados Unidos.

RESUMEN

Klotho es una proteína vinculada al envejecimiento. Es un correceptor de receptores de FGF endocrinos, tiene actividad enzimática y hormonal. El Gen KL, ubicado en el cromosoma 13q12 en el humano, transcribe 3 isoformas, α , β , γ y una proteína relacionada Klotho. Dentro de las múltiples funciones que son atribuidas a Klotho resaltan su papel en la regulación del estrés oxidativo, por inhibición de la vía de señalización insulina/IGF-1 y la interacción con el complejo de señalización ASK-1; aumento de la capacidad cognitiva por el aumento en la expresión de la subunidad GluN2B del receptor NMDA o NMDAr (de N-metil-D-aspartato). Klotho también regula la función cardiovascular al inducir la liberación de óxido nítrico y regular la presión; tiene un efecto antiinflamatorio por la regulación del RIG-I (gen inducible por ácido retinoico 1) e interviene en la regulación del calcio y fosfato a nivel de los túbulos renales.

Palabras claves: Vitamina D, Hormona Paratiroidea, Calcio, Fosfato, Estrés oxidativo, Insuficiencia renal crónica.

ABSTRACT

Klotho is a protein linked to aging. It is a co-receptor of endocrine FGF receptors, it has enzymatic and hormonal activity. The KL gene, located on chromosome 13q12 in humans, transcribes 3 isoforms, α , β , γ and a related Klotho protein. Among the functions that are attributed to Klotho, are highlighted: its role in the regulation of oxidative stress, by inhibition of insulin / IGF-1 signaling pathway and interaction with the ASK-1 signaling complex; Klotho increases the cognitive capacity by the increase in the expression of the GluN2B subunit of the NMDA receptor or NMDAr (of N-methyl-D-aspartate). Klotho also regulates cardiovascular function by inducing the release of nitric oxide and regulating pressure; it has an anti-inflammatory effect due to the regulation of RIG-I (gene inducible by retinoic acid 1) and is involved in the regulation of calcium and phosphate at the level of the renal tubules.

Keywords: Vitamin D, Parathyroid hormone, Calcium, Phosphate, Oxidative Stress, Chronic kidney disease.

ABREVIATURAS

ADAM10/17 (proteína que contiene el dominio de desintegrina y metaloproteinasa 10/17), Ap-2 (proteína de activación 2, por sus siglas en inglés), ASK1 (Quinasa reguladora de señal de Apoptosis1), BACE (β -secretasa 1, conocida anteriormente como Memapsina 2, por sus siglas en inglés), FGF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos), Lyf-1 (Factor de transcripción de linfocitos 1, por sus siglas en inglés), MnSOD /SOD2 (catalasa y manganeso superóxido dismutasa mitocondrial, por sus siglas en inglés), NO (Óxido nítrico, por sus siglas en inglés), PTH (Hormona paratiroidea, por sus siglas en inglés), RIG-I (gen inducible por ácido retinoico 1).

1. INTRODUCCIÓN

En la mitología griega, el nombre Klotho hace referencia a uno de los tres Moirai (o destinos); tres hijas de Zeus que tenían el papel de determinar el tiempo de vida de los mortales¹. En 1997, Makoto Kuro-o y sus colegas, tras manipular genéticamente un ratón, que sobreexpresaba el intercambiador de protón-sodio tipo I, descubrieron algo sumamente interesante: los ratones experimentaron un proceso de envejecimiento acelerado. Estos presentaron síntomas como: calcificación de tejidos blandos, arteriosclerosis, atrofia de la piel, displasia gonadal, infertilidad, hipoglucemia, hiperfosfatemia grave, osteoporosis, hipertensión, entre otros. Posterior a esto se identificó el gen KL que codifica la proteína que se encontraba deficiente en dichos ratones y se nombró Klotho (en honor

a la hija de Zeus), porque su expresión tiene efecto antienvjecimiento, aumentando hasta 20-30% la expectativa de vida².

Klotho se encuentra en el ser humano como una proteína transmembrana tipo I, como dos formas solubles activas o una proteína de forma secretada; tiene un dominio con actividad enzimática de las familia 1-glicosidasas, su forma transmembrana es correceptor de receptores de Factores de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) y actúa como una hormona, accionando sobre tejidos a través de diversos procesos^{3,4}. Dentro de las numerosas funciones de Klotho resaltan: efecto antioxidante, regulación de minerales como potasio, fósforo y potasio, función protectora cardiovascular, supresión tumoral, regulación de la vitamina D, aumento de la capacidad cognitiva y maduración de oligodendrocitos y acción antiinflamatoria^{2,6,7,8}.

2. KLOTHO: GEN, TIPOS Y ESTRUCTURAS

2.1 Gen KL

El locus del gen KL se encuentra en el cromosoma 13q12 en humanos; posee cinco (5) exones y cuatro (4) intrones en la región de codificación de KL en humanos, ratones y ratas, que transcriben 3036, 3042 y 3042 nucleótidos de ARNm respectivamente, como se observa en la Fig. I, que da como resultado la variante proteica alfa o también conocida como Klotho, por ser la primera en ser descubierta. Además, el gen codifica otras dos proteínas Klotho, la beta Klotho y la proteína

relacionada con Klotho (Klrp). También en el ratón y en los genes KL humanos, codifica una proteína Klotho secretada de forma corta, que se genera a partir de la traducción de ARNm generado por un corte y empalme de ARNm alternativo. Hay cinco exones y cuatro intrones en la región de codificación de KL en humanos, ratones y ratas, que transcriben 3036, 3042 y 3042 nucleótidos de ARNm, respectivamente^{7,8}.

El gen Klotho es regulado por varios factores que suprimen su transcripción. La angiotensina II (AngII) disminuye los niveles de expresión de Klotho en las células epiteliales tubulares renales, regulando negativamente la expresión de Sp1, que son factores de transcripción reguladores positivos clave en la región promotora del gen KL⁹. Por otro lado E-box, Lyf-1 (Factor de transcripción de linfocitos 1, por sus siglas en inglés) y Ap-2 (proteína de activación 2, por sus siglas en inglés), ubicados en la región inicial de 300 pares de bases, son factores de transcripción que inhiben la transcripción del gen KL. Según Xu Y et al.⁸ la región promotora KL es rica en guanina y citosina y es sensible a la metilación del ADN, por lo que el estado de metilación de la región promotora está relacionado con la expresión de Klotho y forma parte de su regulación.

El gen klotho se expresa de manera limitada, en tejidos y en algunos tipos de células; la expresión más alta se observa en los túbulos contorneados distales del riñón y el plexo coroideo

en el cerebro. La expresión de Klotho ha sido identificada en menor nivel dentro del Sistema Nervioso Central en las células cerebelosas de Purkinje, membranas de neuronas corticales y del hipocampo, en otras áreas límbicas, incluidos los núcleos amigdalares y talámico y en oligodendrocitos. A su vez, se encuentra en menor concentración en glándula pituitaria, paratiroides, páncreas, ovarios, testículos, placenta y corazón^{9, 10}.

2.2 Tipos y estructuras de Klotho

La proteína Klotho tiene 3 variantes o isoformas transmembrana, α -Klotho, β -Klotho y γ -Klotho, una proteína relacionada a Klotho citoplasmática o KLRP (cBGL1/GBA3), como se muestra en la Fig.2. La isoforma α -Klotho sufre un corte enzimático y origina 2 formas solubles; a su vez, por transcripción de ARN alternativo del exón 4 y 5, existe una variante secretada^{2,3}.

La isoforma α -Klotho de 130 KDa tiene 1012 aminoácidos; su configuración en su forma transmembrana, similar a las isoformas β -Klotho y γ -Klotho, posee un dominio intracelular de 11 aminoácidos, un dominio transmembrana de 21 aminoácidos y un dominio extracelular de 980 aminoácidos, que tiene dos repeticiones internas, KL1 y KL2. La proteína α -Klotho, como se ilustra en la Fig. 3, sufre un corte enzimático mediado por α y β secretasas, ADAM10/17 y BACE1, respectivamente^{2, 9, 12}. Este corte origina la forma soluble de Klotho; cuando se realiza un corte α se

obtiene la forma KL1-KL2 soluble. El corte β se realiza en la zona de unión compuesta por 4 aminoácidos básicos (Lys-Lys-Arg-Lys) y origina dos productos KL1 y KL2, siendo el KL1 el biológicamente activo. Estas formas solubles son liberadas a sangre, orina y fluido cerebrospinal^{13, 14}. En la tabla 1 se observan las características estructurales de las otras isoformas.

2.3 *Klotho como correceptor*

Los FGF endocrinos, conocidos como la familia FGF-19 (FGF19, 21 y 23) dependen de los correceptores de Klotho para la señalización porque, en comparación con los FGF paracrinos, estos ligandos tienen una afinidad de unión intrínsecamente baja tanto para el heparán sulfato como para el FGFR. Su baja afinidad por el heparán sulfato permite a estos FGF señalizar de forma endocrina, mientras que su baja afinidad por el FGFR protege contra la señalización no objetivo inespecífica^{15, 16}. De acuerdo con la superposición entre los sitios de unión de la familia FGF8 paracrinos y Klotho en FGFR, la asociación del correceptor Klotho con FGFR retarda la capacidad de estos receptores para responder a FGF8, lo que indica que la señalización FGF endocrina y paracrina se contrarrestan entre sí¹⁷.

Los correceptores de Klotho son proteínas se asocian constitutivamente con las isoformas de corte y empalme de FGFR1c-3 y FGFR4 para promover la unión y dimerización de complejos de FGF-FGFR endocrinos. Por ejemplo, FGF21y FGF19 activan principalmente el complejo FGFR1c,

4- β Klotho. Sin embargo FGF23, se une indistintamente a FGFR1c- α Klotho, FGFR3c- α Klotho y FGFR4- α Klotho^{16, 17}

3. PAPEL DE KLOTHO SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO

Ha quedado más que demostrado el hecho de que la proteína Klotho juega un papel vital en el mantenimiento del estado antioxidante del organismo, siendo uno de los factores determinantes que median su papel contra el envejecimiento. A continuación, se detalla cómo Klotho interviene en la regulación del estrés oxidativo.

3.1 *Inhibición de la vía de señalización de insulina / IGF-1*

Klotho eleva la resistencia contra el estrés oxidativo mediante la regulación de la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes celulares; siendo uno de los mecanismos descritos la inhibición de la vía de señalización de insulina / IGF-1. Klotho soluble o en su forma secretada tiene la habilidad de unirse al receptor de insulina /IGF-I, lo que conduce a una inhibición de la actividad de tirosina quinasa del receptor y una posterior inhibición de los sustratos del receptor de insulina (IRS), así como a la asociación de IRS con la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K^{18, 19}).

Sin embargo, debe determinarse si el efecto inhibitorio de la proteína Klotho depende de la inhibición directa de IRS, PI3K y PKB / Akt o depende total o parcialmente de su capacidad para inhibir el receptor de insulina / IGF-1. Al estar inhibida la vía, la Akt no

puede fosforilar a los factores de transcripción "Forkhead O" 1, 3A y 4 (los FOXO fosforilados se excluyen del núcleo y se inactivan)²⁰. Los genes diana regulados positivamente por FOXO incluyen enzimas antioxidantes, tales como catalasa y manganeso superóxido dismutasa mitocondrial (MnSOD o SOD2), que facilitan la eliminación de especies de oxígeno reactivo (ROS) y reducen el estrés oxidativo^{19, 20}.

3.2 Interacción Klotho- complejo de señalización ASK1

β-Klotho unida como correceptor a receptores FGF (1-4) median la señalización intracelular que activa la vía MEK1/2 activando al nivel del núcleo el complejo Nrf ½-ARE, que similar a los factores FOXO, inducen la expresión de moléculas reguladoras de estrés oxidativo como la Catalasa, la Superóxido dismutasa, Trx, Prx, Srx, entre otras; esto se muestra en la figura 4. Cabe mencionar que Blake et al.²¹ descubrieron esta función de Klotho bajo un medio hipóxico e hiperfosfórico.

Bajo un ambiente con gran nivel de estrés oxidativo, por ejemplo, tras una disrupción mitocondrial, los niveles de especies reactivas de oxígeno actúan sobre un complejo de señalización denominado Quinasa reguladora de señal de Apoptosis1 (ASK1), la cual está inhibida basalmente por el complejo Tiorredoxin/14-3-3ζ²³. La activación del complejo ASK1 hace que se fosfore la MEK1/2 y se impida la activación del Nrf ½-ARE, con esto disminuyendo considerablemente el

poder antioxidante. Klotho regula este proceso tras la fosforilación del residuo Ser-58 de la molécula reguladora-3-3ζ, provocando su monomerización. La monomerización de la 14-3-3ζ aumenta su interacción con ASK1 estabilizando el complejo e inhibiendo su acción. Esta actividad de Klotho facilita la localización nuclear de Nrf2, promoviendo la expresión de genes antioxidantes y promotores de la longevidad^{22, 23}.

4. KLOTHO Y EL AUMENTO DE LA CAPACIDAD COGNITIVA

Los receptores NMDA o NMDAr (de N-metil-D-aspartato) están involucrados en el proceso de consolidación de la memoria. Las corrientes de los receptores que poseen la subunidad GluN2B, en ciertas áreas del hipocampo (CA1-CA3), se relacionan con la potenciación a largo plazo, proceso en tras cual se fortalecen las interacciones sinápticas y se establecen conexiones neuronales específicas vinculadas con la consolidación de la memoria²⁴.

Klotho regula positivamente la expresión de la subunidad GluN2B, en las áreas CA1-CA3, por inhibición intracelular de la fosforilación de la subunidad, realizada por la quinasa dependiente de cinina 5. La subunidad GluN2B, que posee mayor tiempo de apertura, hace que se desencadene la potenciación a largo plazo, que inicia cuando el glutamato se une a NMDARs y el calcio entra en la célula iniciando una compleja cascada de vías de señalización intracelular. El Ca²⁺ activa las proteínas sensibles al calcio como la

proteína quinasa C y las proteína quinasas dependientes del calcio / calmodulina (CaMKII y CaMKIV)^{24, 25}. Estas quinasas y muchas otras moléculas estimulan diversas vías bioquímicas que finalmente alteran la fuerza de las sinapsis. La modulación de los receptores de glutamato, la síntesis de proteína *de novo* y los cambios en la morfología neuronal son tres mecanismos bien caracterizados que dan como resultado una conectividad sináptica mejorada y aumento de la capacidad cognitiva^{25, 26}.

Aunque el glutamato es el neurotransmisor excitador primario involucrado en la potenciación a largo plazo en el hipocampo, este proceso también está sujeto a la modulación por otros neurotransmisores y hormonas como serotonina, acetilcolina (ACh), dopamina, norepinefrina, cortisol y estrógenos²⁷. Las entradas moduladoras en el hipocampo influyen en el aprendizaje y la memoria al afectar a la LTP, y es posible que Klotho afecte la cognición al interactuar con estos moduladores. Por ejemplo, se ha visto que Klotho interacciona con la señalización JAK / STAT mediada por ACh y la aumenta^{28, 29}.

5. KLOTHO Y LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

Klotho juega un papel muy importante en la regulación de la función cardiovascular, interviniendo en procesos que afectan al tejido cardiaco y brindando un efecto protector. A continuación, se desarrollará el papel de Klotho en la

regulación de la presión sanguínea, producción de Óxido Nítrico (NO) y la fibrosis cardiaca.

5.1 Regulación de la presión sanguínea y producción de óxido nítrico

Los efectos biológicos de FGF-21 están mediados un receptor de FGF (1-4) y por la unión del correceptor β -Klotho a este último. En el espacio intracelular, la señalización está mediada por FRS2 (región interior 2 del receptor de FGF) de receptores de tirosina quinasa de membrana celular o el GrB2; las señalizaciones intracelulares activadas por FGF-21- β Klotho en los tejidos metabólicos, neuronales y cardíacos, culminan con la fosforilación de PI3K / Akt, ERK1 / 2 y la AMPK³⁰. La activación de estas señales intracelulares induce el aumento del óxido nítrico, este desempeñando un papel significativo en la regulación cardiovascular central y modulando el barorreflejo en el Núcleo del Tracto Solitario.

Las neuronas barorreceptoras (BRN) alojadas en ganglios nodosos son las neuronas aferentes primarias para la transducción de señal de la presión sanguínea. La neuroexcitabilidad de los BRN y la sensibilidad refleja barorreceptora (BRS) en base a los canales iónicos dependiente de voltaje Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 desempeñan papeles importantes en el control neurológico de la regulación de la presión sanguínea. De forma puntual HE et al.³⁰ demostraron que la ruta de la señal ERK puede activar el canal Nav1. 7, sensible a la tetrodotoxina (TTX), directamente por fosforilación del bucle 1 del canal.

5.2 Aumento del óxido nítrico (NO) por Klotho

El óxido nítrico (NO) juega un papel importante en la regulación del tono vascular. La vasodilatación dependiente del NO es proporcional a los niveles plasmáticos de Klotho. Además de aumentar los niveles de NO a expensas de la interacción con FGF-21, como se especificó anteriormente, la isoforma α -Klotho se une a FGF-23 y forma un complejo que induce la liberación de NO mediante la activación de Akt y eNOS, y estimula la formación de ROS a través de la activación mediada por p67phox, p47phox, Rac1 y p22phox de Nox2³¹. Cabe mencionar que FGF23 protege contra el estrés oxidativo a través de la expresión mediada por FGFR / α -Klotho potenciada por la expresión de factores como FOXO que inducen la liberación de reguladores redox.

6. EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE KLOTHO

RIG-I (gen inducible por ácido retinoico 1) es una proteína que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa (CARD) que funciona como un sensor de ARN citoplasmático. Diversas enfermedades inflamatorias crónicas muestran evidencia de niveles aumentados de RIG-I, asociados con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias. La inducción de estos mediadores ocurre independientemente de TLR4, MAVS o el receptor similar a Nod. Los niveles de RIG-I se relacionan con la edad y conduce a una expresión basal aumentada de IL-6 e IL-8³². La forma de Klotho soluble e intracelular tienen

la habilidad de interactuar con RIG-I en el núcleo; la inhibición se realiza a través de la interacción con el dominio de reclutamiento de caspasa, que impide la dimerización de RIG-I impidiendo la activación y posterior liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8³³.

7. EJE FGF23-KLOTHO, VITAMINA D Y PTH

7.1 Re-captación de fosfato tubular proximal

La regulación endocrina de la reabsorción de fosfato en el riñón tiene lugar en el túbulo renal proximal e implica la regulación de la abundancia luminal de las moléculas transportadoras de fosfato en el epitelio y está regulada por la hormona paratiroidea (PTH), mediante la regulación negativa de la expresión de la membrana del cotransportador de sodio y fosfato NaPi-2a³⁴. Debido a que la proteína de andamiaje NHERF-1 es necesaria para anclar NaPi-2a en la membrana celular, se ha descubierto que FGF23 suprime la expresión de la membrana apical de NaPi-2a y NaPi-2c en túbulos proximales renales activando directamente ERK1 / 2 y cinasa-1 regulada por suero / glucocorticoides (SGK1) en segmentos tubulares proximales dependiente de Klotho. La activación de SGK1 conduce a la fosforilación de NHERF-1 y PDZ1, y la subsiguiente regulación a la baja de la expresión de la membrana de NaPi-2a, como se ilustra en la Fig. 5³⁵.

A su vez, los transportadores NaPi2a y NaPi2c son inactivados por Klotho soluble. La modificación de glicanos

del bucle extracelular del NaPi2a por Klotho soluble promueve la endocitosis NaPi2a y la degradación proteolítica por un mecanismo que no se conoce. Por lo tanto, Klotho soluble tiene la capacidad de suprimir la reabsorción renal de fosfato independientemente de FGF23³⁶.

7.2 Síntesis de la hormona de la vitamina D tubular proximal

El riñón es la principal fuente de circulación de 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activa de la vitamina D) bajo circunstancias fisiológicas. La enzima clave responsable de la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol, 1 α -hidroxilasa se expresa predominantemente en células tubulares del riñón. La expresión y la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal se suprimen mediante FGF23 y 1,25-dihidroxicolecalciferol, y se estimula mediante PTH³⁷.

La función esencial de la señalización de FGF-23-Klotho para la regulación de la 1 α -hidroxilasa renal es la acción supresora sobre la expresión esta. Los niveles séricos elevados de FGF-23 y Klotho están correlacionados con una mayor señalización ERK1 / 2 que culmina con la expresión a la alta de 24-hidroxilasa (CYP24A1), la enzima más importante que inicia la degradación de la vitamina D en los túbulos renales proximales, y a la baja de 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) como se muestra en la Fig. 5^{38, 39}.

7.3 Transporte distal de calcio y sodio tubular

La absorción de calcio de la orina está hormonalmente regulada en los

túbulos renales distales por el control de la abundancia de la membrana apical y activación del receptor de potencial transitorio vaniloide-5 (TRPV5). La entrada de calcio en las células epiteliales a través del TRPV5 es el paso limitante de la velocidad en el transporte de calcio transcelular tubular distal. FGF23, como un regulador independiente de la vitamina D del TRPV5 en los túbulos distales renales, conduce a la activación de ERK1 / 2, SGK1 y sin-lisina quinasa 4 (WNK4) en los túbulos renales distales, actuando a través del complejo receptor FGFR / Klotho, lo que provoca la permanencia del TRPV5 e inhibición de la endocitosis de este^{35, 40}.

En adición, Klotho soluble realiza hidrólisis de ácidos glucurónicos a partir de N-glicanos y regula TRPV5 por una actividad sialidasa; la eliminación de ácidos α 2,6-siálicos de las cadenas de N-glicanos por Klotho soluble expone LacNAc subyacente para unirse a galectina-1. La unión de TRPV5 a galectina-1 evita la endocitosis, lo que lleva a la acumulación de los canales en la superficie celular, como se aprecia en la figura 6⁴¹.

CONCLUSIONES

Klotho es una proteína que interviene en un sinnúmero de procesos, dentro de los que se encuentran la regulación de minerales, efecto antioxidante, aumento o disminución en niveles de hormonas, efecto antiinflamatorio, regulación de la neuroplasticidad e incluso aumento de la capacidad cognitiva. Ha sido descrita como la proteína antienviejimiento y se tiene

en la mira como elemento terapéutico potente contra diversas enfermedades. Finalmente sería interesante conocer el receptor específico de unión a Klotho y cuáles efectos intracelulares media. A su vez, explotar el potencial antitumoral de Klotho es algo que debería plantearse.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de la investigación niegan algún conflicto de intereses a la hora de realizar esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Fates - Klotho (Clotho), Lachesis, Atropos [Internet]. Mythagora.com. 2020 [citada el 6 April 2020]. Disponible en: <http://mythagora.com/bios/fates.html>
2. Kuro-o M. Endocrine FGFs and klothos. New York: Springer Science+Business Media; 2012; pags: 25-26.
3. Litwack G. Vitamins and hormones. 1st ed. Cambridge: Helene Kabes; 2016; pags: 2-3.
4. Kinoshita S, Kawai M. The FGF23/KLOTHO Regulatory Network and Its Roles in Human Disorders. Klotho. [Internet] 2 de Marzo del 2016 [citado el 1 de Abril 2020]; Vol 3, No. 101:151-74. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.02.001
5. Boksha I, Prokhorova T, Savushkina O, Tereshkina E. Klotho protein: Its role in aging and central nervous system pathology. Biochemistry (Moscow). [Internet] Septiembre del 2017 [citado el 1 de Abril 2020]; Vol:82(9):990-1005. DOI: 10.1134/S0006297917090024.
6. Hu M, Kuro-o M, Moe O. Renal and Extrarenal Actions of Klotho. Seminars in Nephrology. [Internet] Marzo del 2013 [citado el 1 de Abril 2020]; Vol: 33(2):118-129. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.013
7. Souza Pacheco A, Goncalves M. Klotho: its various functions and association with sickle cell disease subphenotypes. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. [Internet] 5 de octubre del 2014 [citado el 1 de Abril 2020]; Vol: 36(6):430-436. DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.07.022
8. Xu Y, Sun Z. Molecular Basis of Klotho: From Gene to Function in Aging. Endocrine Reviews. [Internet] 11 de Febrero del 2015 [citado el 1 de Abril 2020]; Vol 36(2):174-193. DOI: 10.1210/er.2013-1079.
9. Database G. KL Gene - GeneCards | KLOT Protein | KLOT Antibody [Internet]. Genecards.org. 2020 [citado 1 April 2020]. Disponible en: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KL>
10. Lin Y, Sun Z. In Vivo Pancreatic β -Cell-Specific Expression of Antiaging GeneKlotho: A Novel Approach for Preserving β -Cells in Type 2 Diabetes. Diabetes. [Internet] Abril del 2014 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol 64(4):1444-1458. DOI: 10.2337/db14-0632
11. KL - Klotho precursor - Homo sapiens (Human) - KL gene & protein [Internet]. Uniprot.org. 2020 [citado 2 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9UEF7>

12. KL klotho [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2020 [citado 2 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9365>
13. Kim J, Hwang K, Park K, Kong I, Cha S. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *Journal of Lifestyle Medicine*. [Internet] Marzo del 2015 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol 5(1):1-6. DOI: 10.15280/jlm.2015.5.1.1
14. Rubinek T, Wolf I. The Role of Alpha-Klotho as a Universal Tumor Suppressor. [Internet] 6 de Abril del 2016 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol: 101:197-214. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.03.001
15. Yie J, Wang W, Deng L, Tam L, Stevens J, Chen M et al. Understanding the Physical Interactions in the FGF21/FGFR/ β -Klotho Complex: Structural Requirements and Implications in FGF21 Signaling. *Chemical Biology & Drug Design*. [Internet] Abril del 2012 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol:79(4):398-410. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2012.01325.x.
16. Goetz R. y Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Bio*. [Internet] 28 de junio del 2013 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol 14, No. 3. DOI: 10.1038/nrm3528
17. Belov A, Mohammadi M. Molecular Mechanisms of Fibroblast Growth Factor Signaling in Physiology and Pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. [Internet] 1 de junio del 2013 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol 2013;5(6):a015958-a015958.
18. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biological Chemistry*. [Internet] Marzo del 2008 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol 389(3):233-4. DOI: 10.1515/BC.2008.028.
19. Afanas'ev I. Reactive Oxygen Species and Age-Related Genes p66Shc, Sirtuin, FoxO3 and Klotho in Senescence. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010;3(2):77-85.
20. Sopjani M, Rinnerthaler M, Kruja J, Dermaku-Sopjani M. Intracellular Signaling of the Aging Suppressor Protein Klotho. *Current Molecular Medicine*. [Internet] 10 Agosto 2015 [citado el 2 de Abril 2020]; Vol 15(1):27-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601466>
21. Blake D, Reese C, Garcia M, Dahlmann E, Dean A. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells. *Toxicology in Vitro*. [Internet] Octubre 2015 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 29(7):1647-1652. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.06.019
22. Brobey R, Dheghani M, Foster P, Kuro-o M, Rosenblatt K. Klotho Regulates 14-3-3 ζ Monomerization and Binding to the ASK1 Signaling Complex in Response to Oxidative Stress. *PLOS ONE*. [Internet] 30 de Octubre 2015 [citado el 3 de Abril

- 2020]; Vol:10(10):e0141968. DOI: 10.1371/journal.pone.0141968
23. Zeldich E, Chen C, Colvin T, Bove-Fenderson E, Liang J, Tucker Zhou T et al. The Neuroprotective Effect of Klotho is Mediated via Regulation of Members of the Redox System. *Journal of Biological Chemistry*. [Internet] 29 de Agosto del 2014 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 289(35):24700-24715. DOI: 10.1074/jbc.M114.567321
 24. Boksha I, Prokhorova T, Savushkina O, Tereshkina E. Klotho protein: Its role in aging and central nervous system pathology. *Biochemistry (Moscow)*. [Internet] Septiembre del 2013 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 82(9):990-1005. DOI: 10.1134/S0006297917090024.
 25. Leon J, Moreno A, Garay B, Chalkley R, Burlingame A, Wang D et al. Peripheral Elevation of a Klotho Fragment Enhances Brain Function and Resilience in Young, Aging, and α -Synuclein Transgenic Mice. *Cell Reports*. [Internet] 08 de Agosto del 2017 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 20(6):1360-1371. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.024
 26. Abraham C, Mullen P, Tucker-Zhou T, Chen C, Zeldich E. Klotho Is a Neuroprotective and Cognition-Enhancing Protein. *Klotho*. 2016:215-238.
 27. Mayford M, Siegelbaum S, Kandel E. *Synapses and Memory Storage*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. [Internet] 2012 [citado el 3 de Abril 2020]; 4(6): a005751-a005751. DOI:10.1101/cshperspect.a005751
 28. Park S, Shin E, Min S, An J, Li Z, Hee Chung Y et al. Inactivation of JAK2/STAT3 Signaling Axis and Downregulation of M1 mAChR Cause Cognitive Impairment in klotho Mutant Mice, a Genetic Model of Aging. *Neuropsychopharmacology*. [Internet] Julio 2013 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 38(8):1426-1437. DOI: 10.1038/npp.2013.39
 29. Degaspari S, Tzanno-Martins C, Fujihara C, Zatz R, Branco-Martins J, Viel T et al. Altered KLOTHO and NF- κ B-TNF- α Signaling Are Correlated with Nephrectomy-Induced Cognitive Impairment in Rats. *PLOS ONE*. [Internet] 11 de Mayo 2015 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 10(5):e0125271. DOI: 10.1371/journal.pone.0125271
 30. HE, Jian-Li et al. Perspective of FGF-21, a new metabolic regulator in neurocontrol of circulation and pathological process of hypertension. *Journal of Nature and Science (JNSCI)*. [Internet] mayo del 2015 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 1, No. 5: e93. Disponible en: <http://www.jnsoci.org/index.php?journal=nsci&page=article&op=view&path%5B%5D=93>
 31. Richter B, Haller J, Haffner D, Leifheit-Nestler M. Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. [Internet] Septiembre 2016 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 468(9):1621-1635. DOI: 10.1007/s00424-016-1858-x

32. Zhou H, Li H, Shi M, Mao X, Liu D, Chang Y et al. Protective Effect of Klotho against Ischemic Brain Injury Is Associated with Inhibition of RIG-I/NF- κ B Signaling. *Frontiers in Pharmacology*. [Internet] 18 de Enero 2020 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 2020;8:950. DOI: 10.3389/fphar.2017.00950
33. Liu F, Wu S, Ren H, Gu J. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nature Cell Biology*. [Internet] Marzo del 2013 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 13(3):254-262. DOI: 10.1038/ncb2167
34. Gattineni J, Friedman P. Regulation of Hormone-Sensitive Renal Phosphate Transport. *Hormones and Transport Systems*. [Internet] 6 de Marzo del 2015 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 2015; 98:249-306. DOI: 10.1016/bs.vh.2015.01.002
35. Erben R, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*. [Internet] Julio del 2017 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 2017;100:62-68. DOI: 10.1016/j.bone.2016.09.010
36. Huang C, Moe O. Klotho: a novel regulator of calcium and phosphorus homeostasis. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. [Internet] Agosto 2011 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 462(2):185-193. DOI: 10.1007/s00424-011-0950-5
37. Karl Skorecki, Glenn M. Chertow, Philip A. Marsden, Maarten W. Taal, Alan S.L. Yu. *Brenner & Rector's the Kidney*. 10ma Edición. 2016. Elsevier
38. Torres P, Prié D, Molina-Blétry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: An antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney International*. [Internet] Abril 2007 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 71(8):730-737. DOI: 10.1038/sj.ki.5002163
39. Komaba H, Fukagawa M. Vitamin D and secreted Klotho: a long-awaited panacea for vascular calcification? *Kidney International*. [Internet] Diciembre 2012 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 82(12):1248-1250. DOI: 10.1038/ki.2012.338.
40. Hu M, Kuro-o M, Moe O. Klotho and Chronic Kidney Disease. *Contributions to Nephrology*. [Internet] 3 de Mayo del 2013 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 2013:47-63. DOI: 10.1159/000346778
41. Huang C. Regulation of ion channels by secreted Klotho: mechanisms and implications. *Kidney International*. [Internet] Mayo 2010 [citado el 3 de Abril 2020]; Vol 77(10):855-860. DOI: 10.1038/ki.2010.73

FIGURAS

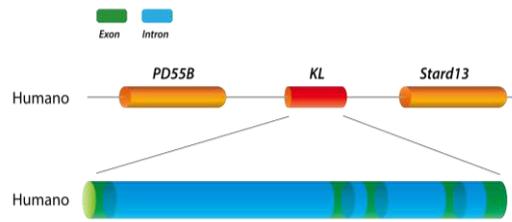


Figura 1. Representación del Gen KL. Hay cinco exones y cuatro intrones en la región de codificación de KL en humanos que transcriben 3036 nucleótidos de ARNm. Además, el gen KL del humano codifica una proteína Klotho secretada de forma corta que se genera a partir de la traducción de ARNm generado por un corte y empalme de ARNm alternativo. Klotho secretada se traduce de 1650 nucleótidos ARNm en humanos. Exones en color verde; intrones color azul y genes vecinos aguas arriba y aguas abajo se resaltan en color anaranjado. Adaptado de: Xu Y, Sun Z. Molecular Basis of Klotho: From Gene to Function in Aging. *Endocrine Reviews*. 11 de Febrero del 2015 [citado el 1 de Abril 2020]; Vol 36(2):174-193. DOI: 10.1210/er.2013-1079.

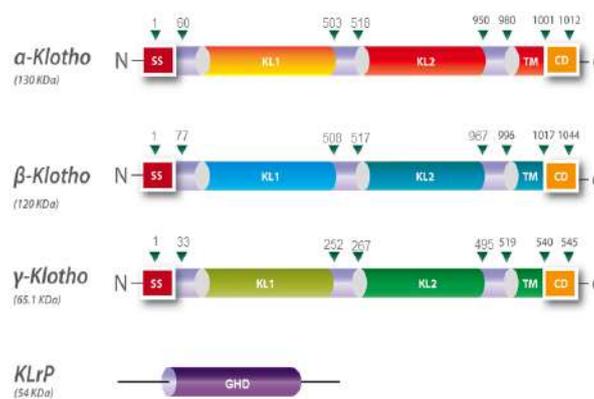


Figura 2. Tipos de Klotho y estructura. Las variantes α -Klotho, β -Klotho y γ -Klotho tienen una estructura general, poseen una parte citoplasmática o CD, una región transmembrana o TM y una región extracelular. La región extracelular tiene una homología de secuencia de aminoácidos con las glucosidasas de la familia I, que hidrolizan el enlace β -glucosídico en sacáridos, glicoproteínas y glicolípidos. Se requieren dos residuos de ácido glutámico para la actividad enzimática de las familia I-glicosidasas, una actúa como un nucleófilo y la otra como un catalizador ácido / base. Si bien estos aminoácidos críticos no se conservan en Klotho, se demostró que este puede hidrolizar enlaces β -glucósido y β -d-glucurónido.

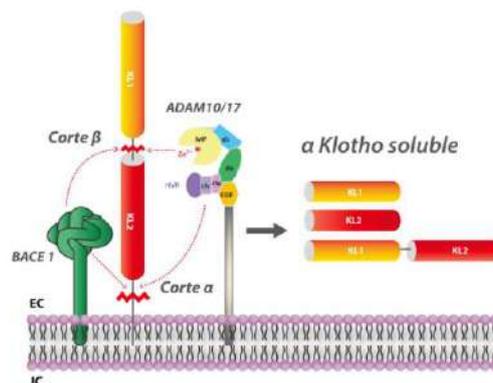


Figura 3. Klotho soluble. Se realizan indistintamente 2 cortes, α y β , para obtener la forma soluble de Klotho. Las α -secretasas que participan en el corte α de Klotho son ADAM10 y ADAM17 y la β -secretasa es la BACE1. La acción de estas secretasas produce klotho soluble, que se compone de todo el dominio extracelular, KL1 y KL2, denominado sKlotho, así como las proteínas KL1 y KL2, como un polipéptido completo.

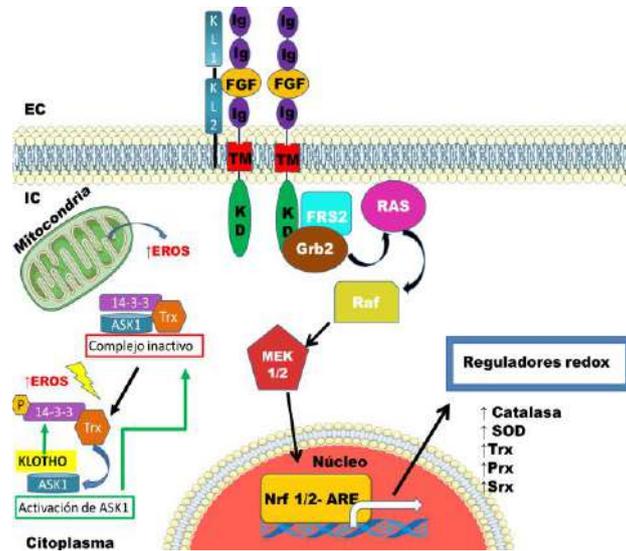


Figura 4. Klotho y la interacción con el complejo de señalización ASK1. La interacción 14-3-3ζ con el complejo de señalización ASK1 se consolida mediante la fosforilación dependiente de Klotho de 14-3-3ζ en Ser-58, promoviendo la formación de monómero. La monomerización 14-3-3ζ puede aumentar su interacción con la ASK1 inhibidora de Nrf 1/2-ARE, formando un complejo estable, que es inactivo.

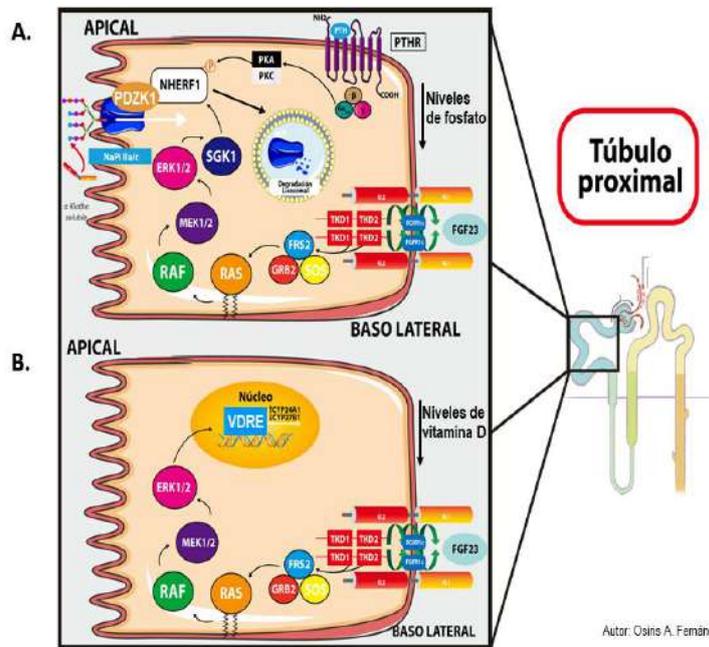


Figura 5. Regulación de fosfato y vitamina D en el túbulo proximal. A. Klotho y FGF23 forman un complejo que activan la vía de señalización intracelular MEK/ERK 1/2 que trae consigo la activación de la SGK1. La SGK1 fosforita la NHERF-1 y PDZK1 que inducen el arresto y degradación lisosomal del NaPi2a/c. También se ilustra la regulación extracelular por corte de residuos de ácido siálico realizada por Klotho soluble. B. A su vez, se muestra la expresión a la alta de 24-hidroxisilasa (CYP24A1), y a la baja de 1α-hidroxisilasa (CYP27B1) que regulan los niveles de vitamina D; efecto mediado por FGF23- y Klotho.

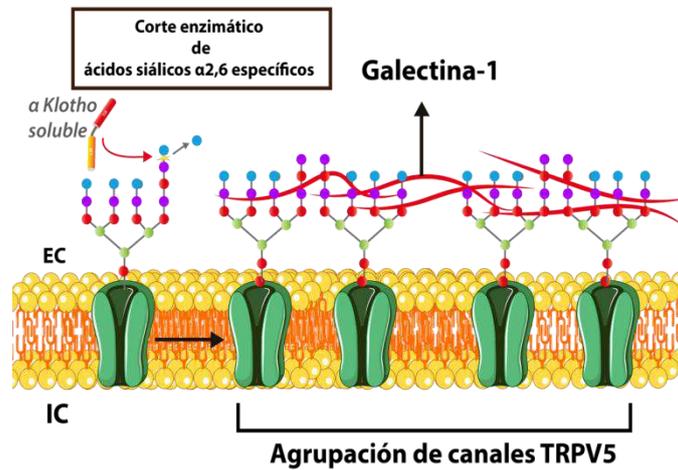


Figura 6. Acción de Klotho soluble sobre TRPV5. La eliminación de ácidos (α 2, 6-siálicos) de las cadenas de N-glicanos por Klotho soluble expone el disacárido galactosa-N-acetilglucosamina o N-acetilactosamina(Lac-NAC) subyacente para unirse a galectina-I. La unión de TRPV5 a galectina-I evita la endocitosis, lo que lleva a la acumulación de los canales en la superficie celular.

TABLAS

Tabla 1. Características estructurales de las variantes β y γ -Klotho y la proteína relacionada a Klotho^{9, 11, 12}

Nombre	β - Klotho (KLB)	γ - Klotho	KLRP (cBGLI/GBA3)
Tipo	TM* tipo I	TM* tipo I	Citosólica
Masa molecular	120 KDa	65.1 KDa	54 KDa
Tamaño	1044 AA	545 AA	469 AA
Dominio extracelular	996 AA	519 AA	—
Dominio TM	21 AA (tipo hélice)	21 AA (tipo hélice)	—
Dominio intracelular	27 AA	5 AA	469 AA

*TM (transmembrana)

Artículo de Revisión

Riesgo de Mortalidad Asociado al Deterioro Cognitivo, Alteración de la Funcionalidad y otros Factores Clínicos en Personas Mayores de 65 años

Natanael Duarte¹, M^a Victoria Perea², Sara Mora-Simón², Valentina Ladera²

¹*Departamento de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Católica Nordestana (UCNE), San Francisco de Macorís, República Dominicana. Contacto: natanaelduarte09@gmail.com*

²*Área de Psicobiología. Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología, Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca (USAL), España*

RESUMEN

Objetivo: Analizar el riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años asociado al deterioro cognitivo, alteración de la funcionalidad y otros factores clínicos.

Métodos: Para la realización de esta revisión se siguió los pasos de la Declaración PRISMA. Se utilizaron 32 artículos científicos consultados en las bases de datos PubMed, PsycINFO y Scopus. Se utilizó la combinación de las palabras claves: "Mortality" AND "Cognitive impairment", "Mortality risk" AND "Cognitive impairment", "Mortality risk" AND "Cognitive functioning", "Cognitive performance" AND "Risk of mortality"; así como las palabras "Functionality", "Impairment" AND "Mortality", "Functionality impairment", "Dependency" AND "Risk of mortality".

Resultados: El riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años de edad con deterioro cognitivo y alteración de la funcionalidad es mayor sin importar edad, género, nivel educacional y estilo de vida. Los casos de deterioro cognitivo severo tienen mayor riesgo de mortalidad, aunque se resalta que el riesgo de mortalidad es 2,415 veces mayor en personas con demencia. La asociación entre deterioro cognitivo y dependencia mostró mayor riesgo de mortalidad en los casos que no existen alteraciones sensoriales.

Conclusión: La heterogeneidad metodológica proporciona una amplia variedad de elementos a tomar en cuenta en la valoración del funcionamiento cognitivo y la autonomía de las personas mayores de 65 años. Sin embargo, es evidente que esta población con deterioro cognitivo y alteración de la funcionalidad presentan un riesgo significativo de mortalidad.

Palabras claves: Alteración de la funcionalidad, dependencia, deterioro cognitivo, mortalidad, riesgo de mortalidad.

ABSTRACT

Objective: To analyze the risk of mortality in people over 65 years associated with cognitive impairment, functional impairment and other clinical factors.

Methods: To carry out this review, we followed the steps of the PRISMA Declaration. 32 scientific articles were consulted in PubMed, PsycINFO and Scopus databases. The combination of keywords was used: "Mortality" AND "Cognitive impairment", "Mortality risk" AND "Cognitive impairment", "Mortality risk" AND "Cognitive functioning", "Cognitive performance" AND "Risk of mortality"; as well as the words "Functionality", "Impairment" AND "Mortality", "Functionality impairment", "Dependency" AND "Risk of mortality".

Results: The risk of mortality in people over 65 years of age with cognitive impairment and functional impairment is greater regardless of age, gender, educational level and lifestyle. Cases of severe cognitive impairment have a higher risk of mortality, although it is noted that the risk of mortality is 2,415 times higher in people with dementia. The association between cognitive impairment and dependence showed a higher risk of mortality in cases where there are no sensory alterations.

Conclusion: Methodological heterogeneity provides a wide variety of elements to take into account in the assessment of cognitive functioning and autonomy in people over 65 years. However, it is clear that this population with cognitive impairment and functional impairment present a significant risk of mortality.

Keywords: Functional impairment, dependence, cognitive impairment, mortality, mortality risk.

INTRODUCCIÓN

El número de personas que alcanzan la vejez es cada vez mayor, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos, debido a la transición demográfica que continúan experimentando, acompañado esto con un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la edad^[1].

Para el año 2050 se estima que la población de personas mayores alcance cifras de hasta 2 millones; resaltando que el 22% de la población total tendrá más de 60

años y el 4,4% más de 80 años de edad. Acontecido todo esto con la llamada "epidemia gris" que conllevará a una mayor carga de enfermedades crónicas, deterioro funcional y discapacidad, lo que constituirá un desafío para los programas de salud y seguridad social^[2].

La calidad de vida de las personas mayores depende de múltiples factores sanitarios, especialmente el estado cognitivo y la capacidad funcional. Estos, debido a los cambios fisiológicos típicos del

proceso de envejecimiento, son más susceptibles a presentar enfermedades crónicas y disminución funcional, asociado con un aumento en el riesgo de mortalidad [3-5].

El deterioro cognitivo (DC) es un síndrome clínico caracterizado por evidencias de un rendimiento más bajo en uno o más dominios cognitivos que sea mayor de lo que se esperaría para la edad y los antecedentes educativos del paciente. Esta entidad clínica puede afectar una variedad de dominios cognitivos como memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades visoespaciales [7]. Representa una importante amenaza para salud pública debido a sus consecuencias psicosociales y económicas adversas, caracterizado por un mayor riesgo de cuidados domiciliarios intensivos, uso de servicios sanitarios, institucionalización y mortalidad [6]. Dentro del DC existe una entidad conocida como deterioro cognitivo leve (DCL), la cual se caracteriza por alteraciones en el funcionamiento cognitivo (en una o más funciones cognitivas), con poca o ninguna repercusión sobre la autonomía funcional de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) en ausencia de signos clínicos de demencia [7, 8].

Por otro lado, se destaca la dependencia como la necesidad frecuente de ayuda o cuidado por parte de otra persona, más allá de lo

que habitualmente es requerido por un adulto sano, producto en muchas ocasiones de una discapacidad [9]. Ahora bien, muchos autores han sugerido que la limitación funcional en adultos mayores se asocia con un riesgo elevado para desarrollar DC [6].

El DC es considerado una de las principales causas de morbilidad en personas mayores [10], mientras que la dependencia física es un factor determinante asociado a mortalidad a corto plazo e institucionalización, debido a la mayor necesidad de atención y a la complejidad de la misma [11].

En Europa, entre el 21-27% de las personas mayores de 65 años de edad presentan DC; y entre el 32-54% de los mismos presentan dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria (AVD). Demostrando esto que las personas mayores con DC son estadísticamente más propensas a ser funcionalmente dependientes [4].

En República Dominicana, el 13,2% de las personas mayores de 65 años de edad presentan DC [35]; mientras que la prevalencia de dependencia es mayor en hombres mayores de 65 años de edad (2,8%), aunque se resalta que es más significativa en mujeres mayores de 80 años de edad (29,6%) [9].

Además, la disminución rápida en el funcionamiento físico se correlaciona de manera positiva con

un mayor riesgo de mortalidad, mientras que la presencia de limitaciones en la realización de las AVD y AIVD se asocia de manera significativa con la calidad de vida en personas mayores ^[11]. La asociación entre dependencia, enfermedades crónicas y deterioro en la percepción de la salud física y mental son consideradas como predictores independientes de mortalidad en personas de edad avanzada ^[12].

Por lo antes expuesto, el objetivo de la presente revisión es analizar el riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años de edad asociado al DC y alteración de la funcionalidad, teniendo en cuenta los factores demográficos, socioculturales y de salud cardiovascular de la población en estudio.

METODOS

Materiales

Para la realización de la presente revisión se han utilizado para su análisis un total de 32 artículos, todos ellos de investigación empírica, consultados en las bases de datos PubMed, PsycINFO y Scopus. En la Tabla 1 se muestran las características más relevantes de los artículos utilizados para esta revisión.

Procedimiento

La estrategia de búsqueda que se ha realizado en la presente revisión sigue los pasos de la Declaración PRISMA ^[37].

La búsqueda se realizó durante los meses de enero y febrero de 2018, utilizando la combinación de las palabras claves: “Mortality” AND “Cognitive impairment”, “Mortality risk” AND “Cognitive impairment”, “Mortality risk” AND “Cognitive functioning”, “Cognitive performance” AND “Risk of mortality”; así como las palabras “Functionality”, “Impairment” AND “Mortality”, “Functionality impairment”, “Dependency” AND “Risk of mortality”. Estas palabras claves debían aparecer bien en el título, en el resumen y/o bien en las palabras claves.

En primer lugar, se realizó una búsqueda general en PubMed con las palabras “Mortality” AND “Cognitive impairment”, “Mortality risk” AND “Cognitive impairment”, utilizando el intervalo de tiempo 2013-2018. Seguidamente se incluyeron palabras más específicas para filtrar la búsqueda: “Mortality risk” AND “Cognitive functioning”, “Cognitive performance” AND “Risk of mortality”, “Functionality”, “Impairment” AND “Mortality”, “Functionality impairment”, “Dependency” AND “Risk of mortality”. En esta base de datos se encontraron un total de 3.359 artículos, para posteriormente realizar una selección de aquellos artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión planteados.

En segundo lugar, se realizó una búsqueda en PsycINFO y Scopus,

durante el mismo período de tiempo señalado, con las mismas palabras claves utilizadas en la primera base de datos. En esta segunda búsqueda se encontró un total de 3.514 artículos; PsycINFO (n=890) y Scopus (n=2.624).

Todos estos datos fueron registrados en una base de datos creada con el procesador de datos Excel 2013, para planificación posterior de las fases de filtrado y selección de los artículos finales para la revisión; considerando los criterios de inclusión y exclusión planteados en esta investigación.

Criterios de inclusión: a) año de publicación comprendido entre el 2013-2018; b) los estudios deben trabajar con población adulta mayor (≥ 65 años de edad); c) los estudios deben trabajar con población diagnosticada con deterioro cognitivo y/o alteración de la funcionalidad y el riesgo de mortalidad asociado; d) artículos redactados en inglés o español; e) estudios disponibles a texto completo; f) artículos que posean las características de estudio empírico, revisión sistemática o meta-análisis.

Criterios de exclusión: a) los estudios trabajaban con otra población (niños, adolescentes o adultos jóvenes); b) los estudios tenían como objetivo el deterioro cognitivo sin tener en cuenta el riesgo de mortalidad y/o alteración de la funcionalidad; c) investigaciones cuyo objetivo sea el

riesgo de mortalidad asociado a otras patologías neurodegenerativas; d) artículos duplicados; e) estudios que valoraron el riesgo de mortalidad en declive cognitivo.

La primera fase del filtrado consistió en la eliminación de aquellos artículos duplicados (n=2.688), con un consecuente cribado (n=4.185), donde se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión "a, d y e"; dejando como resultado preliminar un total de 1.308 artículos disponibles a texto completo.

En la segunda fase de filtrado, se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión "b, c y f"; arrojando como resultado final un total de 32 artículos.

El procedimiento seguido en la selección de artículos se puede observar en el diagrama de flujo presentado en la Figura 1.

Análisis de la información

Después de la recopilación, etiquetado y organización de los artículos científicos se procedió a su lectura completa para su posterior análisis teniendo en cuenta el orden alfabético del primer autor de cada artículo. Los datos fueron categorizados en la tabla 1; presentando el autor/es (año), objetivo de la investigación, muestra, tipo de diseño metodológico e instrumentos utilizados.

La información fue presentada teniendo en cuenta: a) riesgo de mortalidad asociada al deterioro cognitivo; b) riesgo de mortalidad asociado a la severidad del deterioro cognitivo; c) riesgo de mortalidad asociado a alteración de la funcionalidad; d) factores demográficos, socioculturales y de salud cardiovascular asociados al riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años con deterioro cognitivo y alteración de la funcionalidad.

RESULTADOS

Riesgo de mortalidad asociado a deterioro cognitivo

El DC es una entidad clínica donde se puede ver comprometidas uno o más dominios cognitivos, contribuyendo de manera significativa con el riesgo de mortalidad.

De los 32 artículos seleccionados 7 señalan que las personas mayores de 65 años de edad con DC presentan un riesgo de mortalidad significativo.

Al realizar el análisis del modelo de regresión de Cox, el DC se muestra como un predictor de mortalidad sin importar edad, género y estilo de vida [13], aumentando el riesgo en un 42% con una tasa de letalidad anual de 74,2 por cada 1.000 personas y una reducción en el tiempo de supervivencia (7,8 años) [14]. De forma global, el DC se asoció con un aumento significativo en el riesgo de

mortalidad (cociente de riesgos instantáneos [HR]=2,06; $p<0,001$) [15].

En relación al riesgo de mortalidad intrahospitalaria en personas con DC, el riesgo fue significativo [16], siendo mucho mayor en los casos de DC en asociación con delirium (23,0 muertes/100 pacientes mensuales) [17], con elevadas probabilidades de mortalidad intrahospitalaria a los 6 meses (HR=1,53; $p=0,02$) [18]. No obstante a los hallazgos presentados, otras investigaciones sustentan que el DC no ejerció ninguna influencia sobre el riesgo de mortalidad a los 12 meses de seguimiento en sus participantes [19].

Riesgo de mortalidad asociado a la severidad del deterioro cognitivo

16 de los 32 artículos consultados para esta revisión exponen sobre el riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años de edad asociado a la severidad del DC.

De acuerdo a la severidad del DC, las personas con DCL presentaron un riesgo relativo de mortalidad (HR=2,50; $p>0,05$) [20]; destacando que las personas con esta entidad clínica tenían mayores probabilidades de progresar a demencia y mayor riesgo de mortalidad a los 6 años de seguimiento (HR=5,88; $p<0,001$) [21].

En los casos de DC moderado-severo, el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor [22], representando el 47,5% de todos los casos [23], con elevadas tasas de

mortalidad intrahospitalaria ^[24], así como con altas probabilidades de readmisión hospitalaria y mortalidad en los 6 meses posteriores (HR ajustado=1,60; $p=0,04$) ^[18]. Al realizar el análisis del modelo de regresión de Cox, el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en los casos de DC severo (HR ajustado=1,47; $p<0,001$) en comparación con los casos de DC moderado (HR ajustado=1,38; $p<0,001$) ^[25]. Algunos autores estiman que el riesgo de mortalidad en personas con DC severo puede ser de hasta 80% (HR=1,77; $p=0,0038$) ^[26]. Mientras que otros sustentan que el riesgo de mortalidad es mayor en personas con DC moderado (HR=2,81; $p<0,001$) ^[27].

En el análisis de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, las personas con DC severo presentaron menos probabilidades de supervivencia (HR=2,68; $p<0,001$) ^[15], probabilidades más significativas en los hombres (HR=1,90; $p=0,009$) ^[26] y aquellas personas que presentaron discapacidad física asociada (HR=2,084; $p=0,010$) ^[29]. El tiempo de supervivencia promedio en personas con DC moderado fue de 77,5 meses ($p=0,003$) ^[30], mientras que en otras investigaciones, la supervivencia media para DC moderado fue de 640 días y para DC severo de 521 días ^[25].

La probabilidad de mortalidad fue 2,415 veces mayor en personas con demencia ^[31], aunque se considera

que el riesgo es triple en comparación con pacientes con DC no demencial ^[32]. Tomando en cuenta las variantes clínicas de la demencia, el riesgo de mortalidad a los 4 años de seguimiento fue mayor en personas con demencia vascular en comparación con aquellos con enfermedad de Alzheimer ^[33]. Los pacientes con demencia severa presentaron la menor tasa de supervivencia (252,6 días) y mayor riesgo de mortalidad (HR = 1,64; $p=0,041$) ^[34].

Riesgo de mortalidad asociado a alteración de la funcionalidad

De los 32 artículos seleccionados 11 valoraron el riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años de edad con alteración de la funcionalidad.

La dependencia (HR=3,14) y el estado de fragilidad (HR=4,22) son factores de riesgo para mortalidad, independientemente de la edad, sexo y nivel educacional ^[37]. El número de limitaciones en las AVD se asocia con un aumento monótono en el riesgo de mortalidad ^[25], mientras que la fragilidad física y multidimensional se asoció con el inicio de la dependencia y el riesgo de mortalidad anual ^[38]. El declive en la función física (Odd ratios [OR]=2,190; $p=0,022$), y la puntuación del Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) fueron considerados factores asociados a mortalidad a los 6 meses de seguimiento (OR=4,076; $p=0,006$) ^[39].

Las personas de igual o mayor de 80 años de edad con discapacidad y con la existencia de multimorbilidad se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad en un 72% (HR=4,76; $p<0,001$) en comparación con los adultos jóvenes con discapacidad y con cuatro o más morbilidades crónicas (HR=1,54; $p<0,001$) [40].

La presencia de catéter urinario (OR=3,2; $p=0,0036$), encontrarse en alimentación enteral (OR=2,0; $p=0,008$), padecer de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR=3,4; $p=0,011$) y presentar úlceras por decúbito activas (OR=2,7; $p=0,0037$) fueron considerados factores de riesgo para mortalidad al año [41]. El riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en personas con DC sin alteraciones sensoriales (HR=1,496; $p=0,00$). Ahora bien, el riesgo fue mayor en personas con defectos auditivos y DC (HR=1,614; $p=0,00$) y personas con defectos sensoriales duales (HR=1,980; $p=0,00$) [42]. En el caso de pacientes en polifarmacia, el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor (HR ajustado = 2,19; $p=0,04$) [43].

La presencia de deterioro en las AVD en combinación con impedimentos en el Time Up and Go Test (TUG) se asociaron significativamente con el riesgo de mortalidad al año. Además, la asociación descrita en asociación con bajas puntuaciones en el Mini Mental State Examination (MMSE)

fueron predictores de mortalidad al año (OR=0,64; $p=0,0048$) [44].

El riesgo de mortalidad fue mayor en personas que presentaban fragilidad en combinación con dependencia y morbilidad múltiple [45]. Las personas con discapacidad física presentaron un riesgo de mortalidad significativo (HR= 2,314; $p<0,001$); y sin tener en cuenta la presencia de DCL o DC moderado-severo, el riesgo se mantuvo igual (HR no ajustada 2,179; $p=0,016$ para DCL; HR no ajustado 3,355; $p<0,001$ para DC moderado-severo) [29].

Factores demográficos, socioculturales y de salud cardiovascular asociados al riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años con deterioro cognitivo y alteración de la funcionalidad

28 artículos de los 32 consultados valoraron los factores sociodemográficos y de riesgo cardiovascular en su población objeto de estudio.

El género masculino [13, 23, 27, 28, 30], la edad avanzada [13, 14, 16, 18-21, 23, 24, 27-29, 32, 33], la presencia de antecedentes de tabaquismo y alcoholismo [23, 25, 28, 46], ser usuario de un hogar de vida asistida para personas mayores [13, 24, 31, 34], el índice de masa corporal (IMC) por debajo de lo normal, bajos niveles de colesterol de alta densidad (HDL), glucosa en sangre y albúmina plasmática [13, 15, 17, 21, 23, 46], los estados depresivos [13, 14, 16, 27, 29], así como la presencia de enfermedades crónicas como

hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus y cáncer [14, 18, 21-23, 25, 27, 28, 32, 34, 46], fueron los factores de riesgo más significativos asociados al riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años con DC.

Por otro parte, tener ≥ 10 años de educación se consideró un factor protector que redujo el riesgo de mortalidad (HR ajustado =0,82; $p < 0,01$) [25].

Un dato importante a destacar es que, el hábito de fumar y la hipertensión arterial ejercen efectos protectores en contra de la transición de un estado cognitivo normal a DCL clínico, y en contra de la transición de DCL a demencia. Pero un efecto que protege contra la demencia promueve la mortalidad [46]. En los casos de personas con hipercolesterolemia se registró una reducción significativa en el riesgo de mortalidad [14].

El deterioro en el comportamiento social, disminución de la espontaneidad, la mala higiene, excesiva emocionalidad y la irritabilidad fueron otros factores tomados en cuenta para asociarse con un mayor riesgo de mortalidad [32].

El género masculino [39, 42], la edad avanzada [37, 45], la institucionalización [39], la polifarmacia [43], el deterioro sensorial [42], la presencia de úlceras

por decúbito activas [41], y enfermedades crónicas [45], fueron las características más destacadas asociadas al riesgo de mortalidad en personas con alteración de la funcionalidad.

DISCUSIÓN

Con el aumento de la esperanza de vida, parece ser que la prevalencia de enfermedades crónicas ha adquirido gran auge, siendo este el caso del DC y la alteración de la funcionalidad. Los resultados obtenidos sugieren que las personas mayores de 65 años de edad con DC presentan mayor riesgo de mortalidad [13-18]; aunque algunos autores sustentan que el DC no tiene ningún efecto sobre el riesgo de mortalidad en esta población [19]. No obstante a la discrepancia de resultados obtenidos, muchas investigaciones han demostrado que el riesgo de mortalidad es significativamente mayor en personas con DC [47]; exhibiendo hasta un 30% de veces más probabilidades de fallecer [48].

Al analizar el riesgo de mortalidad asociado a la severidad del DC, nuestros resultados indican que las personas con DCL presentan mayores probabilidades de progresar a demencia y por ende mayor riesgo de mortalidad [20, 21]; siendo el riesgo de mortalidad mayor si se encuentra asociado con otras patologías crónicas [49-53].

En los casos del DC moderado-severo, los resultados sugieren que

las personas mayores de 65 años con esta entidad clínica presentan una menor tasa de supervivencia y un riesgo de mortalidad significativamente mayor [14, 15, 18, 22-30]. En el caso de la demencia, muchos autores explican que las personas con demencia, especialmente demencia vascular, presentan mayor riesgo de mortalidad [31-34, 46]. Aunque se ha sugerido que las personas con DC severo presentan un riesgo de mortalidad alto, el riesgo es tres veces mayor en personas con demencia [50, 51, 54, 55].

Los datos indican que el deterioro funcional y el estado de fragilidad son considerados factores que predicen el riesgo de dependencia, los cuales son utilizados como estimadores del riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años; siendo el riesgo más significativo en asociación con el número de limitaciones funcionales, la multimorbilidad, los defectos sensoriales y la polifarmacia [16, 25, 29, 37-45]. En la literatura científica se expone que, la dependencia con requerimiento de asistencia en más de 7 AVD, así como el deterioro del estado general de salud y la velocidad en la marcha, se asociaron con mayor riesgo de mortalidad [56, 57].

Los factores sociodemográficos, socioculturales y de salud cardiovascular en personas mayores de 65 años con DC parecen influir en el riesgo de mortalidad, particularmente el género

masculino, la edad avanzada, vivir en una institución para personas mayores, tener IMC por debajo de lo normal, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, el sedentarismo, la presencia de enfermedades crónicas y las bajas puntuaciones en el MMSE [13-16, 20, 21, 23, 25, 26, 30-32, 34, 46]. Muchos estudios han demostrado la existencia de una clara tendencia en el aumento del riesgo de mortalidad asociado a los factores sociodemográficos y de salud cardiovascular, haciendo hincapiés en el género masculino, la edad avanzada y comorbilidad asociada [55, 58].

En el caso de las personas con alteración de la funcionalidad, parece ser que el riesgo de mortalidad es mayor en personas del género masculino, con edad avanzada, deterioro sensorial, comorbilidades asociadas, encontrarse en polifarmacia, presentar mayor dependencia en las AVD y bajas puntuaciones en el índice de Barthel [37-45]. Algunos investigadores sustentan que las variables que se relacionaron de forma independiente con el riesgo de mortalidad asociadas a la dependencia fueron el género masculino, el número de comorbilidades, el número de ingresos hospitalarios durante años anteriores y la existencia y grado de severidad de las úlceras por presión [12].

CONCLUSIÓN

El DC y la dependencia son condiciones de importante relevancia en personas mayores de 65 años de edad, especialmente por su relación con el riesgo de mortalidad de los mismos. Las personas con DC presentan un riesgo de mortalidad relativamente significativo; resaltando que el mismo es mayor en los casos de DC moderado-severo.

En cambio, la dependencia en asociación con el número de limitaciones en la realización de las AVD y AIVD y el grado de deterioro funcional se asocian significativamente con el riesgo de mortalidad.

La edad avanzada, el género masculino, la presencia de antecedentes de tabaquismo, alcoholismo, deterioro funcional, alteraciones nutricionales y de enfermedades crónicas fueron las características más significativas asociadas al riesgo de mortalidad en personas mayores de 65 años con deterioro cognitivo y alteración de la funcionalidad.

En vista de los resultados obtenidos, sería recomendable llevar a cabo investigaciones en las que se valore el estudio del riesgo de mortalidad en personas con deterioro cognitivo y alteración de la funcionalidad, asociado al tratamiento médico paliativo de condiciones crónicas que afectan el estado general de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dotchin CL, Paddick S-M, Gray WK, Kisoli A, Orega G, Longdon AR, et al. The association between disability and cognitive impairment in an elderly Tanzanian population. *J Epidemiol Glob Health.* 2015;5(1):57-64.
2. Turusheva A, Frolova E, Korystina E, Zelenukha D, Tadjibaev P, Gurina N, et al. Association between anemia, physical performance, dependency and mortality in older adults in the North-West region of Russia. *JARCP.* 2015;4:34.
3. Avelino-Silva TJ, Farfel JM, Curiati JA, Amaral JR, Campora F, Jacob-Filho W. Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults. *BMC Geriatr.* 2014;14:129.
4. Millán-Calenti JC, Tubío J, Pita-Fernández S, Rochette S, Lorenzo T, Maseda A. Cognitive impairment as predictor of functional dependence in an elderly sample. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(1):197-201.
5. Ren L, Zheng Y, Wu L, Gu Y, He Y, Jiang B, et al. Investigation of the prevalence of Cognitive Impairment and its risk factors within the elderly population in Shanghai, China. *Sci Rep.* 2018;8(1):3575.
6. Zheng J, Liu J, An R. Functional limitation and cognitive impairment among 80+ year old Chinese. *Australas J Ageing.* 2016;35(4):266-72.
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
8. Stephan BCM, Hunter S, Harris D, Llewellyn DJ, Siervo M, Matthews FE, et al. The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2012;17(11):1056.
9. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob K, et al. The contribution of chronic diseases to the prevalence of dependence among older people in Latin America, China and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *BMC Geriatr.* 2010;10(1):53.
10. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(11):1109-24.
11. Yeh K-P, Lin M-H, Liu L-K, Chen L-Y, Peng L-N, Chen L-K. Functional decline and mortality in long-term care settings: Static and dynamic approach. *J Clin Gerontol and Geriatr.* 2014;5(1):13-7.
12. Gené Badia J, Borràs Santos A, Contel Segura JC, Terén CA, González LC, Ramírez EL, et al. Predictors of mortality among

- elderly dependent home care patients. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:316.
13. Farid K, Zhang Y, Bachelier D, Gilson P, Teixeira A, Safar ME, et al. Cognitive impairment and malnutrition, predictors of all-cause mortality in hospitalized elderly subjects with cardiovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(4):188-95.
 14. Luck T, Riedel-Heller SG, Roehr S, Wiese B, van der Leeden C, Hesser K, et al. Mortality in Incident Cognitive Impairment: Results of the Prospective AgeCoDe Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):738-46.
 15. Wu C-Y, Chou Y-C, Huang N, Chou Y-J, Hu H-Y, Li C-P. Cognitive impairment assessed at annual geriatric health examinations predicts mortality among the elderly. *Prev Med.* 2014;67:28-34.
 16. Marengoni A, Nobili A, Romano V, Tettamanti M, Pasina L, Djade S, et al. Adverse clinical events and mortality during hospitalization and 3 months after discharge in cognitively impaired elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(4):419-25.
 17. Fogg C, Meredith P, Bridges J, Gould GP, Griffiths P. The relationship between cognitive impairment, mortality and discharge characteristics in a large cohort of older adults with unscheduled admissions to an acute hospital: A retrospective observational study. *Age Ageing.* 2017;46(5):794-801.
 18. Dodson JA, Truong T-TN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive Impairment in Older Adults with Heart Failure: Prevalence, Documentation, and Impact on Outcomes. *Am J Med.* 2013;126(2):120-6.
 19. Power C, Duffy R, Bates H, Healy M, Gleeson P, Lawlor BA, et al. The detection, diagnosis, and impact of cognitive impairment among inpatients aged 65 years and over in an Irish general hospital—A prospective observational study. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(11):1879-88.
 20. Connors MH, Ames D, Boundy K, Clarnette R, Kurrle S, Mander A, et al. Mortality in Mild Cognitive Impairment: A Longitudinal Study in Memory Clinics. *J Alzheimers Dis.* 27 de 2016;54(1):149-55.
 21. Lipnicki DM, Crawford J, Kochan NA, Trollor JN, Draper B, Reppermund S, et al. Risk Factors for Mild Cognitive Impairment, Dementia and Mortality: The Sydney Memory and Ageing Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(5):388-95.
 22. Weidung B, Littbrand H, Nordström P, Carlberg B, Gustafson Y. The association between SBP and mortality risk differs with level of cognitive function in very old individuals. *J Hypertens.* 2016;34(4):745-52.
 23. Gao S, Jin Y, Unverzagt FW, Cheng Y, Su L, Wang C, et al. Cognitive function, body mass index and mortality in a rural elderly Chinese cohort. *Arch Public Health.* 2014;72(1):9.

24. Bliemel C, Lechler P, Oberkircher L, Colcuc C, Balzer-Geldsetzer M, Dodel R, et al. Effect of preexisting cognitive impairment on in-patient treatment and discharge management among elderly patients with hip fractures. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(1-2):33-43.
25. An R, Liu GG. Cognitive impairment and mortality among the oldest-old Chinese. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(12):1345-53.
26. Perna L, Wahl H-W, Mons U, Saum K-U, Holleczeck B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44(3):445-51.
27. Iwasa H, Kai I, Yoshida Y, Suzuki T, Kim H, Yoshida H. Global cognition and 8-year survival among Japanese community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(8):841-9.
28. Katsoulis M, Kyrozis A, Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D, Lagiou P. Cognitive impairment and cancer mortality: A biological or health care explanation? *Cancer Causes Control*. 2014;25(11):1565-70.
29. Yu W-C, Chou M-Y, Peng L-N, Lin Y-T, Liang C-K, Chen L-K. Synergistic effects of cognitive impairment on physical disability in all-cause mortality among men aged 80 years and over: Results from longitudinal older veterans study. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181741.
30. Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Nakamichi I, Akifusa S, et al. Cognitive function and 10 year mortality in an 85 year-old community-dwelling population. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1691-9.
31. Meng X, D'Arcy C. Mortality and morbidity hazards associated with cognitive status in seniors: A Canadian population prospective cohort study. *Asia Pac Psychiatry*. 2013;5(3):175-82.
32. Park JE, Lee J-Y, Suh G-H, Kim B-S, Cho MJ. Mortality rates and predictors in community-dwelling elderly individuals with cognitive impairment: an eight-year follow-up after initial assessment. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(8):1295-304.
33. Paddick S-M, Kisoli A, Dotchin CL, Gray WK, Chaote P, Longdon A, et al. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. *Age Ageing*. 2015;44(4):636-41.
34. Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguer-Varea Á, Rovira Daudi E, Salcedo Mahiques E, Cuesta Peredó D, Doménech-Pascual JR, et al. Severity of cognitive impairment as a prognostic factor for mortality and functional recovery of geriatric patients with hip fracture. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(3):289-95.
35. Sosa AL, Albanese E, Stephan BCM, Dewey M, Acosta D, Ferri CP, et al. Prevalence, Distribution, and Impact of Mild Cognitive Impairment in Latin America, China, and India: A

- 10/66 Population-Based Study. *PLoS Med.* 2012;9(2): e1001170.
36. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin.* 2010;135(11):507-11.
37. Llibre J de J, López AM, Valhuerdi A, Guerra M, Llibre-Guerra JJ, Sánchez YY, et al. Frailty, dependency and mortality predictors in a cohort of Cuban older adults, 2003-2011. *MEDICC Rev.* 2014;16(1):24-30.
38. At J, Bryce R, Prina M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, et al. Frailty and the prediction of dependence and mortality in low- and middle-income countries: a 10/66 population-based cohort study. *BMC Med.* 2015;13:138.
39. Hung C, Tang T, Wang C, Liu L, Peng L, Chen L. Impact of living arrangements on clinical outcomes among older patients with dementia or cognitive impairment admitted to the geriatric evaluation and management unit in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(Suppl 1):44-9.
40. Lu F-P, Chang W-C, Wu S-C. Geriatric conditions, rather than multimorbidity, as predictors of disability and mortality among octogenarians: A population-based cohort study. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(3):345-51.
41. Luk JKH, Chan WK, Ng WC, Chiu PKC, Ho C, Chan TC, et al. Mortality and health services utilisation among older people with advanced cognitive impairment living in residential care homes. *Hong Kong Med J.* 2013;19(6):518-24.
42. Mitoku K, Masaki N, Ogata Y, Okamoto K. Vision and hearing impairments, cognitive impairment and mortality among long-term care recipients: a population-based cohort study. *BMC Geriatr.* 2016;16:112.
43. Onder G, Liperoti R, Foebel A, Fialova D, Topinkova E, van der Roest HG, et al. Polypharmacy and mortality among nursing home residents with advanced cognitive impairment: results from the SHELTER study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):450.e7-12.
44. Schmidt M, Eckardt R, Altmeyden S, Wernecke K-D, Spies C. Functional impairment prior to major non-cardiac surgery is associated with mortality within one year in elderly patients with gastrointestinal, gynaecological and urogenital cancer: A prospective observational cohort study. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(1):53-9.
45. Woo J, Leung J. Multi-morbidity, dependency, and frailty singly or in combination have different impact on health outcomes. *Age (Dordr).* 2014;36(2):923-31.
46. Kryscio RJ, Abner EL, Lin Y, Cooper GE, Fardo DW, Jicha GA, et al. Adjusting for mortality when identifying risk factors for transitions to mild cognitive impairment and dementia. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(4):823-32.
47. Cano C, Samper-Ternent R, Al S, Markides K, Ottenbacher KJ. Frailty and cognitive impairment

- as predictors of mortality in older Mexican Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(2):142-7.
48. Lee Y, Kim J, Chon D, Lee K-E, Kim J-H, Myeong S, et al. The effects of frailty and cognitive impairment on 3-year mortality in older adults. *Maturitas*. 2018;107:50-5.
 49. Benedetti MG, Ginex V, Mariani E, Zati A, Cotti A, Pignotti E, et al. Cognitive impairment is a negative short-term and long-term prognostic factor in elderly patients with hip fracture. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(6):9.
 50. Ensrud KE, Lui L-Y, Paudel ML, Schousboe JT, Kats AM, Cauley JA, et al. Effects of Mobility and Cognition on Risk of Mortality in Women in Late Life: A Prospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(6):759-65.
 51. Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, Bienias JL, Leon CFM de, Evans DA. Biracial Population Study of Mortality in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2009;66(6):767-72.
 52. Schaller F, Sidelnikov E, Theiler R, Egli A, Staehelin HB, Dick W, et al. Mild to moderate cognitive impairment is a major risk factor for mortality and nursing home admission in the first year after hip fracture. *Bone*. 2012;51(3):347-52.
 53. Xue H, Sun Q, Liu L, Zhou L, Liang R, He R, et al. Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. *Compr Psychiatry*. 2017;78:91-7.
 54. Matusik P, Tomaszewski K, Chmielowska K, Nowak J, Nowak W, Parnicka A, et al. Severe frailty and cognitive impairment are related to higher mortality in 12-month follow-up of nursing home residents. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(1):22-4.
 55. Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):543-51.
 56. Ramos LR, Simoes EJ, Albert MS. Dependence in Activities of Daily Living and Cognitive Impairment Strongly Predicted Mortality in Older Urban Residents in Brazil: A 2-Year Follow-Up. *J Am Geriatr Soc*. 49(9):1168-75.
 57. Murad K, Goff DC, Morgan TM, Burke GL, Bartz TM, Kizer JR, et al. Burden of Comorbidities and Functional and Cognitive Impairments in Elderly Patients at the Initial Diagnosis of Heart Failure and Their Impact on Total Mortality: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail*. 2015;3(7):542-50.
 58. Guehne U, Luck T, Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mortality in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *NED*. 2007;29(3-4):226-34.

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de los artículos científicos

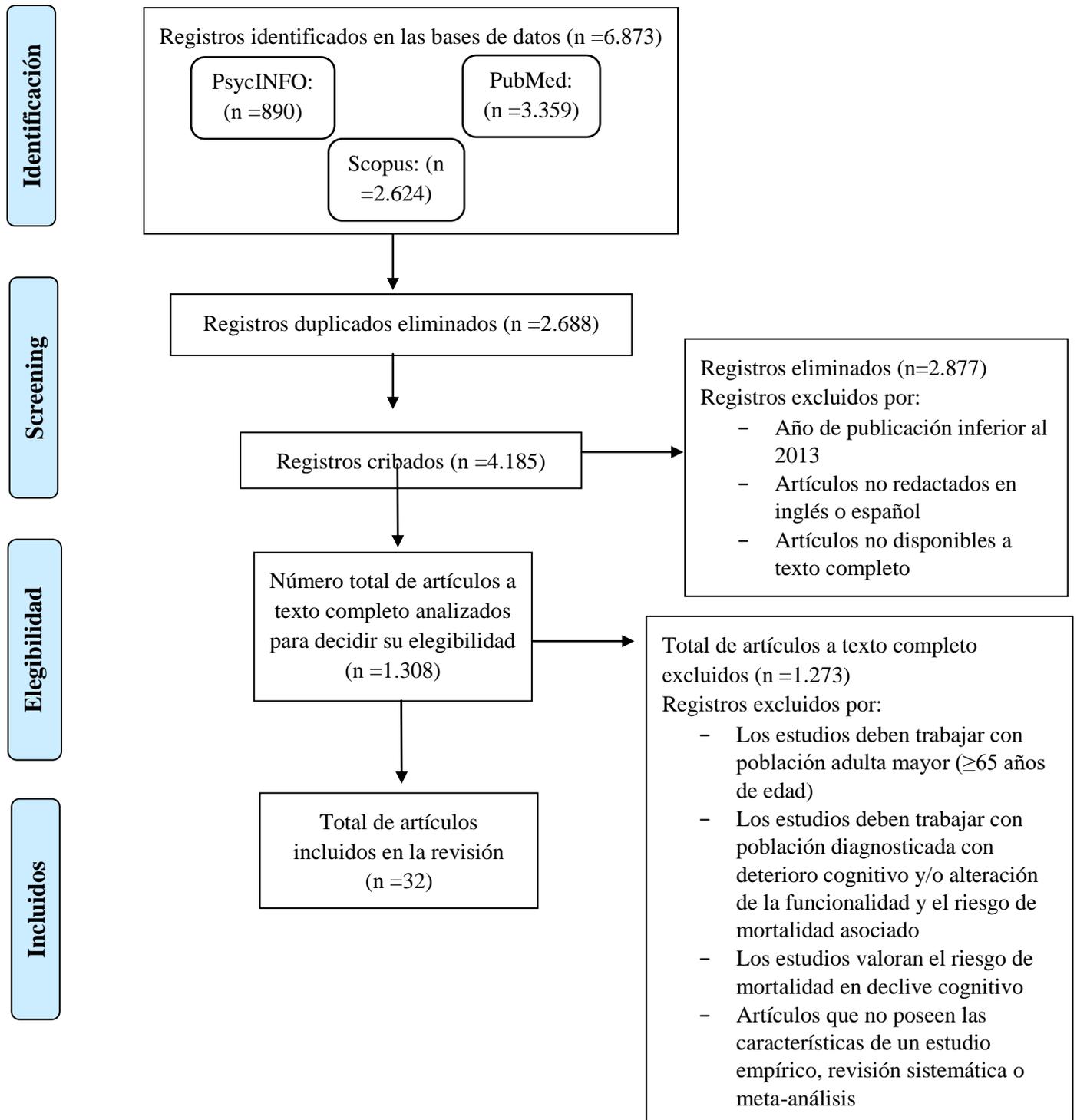


Tabla 1. Características de los artículos científicos utilizados para la revisión

Autor (es)/año	Objetivo	N		Diseño metodológico	Instrumentos de medida	Análisis estadístico
		Vivos	Fallecidos			
An y Liu (2016)	Examinar la relación entre DC y mortalidad por todas las causas en personas mayores chinas	7.474 3.042♂ 4.432♀ EM: 91,97 ± 1.13 años	NE	Estudio de cohorte	AVD, Versión china del MMSE	Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
AT et al. (2015)	Probar la validez predictiva física y multidimensional de diferentes fenotipos de fragilidad en entornos de América Latina, India y China	13.924 6.221♂ 7.703♀ EM: 74,1 ± 7,0 años	2.306 NE	Estudio de cohorte, poblacional	GMS, MNA, CSI-D, Criterios de Fried, CIE-10	Distribución de Poisson Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Bliemel et al. (2015)	Examinar la influencia del DC en los resultados funcionales y las tasas de complicaciones en pacientes con fractura de cadera durante el tratamiento hospitalario	402 109♂ 293♀ EM: 81 ± 8 años	25 NE	Estudio de cohorte, prospectivo, observacional	IB, CCI, MMSE, TUG, Puntaje ASA, Clasificación Clavien-Dindo	Pruebas <i>t</i> de Student de muestras independientes Test exacto de Fisher Modelo de regresión lineal multivariable
Connors et al. (2016)	Identificar los predictores de mortalidad en pacientes con DCL	185 100♂ 85♀	55 34♂ 21♀	Estudio no prescriptivo, observacional	MMSE, SMAF, NPI-Q	Prueba U de Mann-Whitney Modelo de riesgos proporcionales de Cox

		EM: 75,77 ± 6,90 años	EM: 78,55 ± 7,08 años			
Dodson, Truong, Towle, Kerins y Chaudhry (2013)	Evaluar la documentación médica (como una medida de reconocimiento) del DC en adultos mayores hospitalizados por insuficiencia cardíaca y su asociación con los resultados	282 132♂ 150♀ EM: 80,0 ± 8,0 años	NE	Estudio de cohorte, prospectivo	CAM, MMSE, Criterios de Framingham	Prueba <i>t</i> de Student Modelo de riesgos proporcionales de Cox Prueba de suma de rangos de Wilcoxon
Farid et al. (2013)	Determinar si el DC se correlaciona con un mal pronóstico en una población adulta mayor hospitalizada por enfermedades cardiovasculares	331 86♂ 245♀ EM: 87 ± 7 años	110 NE	Estudio de cohorte	MMSE	Prueba <i>t</i> de Student Prueba Chi cuadrado Modelo de regresión logística Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Fogg, Meredith, Bridges, Gould y Griffiths (2017)	Estimar la prevalencia de DC en pacientes mayores de 75 años sin diagnóstico de demencia en admisiones hospitalarias agudas, no electivas; describiendo las características clínicas, vía de atención médica, mortalidad y duración de la estadía	19.269 8.245♂ 11.024♀ EM: 85,1 ± 5,7 años	NE	Estudio retrospectivo, observacional	CIE-10, AMT, MUST, NEWS	Prueba de Chi cuadrado Pruebas de Kruskal-Wallis Modelo de análisis de la varianza Prueba de Dunn
Gao et al.	Examinar las asociaciones entre la	2.000	473	Estudio de	CSI-D, CERAD, IU Token	Modelo de análisis de la

(2014)	función cognitiva, el IMC y la mortalidad a 7 años en un cohorte chino rural de edad avanzada	921♂ 1.079♀ EM: 71,94 ± 5,16 años	NE	cohorte poblacional	Test, IU Story Recall Task, Test de Fluencia Categorical	varianza Prueba de Chi cuadrado Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Hung et al. (2017)	Evaluar el impacto de los arreglos de vivienda en la mortalidad y el deterioro funcional en pacientes mayores con demencia o DC después del alta de una unidad de evaluación y manejo geriátrico (GEMU) en Taiwán	395 301♂ 94♀ EM: 86,8 ± 6,07 años	63 NE	Estudio de cohorte, retrospectivo	IB, AIVD, CFS, GDS-5, MMSE, CIRS-G, MNA-SF, Escala de Braden, STRATIFY	Prueba <i>t</i> de Student Prueba U de Mann-Whitney Test exacto de Fisher Modelo de regresión logística multivariable
Iwasa et al. (2013)	Examinar la relación longitudinal entre la función cognitiva y la mortalidad por todas las causas entre adultos mayores japoneses que viven en una comunidad	840 454♂ 386♀ EM: 75,6 ± 3,4 años	191 139♂ 52♀ EM: 77,6 ± 3,8 años	Estudio de cohorte prospectivo, longitudinal	MMSE, TMIG-IC	Modelos de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Katsoulis et al. (2014)	Examinar si la asociación documentada entre el funcionamiento cognitivo subóptimo y la mortalidad por causas cardiovasculares también se aplica a la	733 265♂ 468♀ EM: 75,45 ±	86 NE	Estudio longitudinal, prospectivo	MMSE	Modelo de riesgos proporcionales de Cox

	mortalidad por cáncer	5,01 años				
Kryscio et al. (2013)	Explorar el uso de un modelo semi-Markov para ajustar los efectos de eventos competitivos y la censura de intervalos cuando examinamos los factores de riesgo potenciales para las transiciones a DCL clínico y/o demencia	531 196♂ 335♀ EM: 73,2 ± 7,4 años	209 NE	Estudio de cohorte longitudinal	CDR, NART, RAVLT, WAIS-R, WRAT-4, Test de Stroop, Iowa Dementia Screening Battery, Washington University Battery, Alzheimer Disease Assessment Scale, Criterios del DSM-IV, NINCDS-ARDA	Modelo Semi-Markov Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Lipnicki et al. (2017)	Investigar los factores de riesgo demográficos, de estilo de vida, de salud, médicos y de otro tipo para la demencia, DCL y la mortalidad, y determinar en qué medida estos son compartidos o únicos	873 383♂ 490♀ EM: 78,7 ± 4,8 años	114 67♂ 47♀ EM: 81,3 ± 5,0 años	Estudio de cohorte longitudinal, poblacional	MMSE, GDS, BSIT, NART, TMT-A y B, Digit Symbol-Coding, Logical Memory Story A delayed recall, RAVLT, TRVB, TDB, COWAT, Fluencia semántica, Block Design, Grooved Pegboard Test	Modelo de regresión logística multinomial
Llibre et al. (2014)	Estimar la prevalencia de la fragilidad y sus factores de riesgo; la incidencia de dependencia, y el riesgo de mortalidad y los predictores asociados	2.813 977♂ 1.836♀ EM: 74 años	608 243♂ 365♀ NE	Estudio longitudinal prospectivo	AGECAT, CERAD, CSI-D, CIE-10, Criterios del DSM-IV, Criterios de Fried, Gilleard's Scale of Caregiver time,	Prueba de Chi cuadrado Prueba t de Student Distribución de Poisson Modelo de riesgos

					Davis's caregiver activity questionnaire	proporcionales de Cox
Lu, Chang y Wu (2016)	Examinar el impacto de las condiciones geriátricas y la multimorbilidad en el riesgo de discapacidad incidente y la mortalidad entre los adultos jóvenes y viejos	2.441 1.319♂ 1.122♀ EM: 77,5 años	350 228♂ 122♀ NE	Estudio de cohorte poblacional	AVD, SPMSQ, Versión china del Short form of the CES-D	Modelo de regresión logística multivariable Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Luck et al. (2017)	Investigar el riesgo de mortalidad y el tiempo de supervivencia en casos nuevos de DC en la vejez	2.089 744♂ 1.345♀ EM: 81,2 ± 3,4 años	859 NE	Estudio de cohorte prospectivo	SIDAM, GDS, Escala de Lawton y Brody, Escala de Deterioro Global, Escala de Demencia de Blessed, Criterios de CASMIN	Prueba U de Mann-Whitney Prueba t de Student Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Luk et al. (2013)	Examinar la demografía, las comorbilidades y las características clínicas de los residentes más antiguos de la residencia para personas mayores con DC avanzado	312 71♂ 241♀ EM: 88 ± 8 años	107 31♂ 76♀ EM: 89 ± 8 años	Estudio de cohorte longitudinal	AMT, IB, NR	Pruebas t de Student de muestras emparejadas e independientes
Marengoni et al. (2013)	Explorar el riesgo de mortalidad de acuerdo al estado cognitivo durante y	1.201 580♂	119 NE	Estudio longitudinal	IB, SBT, CIRS-G, CIE-9	Análisis univariado Modelos de regresión logística

	después de tres meses de hospitalización en personas mayores años	621♀ EM: 79,1		prospectivo		
Meng y D'Arcy (2013)	Investigar el riesgo de morbilidad asociado con diferentes niveles de DC y el riesgo de mortalidad asociado con demencia en comparación con personas mayores cognitivamente intactas	2.914 1.038♂ 1.876♀ RE: 65-85 años	1.472 NE	Estudio longitudinal, poblacional	3MSE, CAMDEX, Criterios del DSM-III-R	Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Mitoku, Masaki, Ogata y Okamoto (2016)	Evaluar la asociación entre problemas auditivos, visuales y mortalidad en personas mayores con DC	1.754 605♂ 1.149♀ EM: 80,89 ± 7,39 años♂ EM: 82,42 ± 6,95 años♀	NE	Estudio de cohorte poblacional	CIE-10, National Assessment Tool for determining eligibility for long term care insurance, Functional Assessment measures for cognitively impaired elders	Prueba de Chi cuadrado Prueba U de Mann-Whitney Prueba <i>t</i> de Studen Test exacto de Fisher Modelo de regresión logística Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Onder et al. (2013)	Evaluar si el efecto de la polifarmacia en la mortalidad difiere según la esperanza de vida estimada en una muestra de usuarios de hogares de personas mayores con DC avanzado	822 192♂ 630♀ EM: 84,6 ± 8,0 años	114 NE	Estudio longitudinal, prospectivo	CPS, ADEPT, InterRAI LTCF, 7-point Activities of Daily Living Hierarchy Scale	Prueba U de Mann-Whitney Prueba de Chi cuadrado Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de

						Kaplan-Meier
Paddick et al. (2015)	Informar la tasa de mortalidad para las personas con demencia, DCL y sin deterioro a lo largo de 4 años de seguimiento	211 68♂ 143♀ RE: 70-85 años o más	78 23♂ 55♀ RE: 85 años o más	Estudio de prevalencia, poblacional	CSI-D, Criterios del DSM-IV, NINDS-AIREN, NINCDS-ADRDA	Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Park, Lee, Suh, Kim y Cho (2014)	Evaluar las tasas de mortalidad y predictores en personas mayores con demencia no tratada en una comunidad rural	1.035 435♂ 600♀ EM: 77,2 ± 6,4 años	392 NE	Estudio longitudinal, prospectivo y poblacional	MMSE, PAS-K, Escala Katz, Criterios del DSM-III-R, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN	Modelo de análisis de la varianza Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Perna et al. (2015)	Evaluar la asociación entre DC no progresivo hasta la demencia y la mortalidad por todas las causas y causas específicas, y la naturaleza de la asociación entre estas	1.622 656♂ 966♀ EM: 73,9 ± 2,8 años	231 132♂ 99♀ NE	Estudio de cohorte, observacional	COGTEL, versión A, CIE-10	Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Power et al. (2017)	Examinar la prevalencia de demencia, DCL y cognición normal en adultos mayores de 65 años admitidos en un hospital general de referencia terciara a través de cualquier ruta y bajo	143 63♂ 80♀ EM: 78,2 ± 7,4 años	39 NE	Estudio prospectivo, observacional	CCI, GDS-4, GAI-SF, CAM, MMSE, MoCA, FAST, 6-CIT, Criterios de Petersen, Criterios del DSM-IV	Pruebas U de Mann-Whitney Pruebas de Kruskal-Wallis Modelos de regresión logística Análisis de Bootstrap

cualquier especialidad

Schmidt,	Investigar el valor pronóstico de los	131	37	Estudio de	MMSE, IB, Escala de Lawton	Modelo de regresión logística
Eckardt,	elementos de la evaluación geriátrica,	58♂	18♂	cohorte,	y Brody, TUG, MNA, GDS,	Estimador de supervivencia de
Altmeppen,	en particular la prueba TUG y el IB	73♀	19♀	prospectivo	CCI, ASA, POSSUM,	Kaplan-Meier
Wernecke y	para la mortalidad postoperatoria a un	EM: 71 años	EM: 71		Clasificación Clavien-Dindo	Prueba <i>t</i> de Student
Spies (2018)	año en pacientes mayores con cáncer		años			Prueba U de Mann-Whitney
Takata et al.	Determinar si la asociación entre la	207	120	Estudio	Versión japonesa del MMSE,	Modelo de análisis de la
(2014)	función cognitiva y la mortalidad sigue	90♂	88♂	prospectivo,	CIE-10	varianza
	presente en personas muy mayores de	117♀	32♀	transeccional		Prueba <i>t</i> de Student
	una comunidad japonesa	RE: ≥85 años	NE			Modelo de riesgos
						proporcionales de Cox
						Estimador de supervivencia de
						Kaplan-Meier
Tarazona et	Identificar cómo la severidad de la	1.258	710	Estudio	IB, GDS, CCI, CAM, Criterios	Prueba <i>t</i> de Student-Fisher
al. (2015)	demencia influye en la recuperación	311♂	NE	retrospectivo,	del DSM-IV, Criterios de	Prueba de tendencial lineal de
	funcional y mortalidad en pacientes	947♀		observacional	Framingham	Mantel-Haenszel
	mayores hospitalizados por fractura de	EM: 83,75 ±				Modelo de riesgos
	caída	6,01 años				proporcionales de Cox
						Estimador de supervivencia de
						Kaplan-Meier
Weidung,	Investigar si la asociación de la presión	1.115	293	Estudio de	MMSE, IB,	Prueba <i>t</i> de Student

Littbrand, Nordström, Carlberg y Gustafson (2016)	arterial con la mortalidad difería con respecto al puntaje en el MMSE en una muestra representativa de personas mayores	373♂ 742♀ EM: 89,4 ± 4,6 años	NE	cohorte	Criterios del DSM-IV	Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Woo y Leung (2014)	Examinar los efectos independientes y combinados de cuatro resultados de salud: mortalidad, disminución de la función física, depresión y polifarmacia	4.000 2.000♂ 2.000♀ RE: ≥65 años	711 NE	Estudio de cohorte	GDS, AIVD, Escala PASE, Cardiovascular Health Study score	Prueba de Chi cuadrado Prueba de Wilcoxon Estadístico C de Harrell Modelo de regresión logística Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Wu et al. (2014)	Determinar si el DC evaluado por medio de exámenes de salud geriátricos anuales se asocia con mayor mortalidad en personas mayores	77.541 39.365♂ 38.176♀ EM: 73,1 ± 6,6 años	3.842 NE	Estudio de cohorte	SPMSQ, BSR5-5, CIE-9	Modelo de riesgos proporcionales de Cox Estimador de supervivencia de Kaplan-Meier
Yu et al. (2017)	Evaluar los efectos sinérgicos entre DC y discapacidad física en hombres de 80 años o más de una comunidad de jubilados en Taiwán	305♂ EM: 85,1 ± 4,1 años	89♂ EM: 85,1 ± 4,1 años	Estudio de cohorte prospectivo	CGA, IB, CCI, MMSE, Versión china del GDS-15 ítem	Prueba independiente <i>t</i> de Student Prueba de Chi cuadrado Modelo de riesgos proporcionales de Cox

Estimador de supervivencia de

Kaplan-Meier

3MSE: Modified Mini Mental State Exam; **6-CIT:** 6-item Cognitive Impairment Test; **ADEPT:** Advanced Dementia Prognostic Tool; **AGECAT:** Geriatric Mental State and its computerized algorithm; **AIVD:** Actividades Instrumentales de la Vida Diaria; **AMT:** Abbreviated Mental Test; **ASA:** Sociedad Americana de Anestesiología; **AVD:** Actividades de la Vida Diaria; **BSIT:** Brief Smell Identification Test; **BSRS-5:** 5-item Brief Symptom Rating Scale; **CAM:** Método para la Evaluación de la Confusión; **CAMDEX:** Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination; **CASMIN:** Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations; **CCI:** Índice de Comorbilidad de Charlson; **CDR:** Clinical Dementia Rating Scale; **CFS:** Clinical Frailty Scale; **CERAD:** Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; **CES-D:** Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos; **CGA:** Comprehensive Geriatric Assessment; **CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades; **CIRS-G:** Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics; **COGTEL:** Cognitive Telephone Screening Instrument; **COWAT:** Controlled Oral Word Association Test; **CPS:** Cognitive Performance Scale; **CSI-D:** Community Screening Instrument for Dementia; **DC:** Deterioro Cognitivo; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve; **DSM:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; **EM:** Edad Media; **FAST:** Functional Assessment Staging Tool; **GAI-SF:** Short form of the Geriatric Anxiety Inventory; **GDS:** Escala de Depresión Geriátrica; **GMS:** Geriatric Mental State Examination; **IB:** Índice de Barthel; **IU:** Universidad de Indiana; **IMC:** Índice de Masa Corporal; **InterRAI LTCF:** InterRAI Instrument for Long Term Care Facilities; **MMSE:** Mini-Mental State Examination; **MNA-SF:** Mini-Nutritional Assessment – Short form; **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment; **MUST:** Malnutrition Universal Screening Tool; **NART:** National Adult Reading Test; **NE:** No Especificado; **NEWS:** National Early Warning Score; **NINCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and Related Disorders Association; **NINDS-AIREN:** National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; **NPI-Q:** Cuestionario de Inventario Neuropsiquiátrico; **NR:** Norton Score; **PAS-K:** Korean version of the Psychogeriatric Assessment Scale; **PASE:** Physical Activity Scale for the Elderly score; **POSSUM:** Physiological and Operative Severity Scoring system for enumeration of Mortality and morbidity; **RAVLT:** Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey; **RE:** Rango de Edad; **SBT:** Short Blessed Test; **SIDAM:** Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of Alzheimer Type, Multi-infarct Dementia, and Dementia of other Aetiology according to DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10; **SMAF:** Functional Autonomy Measurement System; **SPMSQ:** Short Portable Mental Status Questionnaire; **STRATIFY:** St. Thomas's Risk Assessment Tool in Falling Elderly Inpatients; **TDB:** Test de Denominación de Boston; **TMIG-IC:** Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index Competence; **TMT-A y B:** Trail Making Test-A y B; **TRVB:** Test de Retención Visual de Benton; **TUG:** Time Up and Go Test; **WAIS-R:** Escala de Inteligencia para Adultos Revisada de Wechsler; **WRAT-4:** Wide Range Achievement Test-4 Reading Subtest.



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA MADRE Y MAESTRA
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 UNIDAD TÉCNICO ASESORA DE INVESTIGACIÓN

ANALES DE MEDICINA PUCMM

Guía para la Elaboración del Manuscrito de Publicación

El propósito de esta guía es ofrecer los requerimientos mínimos para la publicación de artículos de investigación en la revista de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.

Normas Generales

Los artículos que se someten a la revista deben ser originales o artículos de revisión y deben remitirse de la siguiente manera:

- El manuscrito debe enviarse al correo analesdemedicina@pucmm.edu.do como un documento de Microsoft Word y debe escribirse a doble espacio en todas las secciones. Todas las páginas, incluyendo la del título, deben ser enumeradas.
- El texto del manuscrito debe estar escrito en español o en inglés.
- Las tablas, ilustraciones o figuras y los gráficos deberán presentarse individualmente en una hoja, con sus respectivos títulos y leyendas, enumeradas y a espacio doble. En el caso de las figuras o ilustraciones, deberán obtenerse los permisos correspondientes para su uso, en caso que no sean de la propia autoría de los autores. Se recomienda un máximo de 6 por artículo.
- Se espera que el manuscrito no contenga más de 4,000 palabras (artículo original) o 5,000 palabras (artículo de revisión), sin incluir el resumen analítico/abstract, referencias, tablas, figuras, ilustraciones y gráficos.

Artículos Originales

El manuscrito que se somete para publicación, tanto de estudios observacionales como experimentales, debe estar organizado en las siguientes secciones: introducción, métodos, resultados y discusión.

El contenido del manuscrito es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación.**
 - I. **Título del artículo.** Utilice un título conciso que facilita la lectura. También es necesario que sea un título llamativo, que capte la atención del lector y que represente el enfoque de la investigación. Se recomienda utilizar una terminología

que aumente la sensibilidad y la especificidad en la búsqueda. No se recomiendan títulos muy cortos porque pueden obviar información importante.

2. **Nombres de los autores y sus afiliaciones.** En el caso de las tesis de grado, es mandatorio enlistar como afiliación la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.
 3. **Nombre del Departamento y la institución** a la cual será atribuido el trabajo. En el caso de las tesis de grado, es mandatorio nombrar a la Escuela y a la Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.
 4. **Información de contacto** del primer autor o del autor por correspondencia.
 5. **Fuente de financiamiento.**
 6. **Conteo de palabras.** No se incluyen en este conteo: resumen analítico (abstract), agradecimientos, leyendas y referencias.
 7. **Cantidad de figuras y tablas.**
- **Declaración de conflicto de intereses**
Puede descargar el modelo del ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), disponible en el siguiente sitio de internet: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf. También puede redactar una comunicación tomando esta información de base.
 - **Resumen analítico/Abstract.** Es una parte muy importante del manuscrito. Debe estar escrito de forma clara, con suficiente detalle, tanto en español como en inglés. Para algunos este es la carta de presentación del artículo, ya que muchos lectores se refieren a él para buscar más información sobre el estudio; en otros casos, este es la única información a la que tienen acceso algunos lectores. De esta manera, es imprescindible que esta sección refleje el contenido del artículo con la mayor precisión posible. En el caso de las tesis de grado, por convención hemos adoptado un total de 250 palabras para los estudios descriptivos y los estudios observacionales; en el caso de ensayos clínicos o estudios experimentales se permitirá hasta 300 palabras. Deberá incluir: introducción, métodos, resultados, conclusión y palabras claves (3-5), estas últimas basadas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) o Medical Subject Headings (MeSH).
 - **Introducción.** Debe proveer de forma clara y precisa el contexto o los antecedentes del problema estudiado. Debe expresar el propósito o el objetivo del estudio o la hipótesis que se evalúa en el mismo. A menudo se prefiere presentar el objetivo del estudio como una pregunta. Utilice solo referencias que sean pertinentes y no incluya datos o conclusiones del trabajo que se está presentando en este artículo.
 - **Métodos.** Debe incluir la información que estaba disponible cuando se escribió el protocolo del estudio. Si apareciera algún dato durante o después del estudio, deberá referirse en la sección de resultados. Su contenido incluye, pero no se limita a:
 1. Descripción de la población estudiada y del proceso de selección. Es importante mencionar los criterios de inclusión y los criterios de exclusión y explicar por qué fueron delimitados. Es importante expresar cómo se midieron estos criterios y su relevancia para el estudio.
 2. Identifique los métodos, los equipos (incluyendo el nombre del fabricante), todos los procedimientos con suficiente detalle como para que se puedan reproducir los resultados. Si alguno de los métodos ha sido tomado de otros estudios, ofrezca las referencias adecuadas.
 3. Debe referir información y describir en detalle los métodos utilizados para encontrar, seleccionar, extraer y resumir los datos obtenidos.

4. En lo que refiere al tratamiento estadístico, debe detallarse lo suficiente como para que cualquier lector pueda tomar la información original y verificar los resultados que se reportan. Mencione el paquete estadístico utilizado. Debe incluir suficiente información sobre los resultados, no solo los estimados, sino las medidas de incerteza a su alrededor, esto es, los intervalos de confianza. No solo presente los resultados de la prueba de hipótesis.
- **Resultados.** Los resultados deben presentarse en un orden lógico. Utilice tablas, figuras. Presente los resultados más importantes al inicio. No describa todos los resultados de las tablas o de los gráficos en el texto, refiérase solo a los más relevantes. Es importante presentar los datos relativos y las cifras absolutas relacionadas. No presente los mismos datos en tablas y en gráficos.
 - **Discusión.** Debe presentar los aspectos novedosos y más relevantes del estudio y las conclusiones que se derivan de esta investigación a la luz del contexto en el que se realizó. No debe detallar ninguna información que ha sido presentada en la introducción ni en la sección de resultados. Puede ser beneficioso iniciar con un breve resumen de los datos y luego tratar de explicar estos hallazgos, comparar con la literatura existente, declarar las limitantes del estudio y las fortalezas. Es importante que se describan las implicaciones de estos hallazgos para futuras investigaciones, para la práctica clínica o para la salud pública.
 - **Referencias.** Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Artículos de Revisión

El texto del manuscrito que se somete para publicación, tanto de estudios observacionales como experimentales, debe estar escrito en español y organizado en las siguientes secciones: introducción, métodos, resultados y discusión.

El contenido del manuscrito es como se muestra a continuación:

- **Página de presentación**

La página de presentación contendrá la información básica del artículo que aparecerá en la página inicial del documento. Debe de presentar:

 - **Título:** preferiblemente conciso e informativo. Se recomienda entre 8 a 12 palabras, como máximo. No debe ser un título resumido o abreviado, sino el título completo del artículo.
 - **Autores:** se debe incluir sus nombres y afiliaciones. Todas las afiliaciones deben estar indicadas con letra superíndice minúscula después del nombre de cada autor.
 - **Autor por correspondencia:** indicar claramente el autor determinado a manejar la correspondencia en todas las etapas de evaluación durante la publicación, así como después de ser publicado. Se debe asegurar de proporcionar la dirección de correo electrónico y de agregar datos de contacto actualizados.
- **Resumen**

Incluye una descripción de los temas cubiertos y/o una idea general del artículo. Esta es la información inicial que el lector revisará. Debe de ser preciso e informativo, tanto en español como en inglés. Se recomienda que este incluya entre 200-250 palabras. Inmediatamente después del resumen, proporcione un máximo de 6 palabras clave, evitando términos plurales y conceptos múltiples (evite, por ejemplo, "y", "de"). Estas

palabras clave se utilizarán para fines de indexación.

▪ **Abreviaturas (opcional)**

Puede definir las abreviaturas que no son estándar en este campo en una nota al pie que se colocará en la primera página del artículo. Tales abreviaturas que son inevitables en el resumen deben definirse en su primera mención allí, así como en la nota al pie. Asegure la consistencia de las abreviaturas a lo largo del artículo.

▪ **Tabla de contenido (opcional)**

Puede incluir una tabla (o índice) de contenido que facilite al lector la organización del texto y debe indicar la página por sección o título del artículo.

▪ **Cuerpo del artículo**

Debe señalar y diferenciar cada acápite del cuerpo del artículo: los títulos o secciones en negrita, y subtítulos o subsecciones en letra cursiva. Además, se recomienda dividir el artículo en secciones claramente definidas y numeradas en orden secuencial (1.1, 1.2, etc.), sin incluir el resumen. Se sugiere seguir el siguiente esquema general:

- **Introducción:** Incluye una descripción del tema y antecedentes relevantes de la revisión del tema.
- **Desarrollo:** Representa 70-90% de todo el texto.
- **Conclusión:** Establece las implicaciones de los hallazgos e identificar posibles nuevos campos de investigación.

▪ **Agradecimientos (opcional)**

Se pueden indicar los nombres completos de las personas, agencias o programas de financiamiento, así como sus contribuciones específicas al proyecto, si aplica.

▪ **Referencias**

Debe incluir por lo menos 25 referencias y deben estar organizadas por número en el orden en que fueron citadas en el texto. Utilice las Recomendaciones ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Referencias bibliográficas

1. Nature. Formatting guide.
2. Mayer P. Guidelines for writing a Review Article. Plant Science Center. 2009
3. Axinthe D. International Journal of Machine Tools and Manufacture. Elsevier. 2017.
4. Organización Panamericana de la Salud. Instrucciones para los autores y pautas para la presentación de manuscritos. Revista Panamericana de Salud Pública.

