

Anales de Medicina

PUCMM



Órgano oficial de expresión de la
Escuela de Medicina

Volumen 11, Número 2, Año 2021

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

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

Reportes de Casos

- 1. Hipofisitis xantogranulomatosa sin alteración hormonal: reporte de caso y revisión de la literatura**
M. Venegas Cruz, S. Díaz Cruz, R. Estévez Castro.....4
- 2. Puente muscular en la arteria descendente anterior como causa de síndrome coronario agudo: a propósito de un caso**
Nouri Kandany V, Pichardo Tejada E, Paulino Pérez D, Isabel Marte M.....15
- 3. Cases series of unusual presentation of nontyphoidal salmonella in seven children**
Yamel Liriano Cepeda, Lydia Figueroa Maisonet, Gabriella Morantes Betancourt, Sanet Torres Torres.....21

Artículos Originales

- 4. Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus de Santiago, República Dominicana**
Yanely López Bencosme, Ana K. Vásquez González, Salma A. Sánchez Fernández, Nelson Martínez, Ana Castillo de la Cruz.....27
- 5. Uso rutinario de oxígeno en pacientes con infarto agudo al miocardio, perspectiva en República Dominicana, 2021**
Elly Pichardo, Vahid Nouri Kandany, María Isabel Marte, Quisqueya Cáceres Polanco, Carolin Santos Castillo, Yismeily Reyes Bueno, Rafaelina Concepción Lantigua.....41

Artículos de Revisión

- 6. Papel de la nefrina en el diafragma de la ranura de filtración y mutaciones asociadas**
De León A, Hernández M, De León L, López L.....58
- 7. Vía de señalización Hippo**
Quezada Solano V.....71

Guía para Autores

Reporte de Caso

Hipofisitis xantogranulomatosa sin alteración hormonal: reporte de caso y revisión de la literatura

M. Venegas Cruz¹, S. Díaz Cruz², R. Estévez Castro³

¹*Departamento de Neurocirugía, Clínica Corominas, Santiago de los Caballeros, República Dominicana. Contacto: dr.miguelvenegas@gmail.com*

²*Egresada, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra.*

³*Departamento de Patología, Clínica Corominas, Santiago de los Caballeros, República Dominicana.*

RESUMEN

Etimológicamente se conoce como hipofisitis a la inflamación de la glándula pituitaria. Esta patología alberga su importancia, entre otras cosas, en la variedad de diagnósticos clínico-quirúrgicos que puede simular a nivel selar, y puede a su vez estar vinculada con disturbios endocrinológicos propiciados tanto por destrucción celular como por el proceso inflamatorio propiamente dicho. En el siguiente trabajo de investigación se detalla la historia clínica, manejo clínico-quirúrgico y evolución postquirúrgica de un masculino de 28 años con antecedente de diabetes mellitus tipo I en tratamiento, y diagnóstico de hipofisitis xantogranulomatosa sin alteraciones hormonales al momento de la evaluación primaria. Aunado a esto, se realizará una revisión de la literatura correspondiente en torno al tema en cuestión.

Palabras claves: Hipofisitis xantogranulomatosa, diabetes mellitus, región selar.

ABSTRACT

Etymologically, inflammation of the pituitary gland is known as hypophysitis. This pathology harbors its importance, among other things, in the variety of clinical-surgical diagnoses that it can simulate at the sellar level and may in turn be linked to endocrinological disorders caused by both cell destruction and the inflammatory process itself. The following research work details the clinical history, clinical-surgical management, and postsurgical evolution of a 28-year-old male with a history of type I diabetes mellitus under treatment, and a diagnosis of xanthogranulomatous hypophysitis without hormonal alterations at the time of the primary evaluation. In addition to this, a review of the corresponding literature will be carried out on the subject in question.

Keywords: Xanthogranulomatous hypophysitis, diabetes mellitus, sellar region.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios son las lesiones tumorales que se presentan con mayor frecuencia, sin embargo, a nivel selar es poco común que ocurran lesiones inflamatorias e infiltrantes como el caso de los xantogranulomas, y cuando ocurren, generalmente son producidos por alteraciones secundarias, tales como hemorragias, isquemia o degeneración necrótica producto de una lesión tumoral, como es el caso de un adenoma hipofisario, quiste de la bolsa de Rathke, meningioma, lesión metastásica o un craneofaringioma, mientras que en el caso de los xantogranulomas primarios no se observa la asociación con otras alteraciones preexistentes (7) (8).

Por otro lado, la hipofisitis, que hace referencia a la inflamación aislada de la glándula hipofisaria, posee una incidencia actual inferior al 1% del total de patologías que afectan dicho órgano, traduciéndose 1 caso por cada 9 millones de habitantes anualmente. Del mismo modo, la localización del infiltrado inflamatorio a nivel histopatológico permite agrupar los casos de hipofisitis en adenohipofisitis, infundibulohipofisitis o panhipofisitis, según esta se encuentre a nivel de hipófisis anterior, tallo hipofisario o la totalidad de la glándula, respectivamente. (2) (3) (9).

Otro de los modos de clasificación de esta patología puede ser primaria o secundaria. En el primer caso, cuando no se relaciona con una condición preexistente, puede subclasificarse en autoinmune, granulomatosa, xantomatosa, linfoplasmática y vinculada a IgG4; mientras que en el segundo caso existe un origen inflamatorio sistémico o de lesiones circundantes. (6) (2). Dentro de su baja frecuencia de aparición, estas lesiones poseen predilección por el sexo femenino, con una mayor incidencia en la tercera y cuarta década de la vida (6) (10).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 28 años con antecedentes mórbidos conocidos de diabetes mellitus tipo I de 2 años de diagnóstico, en tratamiento médico de insulino terapia, sin otros antecedentes que reportar, que acude a consulta médica del centro de atención en salud Clínica Corominas en Santiago de los Caballeros el 18 de mayo de 2021 por presentar cuadro de cefalea holocraneana y disminución leve de la libido, de inicio subagudo con dos meses de evolución. La cefalea se describe como holocraneana, dolor de tipo opresivo, incapacitante, asociado a fotofobia y molestia retroocular leve, valorado en 6/10 en la escala visual análoga, refractario a medicación analgésica.

El referido acude con estudios oftalmológicos previos de tipo campimetría de Humphrey 30-2 del mes de abril del 2021 donde se hace evidente la disminución generalizada a la sensibilidad en ojo izquierdo, respetando la línea media. Del mismo modo poseía estudio de ultrasonografía de partes blandas a nivel de cuello que data de diciembre del 2021, en donde se reporta la presencia de un nódulo tiroideo mixto en lóbulo izquierdo más bocio ipsilateral, no asociados con alteraciones en el perfil tiroideo al momento.

Estudios de imagen de tipo resonancia magnética nuclear (RMN) simple en secuencias ponderadas T1, T2 y FLAIR que datan del mes de diciembre del 2020 revelan lesión hipofisaria de 2.0x1.5 centímetros al momento. Posteriormente se realiza nuevo estudio de resonancia magnética con cortes de 2 mm, axiales y sagitales, en secuencias ponderadas T1 y T2 con contraste paramagnético a nivel de glándula hipofisaria del mes de febrero de 2021 muestran presencia de macroadenoma hipofisario, con medidas de 2.3x1.8 centímetros, asociado a efecto de masa moderado (Fig. 1, 1.1, 1.2 y 1.3). Estas mismas dimensiones son obtenidas en un nuevo estudio sin contraste realizado el mes de abril del 2021. El paciente contaba con estudios de laboratorio y perfil hormonal completo al momento

de la evaluación, cuyos valores de interés se ilustran en la tabla 1.

Ante los hallazgos antes descritos se decide indicar tomografía axial computarizada del macizo facial y senos paranasales, así perfil hormonal actualizado, con la finalidad de planear manejo quirúrgico con abordaje transesfenoidal. Los estudios tomográficos revelaron la presencia de quiste de retención maxilar derecho, así como desviación del septum nasal hacia la izquierda (Fig. 2 y 2.1). Por otro lado, el perfil hormonal actualizado no reveló anomalías en los parámetros estudiados.

Posterior a esto, se adopta conducta quirúrgica con realización de resección de lesión supratentorial y de línea media a nivel selar por medio de abordaje microscópico transesfenoidal y toma de biopsia, así como remodelación selar, descompresión de nervio óptico bilateral y liberación de adherencias, obteniendo fragmento para análisis histopatológico, cuyo aspecto macroscópico era de coloración grisácea y consistencia blanda. A nivel microscópico se observaron escasos fragmentos formados por material de contenido proteico y presencia de células inflamatorias, con predominancia de macrófagos de tipo espumoso, descritos como xantocitos. Estos últimos acompañados de linfocitos maduros y células plasmáticas, con

áreas que presentan presencia de cristales de colesterol engullidos por macrófagos, sin datos de malignidad asociados, arrojando el diagnóstico histopatológico definitivo de hipofisitis xantogranulomatosa (Fig. 4 y 4.1).

Actualmente el paciente muestra mejoría total del cuadro de cefalea antes referido, así como mejoría progresiva en la disminución de la libido y la función visual, al momento sin medicación analgésica de apoyo. Sin embargo, la insulino terapia se mantiene debido al diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo I, notando a pesar de ello, mejoría en el control de las cifras de glicemia capilar, así como menores niveles de hemoglobina glucosilada y electrolitos séricos en el postquirúrgico (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los xantogranulomas son lesiones de carácter histológico mixto engullidas en lípidos que con poca frecuencia se presentan a nivel selar, ya que aparecen más comúnmente en oído medio, senos paranasales, plexos coroideos o a nivel de la porción petrosa del hueso temporal. Es importante destacar que este tipo de tumores resultan difíciles de diagnosticar en el contexto clínico por medio de parámetros imagenológicos o de laboratorio, ya que supone un reto la distinción clínica entre un adenoma hipofisario y una lesión

inflamatoria de este tipo, sobre todo cuando la clínica no se asocia a disturbios hormonales francos (5) (6).

Dentro de la gama de hallazgos clínicos que pueden presentarse en estos casos figura la alteración visual progresiva asociada a náuseas y vómitos, aunado a las alteraciones endocrinológicas, debido al efecto compresivo sobre estructuras adyacentes, que en ciertos casos puede ser severo (1). Estos datos concuerdan con el caso previamente descrito, a excepción de que las alteraciones hormonales prequirúrgicas del paciente no eran suficientes ni concordantes con la disminución de la libido que experimentaba. De acuerdo con Li y cols. es posible obtener una resección supratotal con mejoría objetiva y subjetiva del cuadro prequirúrgico, con la salvedad de la permanencia de las alteraciones hormonales a mediano plazo, tales como diabetes insípida central, deficiencia de hormonas adenohipofisarias e hiperprolactinemia. La denominación transquirúrgica de las lesiones abordadas por vía transesfenoidal para su resección le describen como una lesión de aspecto sólido-quístico, de coloración rosa grisáceo y con contenido fibro-proteináceo, oleoso de color amarillento, que corresponde con lo observado en este caso (7).

En la praxis médica diaria resulta importante reconocer y distinguir este tipo de lesiones infiltrativas inflamatorias de lesiones no inflamatorias encapsuladas de comportamiento similar, tales como el xantogranuloma. En el contexto clínico, la hipofisitis xantogranulomatosa se distingue por tener un cuadro de evolución tórpida y deterioro súbito por destrucción celular, mientras que en el xantogranuloma la alteración hormonal es muy leve. A nivel imagenológico se observa una inflamación homogénea o global de la glándula en la hipofisitis, respecto a la presencia de una lesión tumoral circunscrita y fácilmente diferenciable del tejido normal en el xantogranuloma (4) (11).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA, Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.10.1371>.
2. Imga, N. N., Yildirim, A. E., Baser, O. O., & Berker, D. (2019). Clinical and hormonal characteristics of patients with different types of hypophysitis: a single-center experience. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 63(1), 47–52. Doi:10.20945/2359-3997000000102
3. Merve Meryem Kiran, Ercan Bal, Ayca Dilsad Kuratmer, Karabekir Ercan, Berrak Gumuskaya, Fazli Erdogan, Idiopathic granulomatous hypophysitis mimicking adenoma, *Revista Española de Patología*, 2020, ISSN 1699-8855, <https://doi.org/10.1016/j.patol.2019.11.005>.
4. Pekic S., Miljic D., Stojanovic M., Albarel F., Bonneville JF., Popovic V. (2021) Hypophysitis. In: Igaz P. (eds) *Practical Clinical Endocrinology*. Springer, Cham. 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-62011-0_8
5. Rimesh Pal, Debajyoti Chatterjee, Raghav Singla, Nimisha Jain, Anil Bhansali, Pinaki Dutta, Co-Occurrence of Craniopharyngioma and IgG4-Related Hypophysitis: An Epiphenomenon or a Mere Coincidence? *World Neurosurgery*, Volume 136, 2020, Pages 193-197, ISSN 1878-8750, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.12.181>.
6. Romero, F., López H., Terwindt, N., Sánchez, H. (2020) *Journal of the Endocrine Society JESOCI*, Volume 4, Abstract Supplement, 2020 doi: 10.1210/jendso/bvaa046
7. La Rocca, G., Rigante, M., Gessi, M., D'Alessandris, Q. G., Auricchio, A. M., Chiloiro, S., ... Laurettil, L. (2018). Xanthogranuloma of the sellar region: A rare tumor. *Case*

illustration and literature review.
Journal of Clinical Neuroscience.
Doi:10.1016/j.jocn.2018.10.019

8. Li, G., Zhang, C., Sun, Y., Mu, Q., & Huang, H. (2018). Xanthogranulomatous pituitary adenoma: A case report and literature review. *Molecular and Clinical Oncology*. Doi:10.3892/mco.2018.154

9. Sabrina Chiloiro, Ettore Domenico Capoluongo, Tommaso Tartaglione, Antonella Giampietro, Antonio Bianchi, Andrea Giustina, Alfredo Pontecorvi, Laura De Marinis, The Changing Clinical Spectrum of Hypophysitis, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Volume 30, Issue 9, 2019, Pages 590-602, ISSN 1043-2760,
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.06.004>.

10. Stojanovic, Acta Endocrinológica (Buc), vol. XV, no. 2, p. 247-253, 2019

11. Violago, Janelle, MD; Gyure, Kymberly, MD; Khan, Saira, MD; Gordon, Murray, MD. *Endocrine Practice*, supl. SUPPLEMENT 1; Jacksonville Tomo 25, (Apr 2019): 262-263.



Figura 1: Imagen por resonancia magnética nuclear cerebral contrastada con gadolinio, con corte sagital a nivel de la región selar. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.

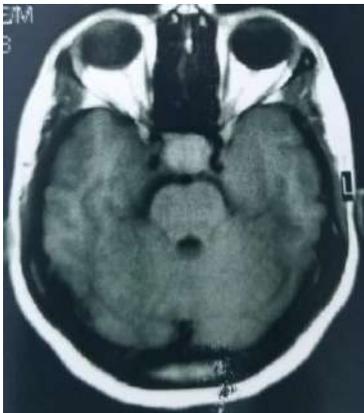


Figura 1.1: Imagen por resonancia magnética nuclear cerebral contrastada con gadolinio, con corte axial a nivel de la región selar. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.

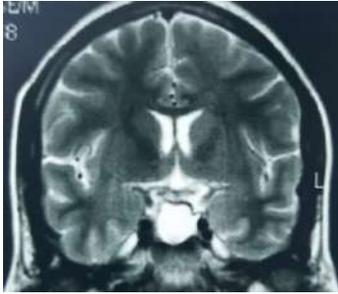


Figura 1.2: Imagen por resonancia magnética nuclear cerebral, en secuencia ponderada Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), con corte coronal a nivel de la región selar. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.



Figura 1.3: Imagen por resonancia magnética nuclear cerebral, en secuencia ponderada T2, con corte axial a nivel de la región selar. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.

Tabla 1: Perfil hormonal y química sanguínea preoperatoria (27 de abril del 2021).

| Analíticas | Valor reportado |
|--------------------------------|------------------------|
| Glucosa | 140 mg/dL |
| Hemoglobina glucosilada | 7.6% |
| Prolactina basal | 36.61 ng/mL |
| Testosterona total | 50.09 ng/dL |
| T4 libre | 0.52 ng/dL |
| Cortisol vespertino | 1.55 ug/dL |
| Ácido glutámico descarboxilasa | Menor a 5 UI/mL |



Figura 2: Imagen por tomografía axial computarizada del macizo facial y senos paranasales a nivel de senos maxilares. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.



Figura 2.1: Imagen por tomografía axial computarizada del macizo facial y senos paranasales a nivel de cornete medio y septum nasal. Imagen disponible en programa de visualización de imágenes de Clínica Corominas, His Web.

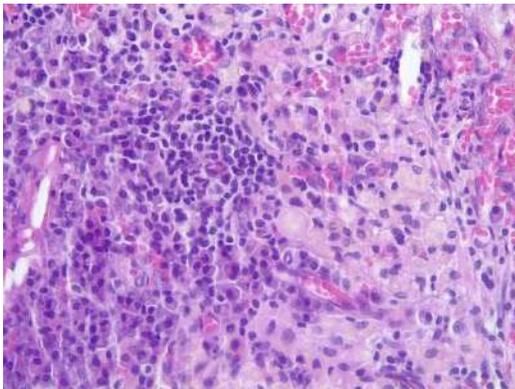


Figura 4: Imagen microscópica de biopsia excisional de lesión hipofisaria, con cortes de 0.4x0.2 cm, en aumento de 200x. Imagen reproducida con el permiso de Cases, Laboratorio de Patología, Clínica Corominas.

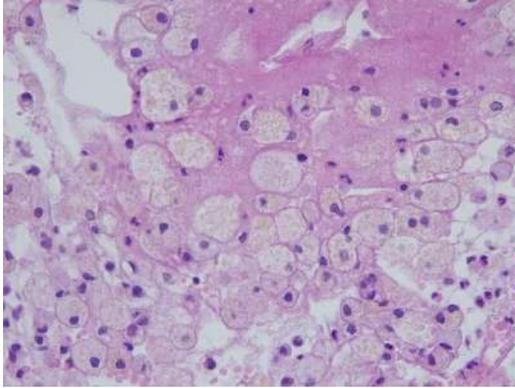


Figura 4.1: Imagen microscópica de biopsia excisional de lesión hipofisaria, con cortes de 0.4x0.2 cm, en aumento de 100x, observando presencia de macrófagos de citoplasma espumoso. Imagen reproducida con el permiso de Cases, Laboratorio de Patología, Clínica Corominas.

Tabla 2: Química y electrolitos postoperatorios (12 de junio del 2021).

| Analíticas | Valor reportado |
|-------------------|------------------------|
| Glucosa | 170 mg/dL |
| ALT | 53.7 UI/L |
| CK-total | 251.7 UI/L |
| Magnesio | 1.6 mg/dL |
| Sodio | 138.9 mmol/L |
| Lactato | 0.6 mmol/L |

Reporte de Caso

Puente muscular en la arteria descendente anterior como causa de síndrome coronario agudo: a propósito de un caso

Nouri Kandany V¹, Pichardo Tejada E², Paulino Pérez D³, Isabel Marte M⁴

¹*Centro de Investigación Biomédica (CINBIOCLI), Unidad de investigación Universidad Autónoma de Santo Domingo. Recinto Santiago, Unidad regional de tesis. Santiago de los Caballeros, República Dominicana. Contacto: vahidkandany@gmail.com / ORCID: 0000-0001-6361-5529.*

²*Egresada, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. ORCID: 0000-0002-8228-6393*

³*Unidad de investigación, Universidad Autónoma de Santo Domingo. Recinto Santiago, Unidad regional de tesis. ORCID: 0000-0002-0126-6180*

⁴*Vicerrectoría de Investigación, Universidad Tecnológica de Santiago (UTESA). ORCID:0000-0002-5262-8989*

RESUMEN

Los puentes miocárdicos (PM) son anomalías congénitas formadas por fibras musculares cardíacas que cubren el trayecto de una arteria epicárdica. Estos tienden a distribuirse en dirección a la arteria descendente anterior y se clasifican en superficiales o profundos. Los PM que presentan un trayecto intramiocárdico suelen ser benignos, sin embargo, se han asociado a angina de pecho, isquemia miocárdica e infartos de miocardio y pueden desenlazar en muerte súbita; lo que se ha traducido en una mayor importancia clínica en los últimos tiempos. El estrechamiento sistólico subtotal entre otras presentaciones clínicas son detectadas mediante angiografía coronaria o autopsia. En este artículo presentamos el caso de un masculino de 81 años de edad quien acude a emergencia con dolor torácico y datos electrocardiográficos sin alteraciones aparentes. Se realizó una angiografía coronaria con evidencia de un puente muscular miocárdico de la arteria descendente anterior en su segmento medio como causa de angina por una obstrucción parcial de 50% en sístole. El paciente respondió satisfactoriamente al tratamiento medicamentoso y fue referido para fines de seguimiento a consulta de cardiología.

Palabras claves: Puente muscular, Isquemia, Coronariografía, Arteria Descendente Anterior izquierda, Fenómeno de MilKing.

ABSTRACT

Myocardial bridges (MB) are congenital anomalies formed by cardiac muscle fibers that cover the path of an epicardial artery. These tend to be distributed in the anterior descending artery direction and are classified as superficial or deep. MB that presents an intramyocardial path are usually benign; however, they have been associated with angina pectoris, myocardial ischemia, and myocardial infarction which can lead to sudden death; resulting in greater clinical importance in recent times. Subtotal systolic narrowing, among other clinical signs, are detected by coronary angiography or autopsy. In this article, we present the case of an 81-year-old male who came to the emergency room with chest pain and electrocardiography data without apparent alterations. Coronary angiography was performed with evidence of a myocardial bridge of the anterior descending artery in its middle segment as a cause of angina due to a partial 50% obstruction in systole. The patient responded satisfactorily to the medication treatment and was referred to the cardiology department for follow-up.

Keywords: Muscle bridge, Ischemia, Coronary angiography, Left anterior descending artery, Milking phenomenon.

INTRODUCCIÓN

Las arterias descendentes anteriores, circunfleja y coronaria derecha las cuales son responsables del flujo coronario, que generalmente tiene una dirección pericárdica; de ellas surgen ramificaciones cuyo diámetro es variable y que además se introducen en el espesor del músculo cardiaco rodeado de fibras musculares (segmentos tunelizados) constituyéndose en arterias intramiocárdicas (1).

Cuando estos atraviesan la porción intramural miocárdica y luego salen hacia el pericardio reciben el nombre de "puentes intramiocárdicos". La causa de este fenómeno se desconoce, pero se cree que ocurre por la falta de exteriorización de la intertrabecular coronaria (Red Primitiva). Se ha establecido que los PM pueden ser

causantes de estenosis transitoria de la luz de la arteria coronaria en un 50% durante la contracción del tejido cardiaco (2,3), aunque en otras ocasiones pueden ser asintomáticos. (4). Para referirse a los PM en ocasiones usa el término de "fenómeno de milking" u "ordeñamiento", por la presión que ejercen las fibras miocárdicas sobre la arteria coronaria. (5)

El PM es una variante congénita de las arterias coronarias en especial de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (ADAI) en los segmentos medio y distal. Se considera una anomalía benigna y asintomática, sin embargo, se ha asociado con infarto agudo al miocardio, angina inestable y muerte súbita. (6,7,8).

Fue descrito hace más de 200 años por Reyman y con un nuevo informe por Crainicianu en 1922. Más adelante Geiringer realizó un estudio con mayor detalle de la patología, en 1951 (9). En 1960, Portman y Iwig reportaron por primera vez los hallazgos durante la angiografía coronaria, como "una compresión intermitente de la arteria coronaria durante sístole" (10).

Dependiendo del método de diagnóstico la incidencia puede variar desde intervenciones por bypass coronario con un 15%, en casos de angiografía se reportan de un 0.5% a 12%, hasta mayores incidencias observadas en las necropsias, de un 5% a 86% (11,12).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un masculino de 81 años de edad con antecedentes mórbidos de hipertensión arterial y dislipidemia, tratado con Losartán 100 mg, Simvastatina 40 mg cada 24 horas vía oral. El paciente refiere dolor torácico difuso tipo opresivo, con irradiación a brazo izquierdo, acompañado de mareos y diaforesis mientras estaba en una actividad religiosa alrededor de las 9 a.m.

En el electrocardiograma (EKG) realizado una hora después del episodio solo se evidenciaron datos de repolarización temprana (Figura 1).

Los exámenes de laboratorio arrojaron niveles elevados de CK: 442U/L (Niveles de referencia: 38-174 U/L), CK-MB: 63 ng/ml (Niveles de referencia: 0.0 -1.0 ng/ml), Troponina cuantitativa: menor de 1.5 ng/L (Niveles de referencia: 0.0-19.0 ng/L). La radiografía de tórax mostró hallazgos a favor de aumento de la acentuación perihiliar bilateral de probable origen infecciosa versus inflamatoria (Figura 2).

La prueba de esfuerzo máximo clínico fue eléctricamente negativa para cardiopatía isquémica con respuesta presora plana, respuesta crono trópica exagerada con capacidad adecuada en clase funcional NYHA I. En los resultados de la ecocardiografía transtorácica se reportó: Hipocinesia del septum anterior en sus tres segmentos, disfunción diastólica grado I con una fracción de eyección de 46% por Simpson.

La angiografía coronaria reveló arterias con paredes lisas, sin evidencia de obstrucción o aterosclerosis establecida. Se reportó presencia de un puente muscular en la arteria descendente anterior en su porción media con un largo de 30 mm aproximado, produciendo una obstrucción parcial hasta un 50% en sístole (Figura 3).

DISCUSIÓN

En nuestro caso, el paciente se ingresó por presentar un cuadro de dolor torácico precordial acompañado de diaforesis, más sin presentar cambios significativos en los estudios de laboratorio, EKG y prueba de esfuerzo. El ecocardiograma reportó datos a favor de hipocinesia del septum y disfunción diastólica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en sus límites superiores. En angiografía de emergencia se evidenció la presencia de un puente muscular de 30 mm de largo en ADAI, en el segmento medio, con colapso parcial de 50% en sístole.

El fenómeno de “Milking” u “ordenamiento” es una anomalía congénita frecuente con buen pronóstico a largo plazo. En muchas ocasiones se diagnostica por angiografía coronaria o por medio de necropsia, con muy pocas probabilidades de tener un diagnóstico puramente clínico.

Como se observó en este caso, la presentación clínica puede ser un cuadro típico de dolor anginoso, sin embargo, puede terminar en muerte súbita. Este fenómeno disminuye el flujo coronario en dos fases del ciclo cardíaco, pero con mayor importancia en sístole, es decir, la compresión de la ADA en sístole puede afectar al flujo coronario durante primer tercio de la fase diastólica, relajación miocárdica

con retraso con flujo retrógrado y elevación del flujo coronario (13,14).

Las condiciones como taquiarritmias, crisis hipertensiva o elevación de la demanda de oxígeno por hipertrofia del ventrículo izquierdo pueden desencadenar la obstrucción parcial de la arteria en presencia de PM, en los cuales es recomendable un esquema terapéutico con uso de beta bloqueadores. Este grupo de medicamentos con su efecto cronotropismo negativo prolongando en la fase diastólica del ciclo cardíaco, disminuye la opresión directa sobre el padre arterial, mejorando la capacidad de aumentar la actividad física y frecuencia cardíaca en estos pacientes (15).

CONCLUSIÓN

Los puentes musculares constituyen una malformación congénita benigna y frecuente de las coronarias en especial ADAI con difícil diagnóstico clínico, causando síndrome coronario agudo por opresión parcial en dicha arteria, con episodios de exacerbación sin causas aparentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Frank RE Jr. Myocardial bridging. J Insur Med. 1999;31(1):31-4. PMID: 10539386.
2. Angelini P, Trivellato M, Donis J, Leachman RD. Myocardial bridges: a review. Prog Cardiovasc Dis. 1983 Jul-Aug;26(1):75-88. doi: 10.1016/0033-0620(83)90019-1. PMID: 6346395.

3. Carrascosa P, López EM, Capuñay C, Deviggiano A, Vallejos J, Carrascosa J. Prevalencia y características de los puentes miocárdicos en estudios de angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector. *Revista argentina de cardiología*. 2009;77(4):268-73.
4. Lanzas Rodríguez RA, Acuña JF, Magaña Aguilar AA. Puente miocárdico con fenómeno de "ordeñamiento" coronario como causa de angina inestable. *Revista Costarricense de Cardiología*. 2005 Jan;7(1):51-4.
5. Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR Jr, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(12):1159-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehi203. Epub 2005 Mar 11. PMID: 15764618.
6. Noble J, Bourassa MG, Petitclerc R, Dyrda I. Myocardial bridging and milking effect of the left anterior descending coronary artery: normal variant or obstruction? *Am J Cardiol*. 1976 Jun;37(7):993-9. doi: 10.1016/0002-9149(76)90414-8. PMID: 1274883.
7. Vasani RS, Bahl VK, Rajani M. Myocardial infarction associated with a myocardial bridge. *Int J Cardiol*. 1989 Nov;25(2):240-1. doi: 10.1016/0167-5273(89)90115-0. PMID: 2807614.
8. Feldman AM, Baughman KL. Myocardial infarction associated with a myocardial bridge. *Am Heart J*. 1986 Apr;111(4):784-7. doi: 10.1016/0002-8703(86)90116-x. PMID: 3953402.
9. Reyman HC. Disertatio de vasis cordis propriis. *Bibl Anat*. 1737;2:359-379.
10. Ferreira AG Jr, Trotter SE, König B Jr, Décourt LV, Fox K, Olsen EG. Myocardial bridges: morphological and functional aspects. *Br Heart J*. 1991 Nov;66(5):364-7. doi: 10.1136/hrt.66.5.364. PMID: 1747296; PMCID: PMC1024775.
11. Ishimori T, Raizner AE, Chahine RA, Awdeh M, Luchi RJ. Myocardial bridges in man: clinical correlations and angiographic accentuation with nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1977;3(1):59-65. doi: 10.1002/ccd.1810030107. PMID: 402219.
12. BURNSIDES C, EDWARDS JC, LANSING AI, SWARM RL. Arteriosclerosis in the intramural and extramural portions of coronary arteries in the human heart. *Circulation*. 1956 Feb;13(2):235-41. doi: 10.1161/01.cir.13.2.235. PMID: 13356383.
13. Carrascosa P, López EM, Capuñay C, Deviggiano A, Vallejos J, Carrascosa J. Prevalencia y características de los puentes miocárdicos en estudios de angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector. *Revista argentina de cardiología*. 2009;77(4):268-73.
14. Cutler D, Wallace JM. Myocardial bridging in a young patient with sudden death. *Clin Cardiol*. 1997 Jun;20(6):581-3. doi: 10.1002/clc.4960200614. PMID: 9181272; PMCID: PMC6655653.
15. Montenegro FA, Cisneros MA, Ledesma RA, Zampa CR. Puentes musculares. Relación de los porcentajes de acortamiento segmentarios y respuesta al tratamiento. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2003;32:220-6.

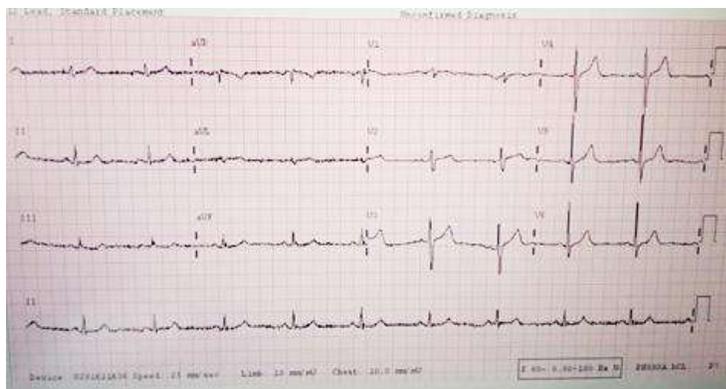


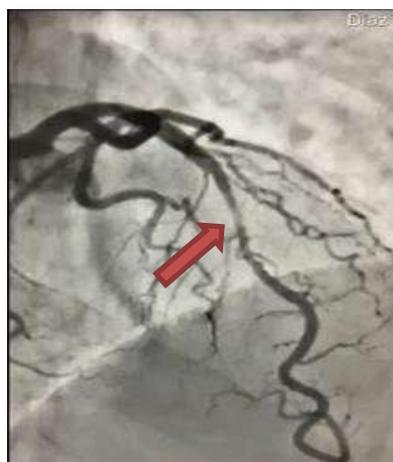
Figura 1



Figura 2



Diástole



Sístole

Figura 3.

Case Series

Cases series of unusual presentation of nontyphoidal salmonella in seven children

Yamel Liriano Cepeda, MD¹; Lydia Figueroa Maisonet, MD¹; Gabriella Morantes Betancourt, MD¹; Sanet Torres Torres, MD^{1,2}

¹ *Department of Pediatrics, San Juan City Hospital, San Juan, PR. Contacto: lirianocmd@gmail.com*

² *Department of Pediatrics, San Jorge Children and Women's Hospital, San Juan, PR*

RESUMEN

Según la OMS, las Salmonellas son una de las cuatro causas mundiales de enfermedades diarreicas, siendo la infección por Salmonella no tifoidea (SNT) una gastroenteritis leve y autolimitada que no requiere hospitalización en un niño previamente sano. En septiembre del 2020, 7 niños de entre 1 y 6 años de edad fueron ingresados al hospital debido a fiebre prolongada (T. Max. de 40°C), dolor abdominal, diarrea sanguinolenta y anorexia. La mayoría de los pacientes recuerdan haber ingerido algún tipo de comida rápida antes del comienzo de los síntomas. A pesar de que estuvieron expuestos a posibles alimentos contaminados, no hubo lugar común o correlación entre los casos. Al momento de la admisión hospitalaria, todos estaban gravemente enfermos, con signos de deshidratación moderada a grave y sus laboratorios presentaban elevación de los marcadores de inflamación. Se aisló SNT de las heces de todos los pacientes y dos de ellos también tenían NST en cultivo de sangre. Estos niños tuvieron una estancia hospitalaria de al menos 6 días, todos requirieron hidratación endovenosa y antimicrobianos, aunque no se reportó mortalidad en ningún caso. Los 7 pacientes con infección por SNT se recuperaron con éxito, sin embargo, el curso de la enfermedad fue anormal y extraordinario. Finalmente, dado que es imposible distinguir un patógeno causante de gastroenteritis solo por la sintomatología, la SNT debe estar en nuestra lista de diagnósticos diferenciales al evaluar a un paciente con diarrea aguda.

Palabras claves: Salmonella no tifoidea, gastroenteritis grave, hospitalización

ABSTRACT

According to the WHO, Salmonella spp. are 1 of 4 worldwide causes of diarrheal diseases, being Nontyphoidal Salmonella (NTS) infection a mild, self-limited gastroenteritis that does not require hospitalization in a previously healthy child. In September 2020, 7 children within 1 and 6 years of age were admitted to the hospital due to prolonged fever (T. max. 40°C),

abdominal pain, bloody diarrhea and anorexia. Most patient recall eating on some type of fast food before symp-toms onset. Even though they were exposed to possible contaminated food. There was no common place or correlation between the cases. On admission all of them were acutely ill, with signs of moderate to severe dehydration and their work up was remarkable for elevated inflam-matory markers. NTS was isolated from stools on all patients and two of them also had NTS on blood. These children had a hospital stay of no less than 6 days with no mortality reported alt-hough they require IV hydration and antimicrobials. All 7 patients with NTS infection recovered successfully, nevertheless the course of disease was out of the ordinary. Since it is impossible to distinguish which is the causative pathogen of gastroenteritis by symptomatology alone, NTS should be on our list of differential diagnosis when evaluating a patient with acute diarrhea.

Keywords: Nontyphoidal salmonella, severe gastroenteritis, hospitalization

INTRODUCTION

Salmonella is a Gram-negative bacillus that belongs to the family Enterobacteriaceae. The incidence of Nontyphoidal Salmonella (NTS) is highest in children younger than 5 years of age in comparison with older children. In addition, as per Worsena, et al (1) in their article published in 2019, reported that 1.2 million people are annually infected with NTS and 450 deaths are report-ed due to NTS in the United States.

The Red Book (2018) (2) describes that the regular course of NTS infection is a mild, self-limited gastroenteritis that usually does not require hospitalization in a previously healthy child. Even though patients can present with a severe illness, which is defined as severe diarrhea with high or persistent fever and the need for hospitalization, commonly in an immunocompromised patient or an infant younger than 3 months of age with chronic a gastrointestinal disease. In hospitalized

patients' IV fluids and IV antibiotics are required for management, being ceftriaxone, ampicillin and sulfamethoxazole/trimethoprim the prefer first line medications versus azithromycin and ciprofloxacin which are second line antibiotics.

CASE DESCRIPTION

Case 1: 2-year-old female patient with T. Max of 39 C and fever length of 10 days, Patient presented with profuse non bloody diarrhea that progressed to bloody diarrhea, accompanied by anorexia and abdominal pain; She had positive CRP, and Salmonella of group D was reported in blood and stool culture; she was hospitalized for 11 days and required IV antibiotics.

Case 2: 5-year-old male patient with T. Max of 38.7 C and fever length of 7 days, Patient presented with watery and bloody diarrhea, accompanied by anorexia, emesis and abdominal pain after eating a steak in

restaurant; he had positive CRP, and Salmonella of group B was reported in stool culture; he was hospitalized for 11 days and required IV antibiotics.

Case 3: 6-year-old female patient with T. Max of 39.7 C and fever length of 6 days, Patient presented with watery and bloody diarrhea, accompanied by anorexia and abdominal pain after eating a chicken from a street vendor, she had positive CRP, and Salmonella of group B was reported in stool culture; he was hospitalized for 9 days and required IV antibiotics.

Case 4: 1 year-old male patient with T. Max of 39.2 C and fever length of 8 days, Patient presented with watery non bloody diarrhea that progressed to bloody diarrhea, accompanied by anorexia and abdominal pain after eating spinach's baby food, he had positive CRP, and Salmonella of group B was reported in stool culture; he was hospitalized for 6 days and required IV antibiotics.

Case 5: 5-year-old male patient with T. Max of 40 C and fever length of 8 days, Patient present-ed with loose bloody diarrhea, accompanied by anorexia, emesis and abdominal pain; he had positive CRP, and Salmonella of group C was reported in blood and stool culture; he was hospitalized for 14 days and required IV antibiotics.

Case 6: 2-year-old female patient with T. Max of 39 C and fever length of 6 days, Patient presented with watery and bloody diarrhea, accompanied by anorexia, emesis and abdominal pain after eating chicken nuggets in fast food restaurant, she had positive CRP, and Salmonella of group D was reported in blood and stool culture; she was hospitalized for 10 days and required IV antibiotics.

Case 7: 6 months-old male patient with T. Max of 39.2 C and fever length of 7 days, Patient presented with loose bloody diarrhea, accompanied by anorexia and abdominal pain after going to the pool, Salmonella spp. was reported in stool culture; he was hospitalized for 14 days and re-quired IV antibiotics.

DISCUSSION

Literature describes Salmonellosis as a self-limited infection in most cases, but there are 2 groups that are at higher risk for invasive disease: infants younger than 3 months old and adults over 60 years of age (Worsena, et al, 2019) (1). All of our patients were previously healthy kids, within 6 months and 6 years of age, that initially looked acutely ill and presented with prolonged fever plus dehydration, accompanied by anorexia, vomiting and abdominal pain requiring IV flu-ids, hospitalization with a prolonged hospital stay due to illness severity and antimicrobial therapy. An aggressive

presentation within this group age, even though they recovered fully and no mortality was reported, is what makes our study relevant as this presentation is atypical.

As per Blaser, et al (1981), bacteremia due to NTS have been described in children with age less than 5 years, especially in infants younger than 6 months old (3). Other authors (Sai-Cheong Lee, et al, 1994) have concluded that this disease in children has good prognosis (4), even though 57,000 deaths are reported annually due to NTS, being 450 deaths in children less than 5 years of age (Worsena, et al, 2019) (1).

Data about differences in illness severity have been reported depending on Salmonella serotypes, patient age and other factors. For example, according to Gould, et al (2013), the risk of invasive illness was more than six folds higher in patients with infection due to nontyphoidal Salmonella compared with other bacterial causes of gastroenteritis (5). As well as in Meadow, et al (1985), and Rice, et al (1976) studies, the isolation of Salmonella Group D was predominant in children in comparison with adults, being Salmonella Group B a common etiologic pathogen in bacteremia in adults (6,7). In our cases was remarkable that Salmonella Group B was the most reported serotype (4/7 = 57.14 %), followed by Salmonella D

(2/7 = 28.57%) and Salmonella Group C (1/7= 14.28 %).

In addition, as per Vugia, et al (2004), the incidence of invasive Salmonella infection (isolation of the organism from blood, cerebrospinal fluid, peritoneal fluid, or bone joint) was 0.9 cases per 100,000 persons, with highest incidence among infants younger than one-year-old. But, 3 of 7 of our cases, representing a 42.8%, had positive blood cultures (bacteremia) and 100% of them had a positive stool culture.

Lastly, Salmonellosis is a foodborne disease that commonly causes outbreaks, but our patients had unrelated exposures making an outbreak a less likely possibility. The condition is known to be a self-limited infection, the recommended management for symptomatic gastroenteritis due to Salmonella, is replacement of fluids and electrolytes (Hohmann, et al, 2020) (9); in fact, a meta-analysis of 12 trials that included 767 healthy individuals with nontyphoidal Salmonella gastro-enteritis published by Onwuezobe et al in 2012, found no significant benefit from antimicrobial therapy on the duration of illness, diarrhea, or fever (10). Nevertheless, patients with severe disease benefit from an aggressive treatment including the use of antibiotic therapy. As the CDC (2015) and Iwamoto et al (2017) reported that approximately 2.7% of NTS isolated in the

United States are resistant to ceftriaxone, to review local antibiogram before choosing a treatment is imperative and change to target antimicrobial if need it is also recommended (11,12). All patients in this series received empiric antimicrobial therapy given their unusual and severe presentation concerning for invasive disease.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Worsena C, Miller A, King M. Salmonella Infections. Pediatrics in Review [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 20]; 40(10). Available from <http://pedsinreview.aappublications.org/content/40/10/543>.
2. AAP Red book. American Academy of Pediatrics (31st Edition) [mobile app]. 2018 [cited 2021 Jan 20] Available from: <https://apps.apple.com/us/app/aap-red-book/id540698874?l=es>.
3. Blaser M, Feldman R. Salmonella bacteremia: reports to the Centers for Disease Control, 1968-1979. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1981 [cited 2021 Jan 20]; 143(5),743-6. Available from <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/143/5/743/800441?redirectedFrom=fulltext>
4. Lee S, Yang P, Shieh W, Lasserre R. Bacteremia due to Non-typh Salmonella: Analysis of 64 cases and review. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 1994 [cited 2021 Jan 20]; 19, 693-696. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/19/4/693/406063?redirectedFrom=fulltext>
5. Gould L, Walsh K, Viera A, Herman K, Williams I, Hall A, et al. Surveillance for foodborne disease outbreaks United states, 1998-2008. MMWR Surveillance Summaries [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 20]; 62(2). Available from <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6202a1.htm>
6. Meadow W, Schneider H, Beem M. Salmonella enteritidis bacteremia in childhood. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1985 [cited 2021 Jan 20]; 152(1), 185-9. Available from <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/152/1/185/901913?redirectedFrom=fulltext>
7. Rice P, Craven P, Wells J. Salmonella Heidelberg enteritis and bacteremia: an epidemic on two pediatric wards. The American Journal of Medicine [Internet]. 1976 [cited 2021 Jan 20]; 60(4), 509-16. Available from [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(76\)90717-8/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(76)90717-8/pdf)
8. Vugia D, Samuel M, Farley M, Marcus R, Shiferaw B, Shallow S, et al. Invasive Salmonella infection in the United States, FoodNet, 1996-1999: incidence, serotype distribution, and outcome. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2004 [cited 2021 Jan 20]; 38 (3), 149-156. Available from https://academic.oup.com/cid/article/38/Supplement_3/S149/354299

9. Hohmann E, Bloom. A . Nontyphoidal Salmonella: Gastrointestinal infection and carriage., UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 20] Available from <https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-gastrointestinal-infection-and-carriage>.
10. Onwuezobe I, Oshun P, Odigwe C. Antimicrobials for treating symptomatic non- typhoidal Salmonella infection. The Cochrane Database Systematic Reviews [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 20]; 11(11): CD001167. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532567/>
11. CDC. National antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS); Human Isolates Surveillance Report for 2015 (Final Report). US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA 2018. Available from <https://www.cdc.gov/narms/index.html>
12. Iwamoto M, Reynolds J, Karp B, Tate H, Fedorka-Cray P, Plumblee J, et al. Ceftriaxone- Resistant Nontyphoidal Salmonella from Humans, Retail Meats, and Food Animals in the United States, 1996-2013. Foodborne Pathog Dis [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 20]; 14(2), 74-83. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860517/>

Artículo Original

Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus de Santiago, República Dominicana

Yanely López Bencosme^a, Ana K. Vásquez González^a, Salma A. Sánchez Fernández^a,
Nelson Martínez^b, Ana Castillo de la Cruz^b

^aEstudiante, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.

Contacto: yanelylopezb@gmail.com

^bDocente, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de deterioro cognitivo en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal, durante el período de enero del año 2020 a enero del año 2021. La muestra fue no probabilística accidental siendo un total de 157 participantes, que asistieron al Instituto de la Diabetes de Santiago.

Resultados: El 24.2% de los participantes presentó deterioro cognitivo (DC), la prevalencia fue muy similar en ambos sexos. Aquellos con mayor escolaridad presentaron menor DC, siendo en el grupo de antes de 7^{mo} grado del 48% y del 5% en universitarios con un valor de $p: 0.00$. El grupo con un tiempo diagnóstico de diabetes mellitus mayor a 20 años fue la categoría donde se registró una mayor prevalencia de DC con un 33.3%, con un valor de $p > 0.05$. Los pacientes que se medicaron con hipoglucemiantes presentaron menor DC, con un valor de $p: 0.174$.

Conclusión: La prevalencia de DC fue mayor en edades más avanzadas, en aquellos con una menor escolaridad y a medida que aumentaban los años desde el diagnóstico de DM. No hubo diferencia en la presencia de DC en DMT1 versus DMT2. Los participantes con depresión o hipertensión arterial no presentaron diferencias en la presencia de DC. Aquellos tratados con hipoglucemiantes obtuvieron menor DC. La mayoría de los participantes obtuvo una afectación leve de la memoria inmediata y a largo plazo independientemente del tipo de diabetes. La mayoría de los pacientes tuvo una afectación severa de la atención y la función ejecutiva.

Palabras claves: Deterioro cognitivo; Diabetes mellitus; Prevalencia; Memoria

ABSTRACT

Objective: To determine the presence of cognitive impairment in patients diagnosed with diabetes mellitus.

Material and methods: A descriptive cross-sectional study was carried out in the period January 2020-January 2021. The sample was accidental non-probabilistic, with a total of 157 participants, who attended the Santiago Diabetes Institute.

Results: 24.2% of the participants presented cognitive impairment (CI), the prevalence was very similar in both sexes. Those with higher education had lower CI, being 48% in the group <7th grade and 5% in university students with a value of $p: 0.00$. The group with a diagnosis time of diabetes mellitus greater than 20 years was the category where a higher prevalence of CI was registered with 33.3%, with a value of $p > 0.05$. The patients who were medicated with hypoglycemic agents presented lower CI, with a value of $p: 0.174$.

Conclusion: The prevalence of CI was higher in older ages, in those with less schooling and as the years have increased since the diagnosis of DM. There was no difference in the presence of CI in T1DM versus T2DM. The participants with depression or arterial hypertension did not present differences in the presence of CI. Those treated with hypoglycemic agents obtained lower CI. Most of the participants had mild immediate and long-term memory impairment regardless of the type of diabetes. Most of the patients had severe impairment of attention and executive function.

Keywords: Cognitive impairment; Diabetes mellitus; Prevalence; Memory

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas, incluyendo la diabetes mellitus, son una problemática global. El desarrollo de la diabetes y las complicaciones que vienen con esta, impactan la vida del individuo y su calidad. El número de casos de enfermedades crónicas no transmisibles ha aumentado, siendo según la OMS el 71% de la tasa de mortalidad a nivel mundial, de las cuales 1.6 millones se deben a la diabetes para el 2018¹. Por otro lado, según la OMS existen 50 millones de personas en el mundo que padecen demencia y anualmente se registran aproximadamente 10 millones de nuevos casos².

La hiperglicemia causada por la diabetes trae como consecuencia daño a vasos y nervios, afectando así muchas funciones orgánicas y cognitivas, por esto diversos estudios se han planteado la relación existente entre la DM y un declive de las funciones cognitivas³.

Según la FDI, de los 425 millones de individuos que padecían diabetes para el 2017, un 79% pertenece a países de bajo o mediano nivel económico⁴ y la República Dominicana cumple con estas características. Para el 2016 se reportó una prevalencia de diabetes de 9.3% representando la octava causa de consulta externa a nivel nacional⁵. En

una investigación llevada a cabo por Rodríguez Tatis et al.⁶ en Santiago de los Caballeros, se obtuvo que el 81.9% de los pacientes con DM presentaban complicaciones.

De acuerdo con la revisión de la literatura se ha demostrado que existe una relación en cuanto al DC y la DM. Se han estudiado diversos factores que podrían influenciar en la aparición de deterioro en los pacientes diabéticos, como un mayor tiempo desde el diagnóstico, comorbilidades, características sociodemográficas, entre otros⁷⁻¹⁰. Por todo lo anteriormente mencionado y con el fin de aportar datos estadísticos para desarrollar más investigaciones con valor significativo, el objetivo principal del presente estudio fue determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes diagnosticados con DM del Instituto de la Diabetes de Santiago.

MÉTODOS

El proyecto de investigación corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal, de fuente primaria y secundaria. La población estuvo constituida por 157 participantes entre los 18 y 65 años que asistieron al Instituto de la Diabetes de Santiago durante el periodo de enero del 2020 a enero de 2021. La muestra fue no probabilística accidental, porque se entrevistaron los pacientes que se presentaron a consulta externa

sin un orden específico ni juicio previo.

Esta muestra fue determinada por una calculadora muestral en base a un universo desconocido, esto debido a que el centro de estudio no contaba con la información sobre cuántos pacientes asisten al mismo, esto dio como resultado una muestra de 134 pacientes, con una proporción esperada de pérdidas del 15% se obtuvo una muestra total de 157 participantes. Dentro de las variables estudiadas se encuentran las sociodemográficas (sexo, edad, años de escolaridad), deterioro cognitivo, tiempo diagnóstico de DM, tipo de diabetes mellitus, comorbilidades (Hipertensión y depresión autoinformada), tratamiento para la DM y dominios de la función cognitiva.

Los criterios de inclusión que se establecieron fueron, estar diagnosticado con diabetes mellitus tipo 1 o 2, pacientes que aceptaron participar de la entrevista y que firmaron el consentimiento informado, pacientes que contaban con una escolaridad a partir de 3ro de básica, que sepan leer y escribir, con edades comprendidas entre 18-65 años, que asistieron a consulta externa del Instituto de la Diabetes de Santiago durante el período del estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no hayan completado en su

totalidad las pruebas, que utilicen lentes para leer y no los tenían consigo al momento de la entrevista, que hayan sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) previo a la entrevista, pacientes que hayan sido diagnosticados con cualquier enfermedad neurodegenerativa.

Se recreó un instrumento de recolección que contaba con cuatro partes. La primera parte consistía en la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, dentro de esta sección se incluían datos generales como características demográficas del individuo, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM, el tipo de diabetes que presentaban, las comorbilidades y los medicamentos utilizados. El segundo acápite se trataba del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), que se encarga de evaluar el dominio de la memoria y el aprendizaje. El tercer instrumento fue el Mini-Mental State Examination (MMSE), para determinar la presencia de deterioro cognitivo, este instrumento permite evaluar varias habilidades cognitivas.

El cuarto consistió en el Test del Trazo que abarca dos secciones, la parte A que evalúa el dominio de la atención compleja y la parte B el dominio de la función ejecutiva. Se respetaron todos los principios éticos universalmente reconocidos: autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia. Esta

investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud (COBE-FACS) de la PUCMM y respetó los principios bioéticos del informe de Belmont.

El proceso de recolección se realizó en el período de enero del 2020 a enero del 2021, al llegar las investigadoras se acercaron de manera individual a los pacientes que se encontraran esperando para la consulta, de modo que se trató de una muestra no probabilística accidental. Se abordaba al participante en el área de espera y se le explicaba el proyecto, luego se les cuestionó si de manera libre y voluntaria deseaban participar en el estudio. Si tras responder sus inquietudes este seguía interesado en ser parte de la investigación se procedía a firmar el consentimiento y a obtener los datos del participante sin exponerlos y sin interrupciones, en un área abierta cumpliendo con los protocolos sanitarios del SARS-CoV-2.

En una primera instancia, se confirmaron nuevamente los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a preguntar sobre algunas variables, así como datos personales y posteriormente se aplicaron las pruebas relacionadas a la evaluación del nivel cognitivo. La primera prueba que se aplicó fue el RAVLT que consiste en listar una serie de palabras sin relación aparente, para evaluar

aquellas que el participante logre recordar, la misma necesita que transcurran 20 minutos para su finalización, por lo que se pudo continuar con el MMSE, luego de finalizar con este examen, se realizaba el Test del Trazo, que se explica al paciente por medio de ejemplos, este posee una parte A y una parte B, ambas requerían que el entrevistado utilice un lápiz para unir puntos en relación a secuencias de números (parte A) y números y letras (parte B). Para terminar la evaluación se realizó la parte restante del RAVLT, que consistía en recordar las palabras que fueron mencionadas hacia ya 20 minutos.

Los datos obtenidos fueron digitados por dos de las investigadoras en una base de datos de doble entrada en Microsoft Excel en la versión 19.0 de Microsoft Windows. Asimismo, para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 25.0. Se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrado para variables cualitativas, con un nivel de confianza de 95% y un error de 5%.

RESULTADOS

La población fue de predominio masculino, representando un 52.9%. Los pacientes entre 56-65 años de edad representaron el 42.7% de la muestra, seguidos por aquellos entre 46-55 años que representaron un 38.9% de la

muestra. El nivel de escolaridad fue variado, presentando mayor porcentaje en aquellos que no terminaron el bachillerato y siendo el más bajo en los universitarios. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes mellitus variaba en la población con dos picos bien pronunciados en el tiempo de 0-5 años y de 11-20 años, siendo esta primera la mayor con 43.3% de la población. El 8.3% de la población informó haber sido diagnosticado con depresión, además, 57.3% informó haber sido diagnosticado con hipertensión arterial por un profesional de la salud. El 24.2% de la población presentó deterioro cognitivo. El tratamiento más utilizado fueron los hipoglucemiantes solos con un 40.1%, seguido de insulina sola con un 34.4%, la polifarmacia fue la categoría menos frecuente (Tabla 1).

En el sexo femenino un 28.4% de las entrevistadas presentó deterioro, en el sexo masculino se registró un 20.5% con deterioro cognitivo. Se apreció una tendencia de aumento en el deterioro cognitivo a medida que avanza la edad de los participantes, siendo el grupo de 56-65 años, el de mayor prevalencia con un 29.8% dentro de esta categoría. Los resultados no fueron estadísticamente significativos, ya que el valor de p es igual a 0.575. Los pacientes con una escolaridad antes de 7mo grado presentaron deterioro cognitivo en un 48%, el porcentaje de

deterioro cognitivo disminuyó según aumentaba la escolaridad, siendo este de un 5% en personas universitarias o más. Los resultados son estadísticamente significativos debido a que $p: 0.00$. Se observó una mayor presencia de deterioro en los pacientes que tenían más de 20 años de diagnóstico, representada por un 33.3% de su población, seguido del grupo de 11-20 años de diagnóstico con un 27.3%, a pesar de que los resultados no fueron significativos estadísticamente, ya que el valor de p fue 0.663, sí se aprecia una tendencia a mayor prevalencia de deterioro cognitivo en aquellos con mayor tiempo diagnóstico (Tabla 2).

El 25.2% de los participantes con DMT2 presentó deterioro cognitivo, en DMT1 solo el 14.3% de su población presentó deterioro cognitivo y no hubo una diferencia estadísticamente significativa. De los pacientes que autoinformaron haber sido diagnosticados con depresión solo un 23.1% presentó deterioro cognitivo y de los participantes que autoinformaron haber sido diagnosticados con hipertensión arterial un 20.0% obtuvo algún grado de deterioro cognitivo en las pruebas. Los participantes que utilizaron solamente insulina obtuvieron un deterioro cognitivo en un 33.3% de su población, siendo este el grupo más alto, seguido de la polifarmacia con un 30.7% de deterioro cognitivo y luego

los hipoglucemiantes con un 19%. Los resultados no fueron estadísticamente significativos, ya que el valor de p fue igual a 0.174 (Tabla 3).

En los dominios cognitivos no se encontraron diferencias en base al tipo de diabetes de los participantes. La memoria inmediata, evaluada con la columna A1 del RAVLT, posee varios estadios de deterioro, ambos grupos, tanto DMT1 como DMT2 mostraron un deterioro leve con mayor frecuencia en la memoria a corto plazo, siendo en DMT1 de 4.5% de 8.9%, y en DMT2 45.2% de una población de 91.1%. En total, la afección leve de la memoria a corto plazo representó el 49.7% de los resultados de la población total, seguido de un deterioro muy bajo. La memoria a largo plazo, evaluada con la columna A7 del mismo test, se comportó de una manera muy parecida, siendo el deterioro leve y moderado de la memoria a largo plazo las más predominantes, 37.6% y 32.5% respectivamente. El Test del Trazo, en su parte A, evalúa la atención. En ambos grupos, tanto en la DMT1 como en la DMT2 se vio un deterioro severo, representado por un 40.8% de la totalidad de los participantes. En su parte B. Se observó que la mayoría de los participantes obtuvieron una puntuación que los clasificaba como deterioro severo en la función ejecutiva (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Se ha visto que tanto la DM como el DC tienen una tendencia de aparición más temprana en latinoamericanos que en otros grupos étnicos¹¹, por eso este estudio buscó establecer la prevalencia de DC en una población diabética con estudio de diseño transversal en Santiago, República Dominicana. Este estudio cuenta con una muestra de 157 participantes, donde la distribución de sexos fue cercana al 50 % para cada grupo. Dentro de la población se observó un mayor porcentaje de DC según aumentaba la edad, de igual forma, a menos años escolaridad mayor DC.

En esta muestra, un 24.2% de los participantes resultó con DC, mientras que Arjona et al.⁷ encontraron una prevalencia del 9.63% en su población diabética; en este estudio se excluyeron los participantes con depresión y con enfermedad cerebrovascular, en el presente, se incluyeron los pacientes con depresión auto-informada, pero se excluyeron los segundos. Haber eliminado participantes con antecedentes de ECV y enfermedades neurodegenerativas fue beneficioso, ya que las pruebas que se implementaron no permiten discriminar adecuadamente entre el deterioro ocasionado por la diabetes o por alguna de las enfermedades previamente mencionadas.

Se correlacionó la edad de los participantes con la presencia de DC en el grupo donde se observó una mayor cantidad de participantes con DC fue en el grupo de 56-65 años, ya que se obtuvo un 29.8% dentro de esta categoría. Estos resultados son congruentes con lo que se esperaba tomando como referencia investigaciones anteriores, los resultados no fueron estadísticamente significativos, ya que el valor de p fue igual a 0.575, sin embargo, se ve una tendencia gradual de aumento de deterioro según aumenta la edad del paciente.

La escolaridad en relación a la DM y el DC fue otra de las características que se tomó en cuenta a la hora de analizar los datos. Los participantes con una escolaridad menor de 7mo grado presentaron DC en un 48%, se fue observando una disminución en el deterioro cognitivo a la vez que aumentaba el nivel de escolaridad, siendo en universitarios solo el 5%. Esta variable fue estadísticamente significativa con un valor de p: 0.00. Dicho comportamiento es congruente con lo que se esperaba, ya que varios estudios han tomado en consideración dicha variable con resultados semejantes. Un estudio realizado por Sun et al.¹² evidenció resultados similares a los de este estudio en cuanto a la escolaridad, una posible explicación es que los individuos con un nivel de educación superior tienen

una densidad sináptica más alta en la corteza, lo que aumenta la capacidad de almacenamiento del cerebro y, por lo tanto, los síntomas de deterioro y demencia se retrasan de 4 a 5 años.

En cuanto a si existe una relación entre el tiempo de diagnóstico de DM y la presencia de DC, no se encontró una significancia estadística entre estas dos variables, pero sí se observó una tendencia al aumento de deterioro en relación al tiempo transcurrido desde el diagnóstico, siendo mayor en los pacientes que tenían más de 20 años de diagnóstico donde 33.3% padecía DC. Lo que coincide con los resultados de Pucuhuaranga et al.⁸ que muestran evidencia de asociación entre los años de diagnóstico de DM tipo 2 (más notorio después de los 20 años de diagnóstico) y DC.

El 25.2% de los participantes con DMT2 presentó DC, en DMT1 también una minoría presentó DC, siendo en este grupo el 14.3%. Esto tiene similitud con algunos antecedentes, como Gemert et al.⁹ quienes realizaron una comparación entre la DMT1, la DMT2 y el DC y llegaron a la conclusión de que no existen diferencias significativas entre ambos grupos, pero este mismo estudio establece que los dominios afectados son distintos en cada una, siendo en la DMT2 la memoria verbal y en la DMT1 la no verbal según Bryant et al.¹³. Sin embargo, estos dominios no fueron

valorados en nuestra investigación, así que estas diferencias no se ven reflejadas.

En el análisis acerca del tratamiento de los participantes y la presencia de deterioro cognitivo, se estudiaron los pacientes que utilizaban solamente hipoglucemiantes, también insulina sola, otros tipos de medicamentos y un cuarto grupo de polifarmacia para aquellos participantes que utilizaban más de uno de estos grupos anteriores. En nuestra población se observó que la presencia de DC era menor en los participantes que utilizaban hipoglucemiantes, y que los que más deterioro obtuvieron fueron aquellos medicados con insulina solamente.

Estos resultados podrían tener relación con un estudio realizado en 2014 por Cheng, et al.¹⁴ donde llegaron a la conclusión de que el tratamiento con hipoglucemiantes para el decremento del riesgo de desarrollar demencia es más beneficioso que el tratamiento con otro tipo de medicación para la diabetes.

En la evaluación de la memoria, nuestro estudio arrojó resultados similares en cuanto al deterioro de la memoria a corto plazo en los grupos de DMT1 y DMT2. En esta evaluación, la totalidad de pacientes con DMT1 tuvo algún grado de deterioro, predominando el muy bajo y leve, sin embargo, ninguno fue severo. Por otro

lado, aquellos con DMT2 también obtuvieron la mayor cantidad de deterioro en los grados muy bajo y leve, contando con 13 pacientes sin deterioro y una minoría de 3 con deterioro severo. En la memoria a largo plazo, ambos grupos obtuvieron una mayoría en deterioro leve seguido de deterioro moderado; ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo a diferencia de un estudio realizado por Collera et al.¹⁵ donde se utilizó el mismo Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey y se obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas, con valor de p menor a 0.05 en la evaluación de memoria y aprendizaje. La capacidad de atención, evaluada mediante el Test del Trazo, arrojó deterioro severo en ambos grupos (DMT1 y DMT2), sin embargo, ninguno de estos dominios tuvo relevancia significativa.

Sin embargo, Marseglia, et al.¹⁶ afirman que los dominios más afectados en pacientes diabéticos son la velocidad de procesamiento, fluidez verbal y la atención, pero solo la atención fue evaluada en el presente estudio.

En la realización de esta investigación, se presentaron ciertas limitantes; en primer lugar, contamos con una muestra relativamente pequeña en comparación con el universo de pacientes diabéticos. Asimismo, el

diagnóstico de diabetes fue obtenido del récord del paciente, pero no se evaluó el control glicémico para observar si afectaba el deterioro cognitivo. Cabe destacar que como factor confusor estuvo el hecho de que algunos participantes utilizaban otro tipo de medicación no incluida en el estudio, por lo que no puede determinarse con certeza en esos pacientes la relación de su medicación con el deterioro. En esta misma línea, en ocasiones el récord de los pacientes no contaba con la información completa de la medicación o bien era ilegible, por lo que se acudió al participante para que reportase los fármacos que utilizaba.

Dentro de los aportes de esta investigación, se destacan los hallazgos encontrados sobre la epidemiología del deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus.

Conclusión

Esta investigación muestra que los pacientes con diabetes mellitus pueden tener algún grado de deterioro cognitivo, pero no existe una mayor prevalencia en relación al sexo de los participantes. Se observó una tendencia al aumento del deterioro cognitivo en edades avanzadas y una relación inversa en cuanto al deterioro cognitivo y los años de escolaridad, ya que se observó que a mayor escolaridad menor deterioro cognitivo.

Existe un riesgo aumentado de presentar deterioro cognitivo en cuanto aumenta el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus. La prevalencia de deterioro cognitivo no mostro diferencias en base al tipo de diabetes que presentaban los pacientes ni en base a sus comorbilidades.

Sin embargo, los pacientes que se trataron con hipoglucemiantes para el diagnóstico de diabetes mellitus, obtuvieron una menor prevalencia de deterioro cognitivo. Por otro lado, la mayoría de los participantes obtuvieron una afectación leve de la memoria inmediata y a largo plazo independientemente del tipo de diabetes y en la evaluación de la atención y la función ejecutiva, la mayoría de los pacientes tuvo una afectación severa.

Financiamiento

Este estudio no ha recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Enfermedades no transmisibles. World Health Organization 2018. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/noncommunicable-diseases> (citado en Febrero 17, 2019).
2. Demencia. World Health Organization 2017. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (citado en Febrero 17, 2019).
3. Diabetes. World Health Organization 2018. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (citado en Febrero 17, 2019).
4. IDF. Diabetes Atlas. Octava ed. Belgium: Brussels; 2017. Disponible en: IDF. Diabetes Atlas. Octava ed. Belgium: Brussels; 2017.
5. Organización Mundial de la Salud – Perfiles de los países para la diabetes, República Dominicana 2016. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/material/108/diabetes-perfiles-de-los-paises-2016-obtenidos-por-las-oms> (citado en Julio 3, 2019).
6. Rodríguez Tatis AR, Guzmán Rodríguez L, López Candelario AY, Puig Bermúdez AC. Conocimientos, actitudes y prácticas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sobre las complicaciones de su enfermedad, tratados en el Patronato de Lucha Contra la Diabetes de Santiago en el período diciembre 2009- febrero 2010. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. 2010.
7. Arjona-Villicaña RD, Esperón-HernándezRI, Herrera-Correa GM, Albertos- Alpuche NE. Asociación de diabetes mellitus con deterioro cognitivo en adultos mayores. Estudio basado en población. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2014;vol. 52(núm. 4):416–21. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745483014>
8. Pucuhuaranga C, Liz K, Medina L, Pilar P Del, Salas Z, Rosa C., Asociación entre el tiempo de

- diagnóstico de enfermedad y deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Seguro Social en Lima Metropolitana [Internet]. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC); 2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10757/621156>
9. Van Gemert T, Wolwer W, Weber KS, Hoyer A, Strassburger K, Bohnau NT, et al. Cognitive Function Is Impaired in Patients with Recently Type 2 Diabetes, but Not Type 1 Diabetes. *Journal Of Diabetes Research* [Internet]. 9 Ago 2018 [citado 5 Feb 2019]; 2018:1470476. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=30159333&lang=es&site=ehost-live>
10. Ryan CM, Klein BEK, Lee KE, Cruickshanks KJ, Klein R, et al. Associations between recent severe hypoglycemia, retinal vessel diameters, and cognition in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. [Internet]. Agosto [citado 5 Feb 2019] 2016;30(8):1513-1518. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050129/>
11. O'Bryant SE, Johnson L, Reisch J, et al. Risk factors for mild cognitive impairment among Mexican Americans. *Alzheimers Dement* 2013;9:622–631.e1
12. Van Duinkerken, E., & Ryan, C. M. (2019). Diabetes mellitus in the young and the old: Effects on cognitive functioning across the life span. *Neurobiology of Disease*, 104608. doi:10.1016/j.nbd.2019.104608
13. Bryant LD, Russell AM, Walwyn REA, Farrin AJ, Wright-Hughes A, Graham EH, et al. Characterizing adults with Type 2 diabetes mellitus and intellectual disability: outcomes of a case-finding study. *Diabetic Medicine*. 2017;35(3):352–9. <https://doi.org/10.1111/dme.13510>
14. Cheng C, Lin C-H, Tsai Y-W, Tsai C-J, Chou P-H, Lan T-H. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences* [Internet]. Oct 2014 [cited 2019 Feb 7];69(10):1299–305. <http://dx.doi.org/gerona/glu073>
15. Cheng C, Lin C-H, Tsai Y-W, Tsai C-J, Chou P-H, Lan T-H. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences* [Internet]. Oct 2014 [cited 2019 Feb 7];69(10):1299-305. <http://dx.doi.org/gerona/glu073>
16. Marseglia A, Fratiglioni L, Laukka EJ, et al. Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A Population-Based Study.[Internet]. 15 Jun 2016 [citado 4 Feb 2019]; 1069-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981902/>

Tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas

| Características sociodemográficas | |
|--|----------------|
| Característica | No. (%) |
| Sexo | |
| Femenino | 74 (47.1) |
| Masculino | 83 (52.9) |
| Edad | |
| 18-25 años | 1 (0.6) |
| 26-35 años | 10 (6.4) |
| 36-45 años | 18 (11.5) |
| 46-55 años | 61 (38.9) |
| 56-65 años | 67 (42.7) |
| Escolaridad | |
| Antes del séptimo grado | 50 (31.8) |
| Mayor a 8vo grado pero no graduado | 57 (36.3) |
| Graduados de bachillerato | 30 (19.1) |
| Universitarios o más | 20 (12.7) |
| Características clínicas | |
| Tiempo de diagnóstico | |
| 0-5 años | 68 (43.3) |
| 6-10 años | 27 (17.2) |
| 11-20 años | 44 (28.0) |
| 20 años | 18 (11.5) |
| Depresión | |
| Sí | 13 (8.3) |
| No | 144 (91.7) |
| Hipertensión arterial | |
| Sí | 90 (57.3) |
| No | 67 (42.7) |
| Deterioro cognitivo | |
| Sí | 38 (24.2) |
| No | 119 (75.8) |
| Tratamiento | |
| Hipoglucemiantes | 63 (40.1) |
| Insulina | 54 (34.4) |
| Otros | 27 (17.2) |
| Polifarmacia | 13 (8.3) |

Tabla 2. Características sociodemográficas y deterioro cognitivo

| | | <i>Deterioro cognitivo</i> | | | p |
|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|----------|
| | | Ausencia No. (%) | Presencia No. (%) | Total No. (%) | |
| Sexo | Femenino | 53 (71.6) | 21 (28.4) | 74 (100) | 0.249 |
| | Masculino | 66 (79.5) | 17 (20.5) | 83 (100) | |
| | Total | 119 (75.8) | 38 (24.2) | 157 (100) | |
| Edad | 18- 25 años | 1 (100) | 0 (0.0) | 1 (100) | 0.575 |
| | 26-35 años | 9 (90) | 1 (10) | 10 (100) | |
| | 36- 45 años | 14 (77.8) | 4 (22.2) | 18 (100) | |
| | 46-55 años | 48 (78.6) | 13 (21.3) | 61 (100) | |
| | 56-65 años | 47 (70.1) | 20 (29.8) | 67 (100) | |
| | Total | 119 (75.8) | 38 (24.2) | 157 (100) | |
| Escolaridad | ≤7mo grado | 26 (52) | 24 (48) | 50 (100) | 0.00 |
| | ≥8vo grado, pero no graduado | 47 (82.4) | 10 (17.5) | 57 (100) | |
| | Graduados de bachillerato | 27 (90) | 3 (10) | 30 (100) | |
| | Universitario o más | 19 (95) | 1 (5) | 20 (100) | |
| | Total | 119 (75.8) | 38 (24.2) | 157 (100) | |
| Tiempo de diagnóstico | 0-5 años | 54 (79.4) | 14 (20.6) | 68 (100) | 0.663 |
| | 6-10 años | 21 (77.7) | 6 (22.3) | 27 (100) | |
| | 11-20 años | 32 (72.7) | 12 (27.3) | 44 (100) | |
| | Más de 20 años | 12 (66.7) | 6 (33.3) | 18 (100) | |
| | Total | 119 (75.8) | 38 (24.2) | 157 (100) | |

Tabla 3. Características clínicas y deterioro cognitivo

| | | <i>Deterioro cognitivo</i> | | | P |
|--|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|----------|
| | | Ausencia No. (%) | Presencia No. (%) | Total No. (%) | |
| Tipo de Diabetes Mellitus | DMT1 | 12 (85.7) | 2 (14.3) | 14 (100) | 0.364 |
| | DMT2 | 107 (74.8) | 36 (25.2) | 143 (100) | |
| | Total | 119 (75.8) | 38 (24.2) | 157 (100) | |
| Depresión Autoinformada | Sí | 10 (76.9) | 3 (23.1) | 13 (100) | 0.921 |
| | No | 109 (75.7) | 35 (24.3) | 144 (100) | |
| | Total | 119 (75.8) | 38 (24.2) | 157 (100) | |
| Hipertensión Arterial Autoinformada | Sí | 72 (80.0) | 18 (20.0) | 90 (100) | 0.154 |
| | No | 47 (70.1) | 20 (29.9) | 67 (100) | |
| | Total | 119 (75.8) | 38 (24.2) | 157 (100) | |
| Tratamiento Utilizado | Hipoglucemiantes | 51 (80.9) | 12 (19.0) | 63 (100) | 0.174 |
| | Insulina | 36 (66.6) | 18 (33.3) | 54 (100) | |
| | Otros | 23 (85.1) | 4 (14.8) | 27 (100) | |
| | Polifarmacia | 9 (69.2) | 4 (30.7) | 13 (100) | |

Tabla 4. Afección de dominios cognitivos según tipo de diabetes mellitus

| Memoria inmediata (A1) | | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|--------------|
| | Normal | Muy bajo | Leve | Moderado | Severo | Total | p |
| | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | |
| Diabetes mellitus tipo 1 | 0 (0.0) | 6 (3.8) | 7 (4.5) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 14 (8.9) | 0.734 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 13 (8.3) | 46 (29.3) | 71 (45.2) | 10 (6.4) | 3 (1.9) | 143 (91.1) | |
| Total | 13 (8.3) | 52 (33.1) | 78 (49.7) | 11 (7.0) | 3 (1.9) | 157 (100) | |
| Memoria a largo plazo(A7) | | | | | | | |
| Diabetes mellitus tipo 1 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 8 (5.1) | 4 (2.5) | 0 (0.0) | 14 (8.9) | 0.319 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 4 (2.5) | 30 (19.1) | 51 (32.5) | 47 (29.9) | 11 (7.0) | 143 (91.1) | |
| Total | 5 (3.2) | 31 (19.7) | 59 (37.6) | 51 (32.5) | 11 (7.0) | 157 (100) | |
| Parte A Test del Trazo- Atención | | | | | | | |
| Diabetes mellitus tipo 1 | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 3 (1.9) | 3 (1.9) | 5 (3.2) | 14 (8.9) | 0.991 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 11 (7.0) | 21 (13.4) | 24 (15.3) | 28 (17.8) | 59 (37.6) | 143 (91.1) | |
| Total | 12 (7.6) | 23 (14.6) | 27 (17.2) | 31 (19.7) | 64 (40.8) | 157 (100) | |
| Parte B Test del Trazo- Función ejecutiva | | | | | | | |
| Diabetes mellitus tipo 1 | 0 (0.0) | 5 (3.2) | 1 (0.6) | 3 (1.9) | 5 (3.2) | 14 (8.9) | 0.133 |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 4 (2.5) | 18 (11.5) | 23 (14.6) | 20 (12.7) | 78 (49.7) | 143 (91.1) | |
| Total | 4 (2.5) | 23 (14.6) | 24 (15.3) | 23 (14.6) | 83 (52.9) | 157 (100) | |

Tipo de diabetes mellitus

Artículo Original

Uso rutinario de oxígeno en pacientes con infarto agudo al miocardio, perspectiva en República Dominicana, 2021

Dra. Elly Pichardo^a, Dr. Vahid Nouri Kandany^b, Dra. María Isabel Martec,
Quisqueya Cáceres Polanco^d, Carolin Santos Castillo^d, Yismeily Reyes Bueno^d, Dra.
Rafaelina Concepción Lantigua^e

^aEgresado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra, Santiago, República Dominicana. Contacto: eapichardo6@gmail.com

^bUnidad de Investigación UASD, Recinto Santiago, CINBIOCLI, Unidad regional de tesis.
Santiago, República Dominicana.

^cVicerrectoría de Investigación, Universidad Tecnológica de Santiago. Santiago, República Dominicana.

^dUniversidad Autónoma de Santo Domingo, Recinto Santiago, República Dominicana.

^ePresidenta electa, Sociedad Dominicana de Cardiología. Santo Domingo, República Dominicana.

RESUMEN

Introducción: Las decisiones médicas deben ser basadas en evidencias científicas, y en protocolos establecidos, como forma de evitar iatrogenia. El uso de oxígeno de manera rutinaria en pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) es una práctica común con escaso cuestionamiento crítico, sin embargo, existen escasas evidencias sobre un efecto favorable real.

Objetivo: Determinar la percepción de los médicos a nivel nacional en el uso rutinario de oxígeno en pacientes con IAM.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, en un período de recolección de 14 días. Fueron incluidos todos los médicos que residen en territorio nacional que aceptaron participar, firmando de manera virtual el consentimiento informado y completaron el cuestionario, recibido en sus teléfonos móviles.

Resultados: Se observó que de los médicos que usan o recomiendan el oxígeno en pacientes con IAM, 29% refieren usarlo algunas veces, 28.5% siempre, 18.8% casi siempre, 7.7% recomiendan casi nunca su uso y un 15.9% refieren nunca usar oxígeno ante estos casos.

Conclusiones: El uso y recomendación rutinaria de oxígeno en IAM es una práctica ampliamente común entre los médicos en la R.D. independientemente de su especialización y sin tener en muchos casos conocimiento de protocolos ni evidencia científica que avalen esta práctica, basándose en la creencia de efectos favorables sobre dolor torácico, reducción de morbimortalidad y estado emocional del paciente.

Palabras claves: Percepción, Oxígeno, Infarto agudo al miocardio, Emergencia Médica, República Dominicana.

Abreviaturas: República Dominicana (R.D.), Infarto Agudo al Miocardio (IAM), Síndrome Coronario Agudo (SCA), Unidades de Atención Primaria (UNAP), Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

ABSTRACT

Introduction: Medical decisions must be based on scientific evidence, and established protocols, as a way to avoid iatrogenesis. The use of oxygen routinely in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) is common practice with little critical questioning; however, there is little evidence of a real favorable effect.

Objective: To determine the perception of physicians nationwide in the routine use of oxygen in patients with AMI.

Methods: A descriptive, prospective, cross-sectional study was carried out in a period of 14 days for the collection of data. All physicians residing in the national territory who agreed to participate were included, after virtually signing the informed consent and completing the questionnaire, received on their mobile phones.

Results: It was observed that out of the doctors who frequently use or recommend oxygen in patients with AMI, 29% refer to using it sometimes, 28.5% always, 18.8%

almost always, 7.7% almost never recommend its use, and 15.9% refer to never using oxygen in these cases.

Conclusions: The routine recommendations in the use of oxygen in AMI is a widely common practice among doctors in the D.R. regardless of their specialization and in many cases without having knowledge of protocols or scientific evidence that support this practice, based on the belief of favorable effects on chest pain, reduction of morbidity and mortality and emotional state of the patient.

Keywords: Perception, Oxygen, Acute myocardial infarction, Medical Emergency, Dominican Republic.

INTRODUCCIÓN

Las evidencias científicas son las mejores herramientas para tomar decisiones consistentes y basadas en el juicio crítico (1). Las decisiones médicas deben ser fundamentadas en perspectivas comprobadas y no en experiencias personales, como forma de evitar la iatrogenia.

El Infarto Agudo al Miocardio (IAM) es una emergencia médica a la cual se han vinculado los beneficios del uso de oxígeno en angina torácica, ideología que supera los 100 años (2); esto con la finalidad de intentar salvar el miocardio afectado como resultado del desequilibrio entre la demanda y aporte de oxígeno, mejorando el dolor torácico como consecuencia (3,4).

En algunas guías recientes de manejo de IAM se contempla el uso rutinario de oxígeno (5,6), sin embargo, en otras sólo se recomienda en casos de IAM complicado o con una saturación de oxígeno por debajo del 90% (7).

Existen evidencias que confirman que el uso de oxígeno en pacientes normooxémicos con IAM no produjo ningún efecto en la liberación temprana de los marcadores inflamatorios a nivel sistémico (8), aumentando la morbimortalidad de los pacientes hipoxémicos (9), produciendo una elevación de la presión arterial y una disminución del gasto cardíaco, en caso de hiperoxigenación (10).

Se afirma que el uso de oxígeno puede provocar un aumento del área de lesión miocárdica de manera temprana y un subsecuente incremento de esta zona lesionada a los 6 meses (11,12). Se ha expresado con anterioridad la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos aleatorios acerca del tema (13).

En un estudio realizado en España, un 86% de los médicos encuestados usan rutinariamente el oxígeno en IAM no complicado, casi la mitad cree que mejora el dolor torácico y que tiene algún efecto favorable sobre la mortalidad (4).

Existen cinco estudios aleatorizados con 1123 pacientes en los cuales concluyeron que el uso de oxígeno en estos pacientes no disminuye el dolor torácico y ni tiene efecto en la mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo (21. 14). La European Society of Cardiology y la American Heart Association en sus guías, recomiendan el uso de oxígeno solo en pacientes con disnea, hipoxia (<90%) y falla cardiaca, pero no hay

recomendación para uso de oxígeno en IAM (22. 15).

Con el presente estudio intentamos conocer las actitudes, conocimientos y prácticas sobre el uso rutinario de oxígeno en IAM entre los médicos en República Dominicana (R.D.), como forma de fortalecer los conceptos de medicina basada en evidencia en la sociedad médica de nuestro país, y a la vez motivar el diseño y ejecución de futuros ensayos clínicos aleatorizados sobre esta práctica.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal en un período de recolección de datos por 14 días para determinar la percepción de los médicos en R.D., en el uso rutinario de oxígeno en los pacientes con IAM.

Se seleccionó una muestra teórica entre los médicos de la R.D. que tratan o no pacientes con IAM. Usando un método de muestreo no probabilístico por conveniencia, donde fueron incluidos todos los médicos que aceptaron participar y firmaron el

consentimiento informado de manera virtual, respondiendo 15 preguntas cerradas, recibidas en sus teléfonos móviles a través de un enlace <https://docs.google.com/forms/d/e> en la aplicación WhatsApp o por otras redes sociales como Instagram y Facebook. Se imposibilitó la contestación duplicada mediante la herramienta de Google Docs.

Se recolectaron datos personales, características demográficas, profesionales e informaciones relacionadas con hábitos clínicos, creencias y conocimientos en el uso rutinario de oxígeno en pacientes con IAM.

Para la tabulación de los datos se utilizó el programa de Excel y el paquete estadístico de SPSS versión 26, cuyo análisis descriptivo se basó en la media y mediana para las variables continuas y la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas. Para establecer una comparación entre los subgrupos dependiendo de su especialidad médica y si tratan o no a los pacientes con IAM, se usó la

prueba de *Chi-cuadrado* y se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de p fuera menor de 0,05.

RESULTADOS

Se contó con un total de 207 participantes, personal del área de la salud, tabla 1 muestra en detalle las características sociodemográficas y la descripción de los participantes. Un 65.2% correspondió al género femenino ($n=135$) y 34.8% ($n=72$) al masculino. El rango etáreo osciló entre 21-69 años de edad, con una media de 35 años. La mayor cantidad de participantes se encontró en el rango de edad de 21-30 años (43.5%).

Con relación al lugar de residencia de los encuestados, el mayor número de participantes, 42% ($n=87$) reside en Santiago de los Caballeros, 14% ($n=29$) en La Vega y 12.6% ($n=26$) en el Distrito Nacional.

El área de trabajo dentro del sector salud de los encuestados estuvo dividido entre diferentes especialidades médicas, sin embargo,

se registró una mayor cantidad de médicos generales, con un 34.3% (n=71), seguido por médicos internistas con un 18.8% (n=39), cardiólogos 15% (n=31), emergenciólogos 4.8% (n=10), cirujanos 3.9% (n=8), 1.9% representaron los médicos familiares y comunitarios y el 21.3% restante se divide entre otras especialidades médicas.

De acuerdo al lugar donde los médicos desarrollan sus labores con mayor frecuencia, un 23.2% (n=48) refiere el consultorio como lugar principal, seguido por un 20.8% (n=43) en Emergencias. De todo el personal médico que refirió estar laborando durante la realización el estudio, más de un tercio, 34.3% (n=71), labora exclusivamente en hospitales públicos, 27.6% (n=57) en clínicas privadas y un 25.6% (n=53) realiza labores tanto en el sector público como a nivel privado; en menor porcentaje se encuentran los que laboran de manera independiente o se encontraban al momento de la

encuesta desempleado, jubilados y/o pensionados (Ver Tabla 1).

Más de la mitad de los médicos participantes (54.1%; n=112) refiere tratar pacientes que presenta IAM; de estos, un 45.9% (n=95) recibe menos de 5 pacientes con IAM de manera promedio por semana, 10.7% (n=22) recibe de 6-10 pacientes con IAM y 1.4% (n=3) refiere ver más de 15 pacientes con este diagnóstico.

Respecto a la frecuencia con la que los médicos usan o recomiendan el oxígeno en pacientes con IAM, se observó que 29% (n=60) refiere usarlo algunas veces, 28.5% (n=59) siempre, 18.8% (n=39) casi siempre, 7.7% (n=16) lo utiliza o recomienda casi nunca su uso y un 15.9% (n=33) refiere nunca usar oxígeno ante un diagnóstico de IAM.

Al preguntar a los médicos si consideran que el uso de oxígeno puede disminuir el dolor torácico en los pacientes con IAM, un 34.8% (n=72) afirmó que algunas veces, un 24.7% (n=51) refirió que casi siempre;

16.4% (n=34) expresó que siempre, mientras que un 24.2% admite considerar, que nunca o que casi nunca la aplicación de oxígeno disminuya el dolor torácico, en partidas iguales para ambas ideas.

El 36.2% (n=75) de los encuestados piensa que el uso de oxígeno en pacientes con IAM probablemente solo ayuda a mejorar el estado emocional del paciente; un 24.7% (n=51) refiere que este no tiene efecto alguno ante el estado emocional del paciente; 20.3% (n=42) indica no saber. Un 6.3% (n=13) afirma que el uso de oxígeno tiene efecto en el estado emocional de estos pacientes, pero no lo consideran importante. Sin embargo, 12.6% (n=26) afirma que este acto es sumamente beneficioso en el estado emocional de los pacientes con IAM.

Al realizar la pregunta desde el punto de vista del efecto del uso de oxígeno en los familiares del paciente con IAM, se observó que el mayor porcentaje de los médicos, 29.5% (n=61), refiere un probable efecto ante los familiares,

24.7% (n=51) dice no tener efecto alguno, 15.9% (n=33) afirman que sí, mientras que un 14.5% (n=30) dice que sí tiene un efecto, pero no es importante. El 15.5% restante (n=32) refiere no saber si el uso de oxígeno tiene efecto o no en los familiares del paciente con IAM.

Acerca de si los médicos consideran que el uso de oxígeno en pacientes con IAM es resultado de una imposición de criterios establecidos en los centros de salud de R.D., el 55.6% (n=115) piensa afirmativamente; mientras que un 21.3% (n=44) dice no influye en su decisión de usar o no el oxígeno en pacientes con IAM la imposición de criterios previamente establecidos en los centros de salud donde laboran; el porcentaje restante, 3.9% (n=8) considera que si tiene un efecto los criterios establecidos, más no lo consideran importante.

Los galenos encuestados contestaron afirmativamente a que el uso de oxígeno ayuda a disminuir la morbimortalidad en los pacientes con IAM a corto y largo plazo, en un 70.5%

(n=146), mientras que 18.4% (n=38) expresó que no tiene ningún efecto y 11.1% (n=23) no tiene conocimiento sobre el uso de oxígeno en estos pacientes (Ver tabla 2).

Solo 29.9% de los encuestados (n=62) expresó conocer acerca de algún protocolo específico sobre el uso rutinario de oxígeno a nivel nacional y/o en el centro que labora; 61.4% (n=127) admite no conocer protocolo alguno y el 8.7% (n=18) restante dice no saber si existen dichos protocolos.

Al comparar la población de cardiólogos con las diferentes especialidades sobre si recomiendan el uso de oxígeno en pacientes con IAM, 71% (n=28) de los cardiólogos vs. 73.9% (n=130) de los no cardiólogos respondieron afirmativamente, y el resto de los encuestados en ambos grupos respondieron nunca o casi nunca; al realizar la prueba de *Chi-cuadrado*, se obtuvo un valor de $p < 0.05$ demostrando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Ver tabla 3 y 4).

Tomando en cuenta la población de médicos que tratan con más frecuencia a pacientes con IAM en comparación con los que no, y que consideran que el uso de oxígeno puede disminuir el dolor torácico; el 41.1% (n=46) de los que sí tratan IAM afirman que solo algunas veces ayuda con el dolor, mientras que 31.6% (n=30) de los médicos que no tratan IAM piensa que el uso de oxígeno casi siempre disminuye el dolor. Al realizar la prueba de *Chi-cuadrado*, se obtuvo un resultado de $p=0.044$, lo que denota que existe relación estadísticamente significativa entre las variables (Ver tabla 5).

Los médicos que tratan IAM con mayor frecuencia consideran que el uso de oxígeno en estos pacientes disminuye la morbimortalidad a corto y/o largo plazo en un 33.9% (n=38). De los médicos que no tratan pacientes con IAM, el 34.8% (n=33) piensa que probablemente el uso de oxígeno puede ayudar a disminuir la morbimortalidad. Al resultado del cruce de variables con la prueba estadística *Chi-cuadrado*, se obtuvo un

valor de $p=0.590$, demostrando que no existe diferencia estadísticamente significativa (Ver tabla 6).

DISCUSIÓN

La tasa de respuesta del estudio fue aceptable, en relación con la esperada según otro estudio similar realizado en varios departamentos de emergencias, donde se encuestaron médicos tratantes de IAM en el Reino Unido (16). El equipo de investigadores entiende que, a pesar de las limitaciones en la técnica de muestreo y procedimientos de diseminación de la encuesta entre los médicos, estos fueron los métodos más factibles entre las opciones disponibles, tomando en cuenta las restricciones de tiempo del cuerpo médico.

Los resultados del estudio señalan que el uso rutinario de oxígeno en pacientes con IAM es una práctica y creencia común entre los médicos en R.D., sin importar su nivel de especialización, ni área de trabajo en los centros hospitalarios; quienes en su mayoría afirman los efectos favorables

del uso del mismo en aspectos como: la morbimortalidad, dolor torácico y aspectos psicológicos entre los pacientes y sus familiares.

Es notable la poca influencia que ejercen la búsqueda de conocimientos basados en evidencia científica y el uso de protocolos previamente establecidos y aceptados a nivel nacional o internacional sobre nuestra población de médicos encuestados en cuanto al uso rutinario de oxígeno en estos pacientes.

Desde el punto de vista fisiopatológico existen argumentos sobre el beneficio de oxígeno en IAM, como el efecto del aumento de la disponibilidad de las moléculas de oxígeno en la sangre, que por difusión pasan al miocardio, modulando la recuperación tisular y aumentando las enzimas antioxidantes por elevación de glutatión (17,18).

Existen estudios con evidencias cuestionables sobre el efecto beneficioso en el nivel de dolor torácico inducido por estimulación y

no por esfuerzo físico (19). Por ejemplo, un estudio de la década de los 70's donde se observó una disminución del área de isquemia con evidencia visible sobre el segmento ST, luego de que estos pacientes estuvieran bajo el uso de oxígeno por un lapso sostenido de 66 minutos, sin embargo, la población de estudio era pequeña y los métodos eran adecuados a la época, más por sus limitaciones los resultados no son recomendables para extrapolación (20).

Por otro lado, vemos estudios con resultados que apuntan a los efectos que podrían ser considerados como perjudiciales ante el uso de oxígeno en estos pacientes, como el aumento de lactato-piruvato en el seno coronario y la vasoconstricción aumentando la resistencia vascular (21, 22).

La encuesta demuestra que más de la mitad de los médicos que tratan pacientes con IAM, en su mayoría usan oxígeno y recomiendan esta práctica de manera rutinaria, atribuyendo a que puede tener

factores que ayudan a disminuir el dolor torácico, algo que concuerda con los resultados encontrados en un estudio similar realizado en España (6). De la misma manera, estos piensan que otro de los efectos beneficiosos que se pueden encontrar ante el uso rutinario de oxígeno en estos pacientes se ve reflejado sobre el estado emocional de los pacientes, así como de los familiares que los acompañan al momento de recibir atención médica.

Alrededor de 2 de cada 3 médicos afirma que el uso de oxígeno tiene efectos favorables sobre morbilidad a corto y largo plazo con una respuesta afirmativa mayor que en estudios similares (6), sin embargo es notable que un alto porcentaje de estos galenos ignora la existencia de un protocolo que sea exclusivo sobre técnicas que rijan el uso de oxígeno ante pacientes con IAM y expresan que su uso tiene más bien una relación directa con la imposición de centros hospitalarios o sus especialistas superiores.

Limitaciones:

- No se contó con los datos de todos los médicos graduados en la R.D. para realizar un muestro aleatorio simple.
- El uso de encuestas vía Web es una modalidad útil en la actual pandemia por la COVID-19, con múltiples fortalezas a pesar de sus limitaciones.
- El uso del cuestionario en modalidad en línea de la plataforma de Google forms, donde sólo las personas con acceso a internet y a una cuenta de Gmail pudieron formar parte del estudio.
- A pesar de que la tasa de respuesta de esta encuesta fue aceptable, fue inferior a la esperada evidenciando un problema tradicional en ámbitos de investigación en salud relacionado con el interés y a la colaboración del gremio en este sentido.

CONCLUSIONES

El uso y recomendación rutinaria de oxígeno en IAM es una práctica

ampliamente común entre los médicos en la R.D. independientemente de su especialización, basado en creencias de efecto favorable sobre dolor torácico y reducción de morbimortalidad, a pesar de las escasas evidencias científicas. Consideramos que el pensamiento crítico, la educación continuada y la medicina basada en evidencias son pilares que deben ser fortalecidos en los médicos en ejercicio y en formación, aprovechando el acceso a la información que se dispone en la actualidad, muchas veces disponibles en centros docentes o por parte de las sociedades especializadas.

Consideraciones Éticas

Se consultó con el Comité Ético de la Universidad Autónoma de Santo Domingo que concluyó que el estudio no requería de aprobación escrita por no tener como objetivo principal intervenciones que pueden peligrar la integridad física y/o mental de los participantes.

Los datos obtenidos en dicho cuestionario fueron utilizados y

manejados exclusivamente por el equipo de investigadores para este y posibles estudios futuros (fue mencionado en el segmento de consentimiento informado), de forma confidencial sin divulgación de sus identidades.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los médicos participantes de la Rep. Dom, a Dra. Máxima Méndez por dedicar parte de su tiempo para ayudar en nuestro estudio, y todos los que creen en aportar en la adquisición de los conocimientos necesarios para fortalecer la cultura de la medicina basada en evidencia entre los médicos en nuestro país.

REFERENCIAS

- 1 - Lozano F, Vaquero-Puerta C, Fonseca-Legrand JL, Vaquero Morillo F. SOCLACIVAS. Medicina basada en la evidencia y endarterectomía carotídea. Variabilidad de la práctica clínica en la Comunidad Autónoma de Castilla y León. *Angiología*, 2004. 56, p. 549-559.
- 2- Steele C. Severe angina pectoris relieved by oxygen inhalations. *The British Medical Journal*. 1900 Dec 1:1568.
- 3 - O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, Menon V, O'Neil BJ, Travers AH, Yannopoulos D. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S787-817. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971028. Erratum in: *Circulation*. 2011 Feb 15;123(6):e238. Erratum in: *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):e265. PMID: 20956226.
- 4- Cabello JB, Empanaza JI, Ruiz-García V, Burls A. Oxygen therapy for acute myocardial infarction: a web-based survey of physicians' practices and beliefs. *Emergencias*. 2009 Dec 1;21:422-8.
- 5- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):671-719. doi:

- 10.1016/j.jacc.2004.07.002. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1376. PMID: 15358045.
- 6- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal.* 2003 Jan 1;24(1):28-66.
- 7 -O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG; British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax.* 2008 Oct;63 Suppl 6:vi1-68. doi: 10.1136/thx.2008.102947. Erratum in: *Thorax.* 2009 Jan;64(1):91. PMID: 18838559.
- 8- Hofmann R, Tornvall P, Witt N, Alfredsson J, Svensson L, Jonasson L, Nilsson L. Supplemental oxygen therapy does not affect the systemic inflammatory response to acute myocardial infarction. *J Intern Med.* 2018 Apr;283(4):334-345. doi: 10.1111/joim.12716. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29226465.
- 9 – Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schünemann HJ, Neary JD, Alhazzani W. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018 Apr 28;391(10131):1693-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29726345.
- 10 – Kenmure AC, Murdoch WR, Beattie AD, Marshall JC, Cameron AJ. Circulatory and metabolic effects of oxygen in myocardial infarction. *Br Med J.* 1968 Nov 9;4(5627):360-4. doi: 10.1136/bmj.4.5627.360. PMID: 5683582; PMCID: PMC1912629.
- 11- Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM; AVOID Investigators. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2015 Jun 16;131(24):2143-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494. Epub 2015 May 22. PMID: 26002889.
- 12- Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, Weatherall M, Beasley R. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review. *Heart.* 2009 Mar;95(3):198-202. doi: 10.1136/hrt.2008.148742. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18708420.
- 13- Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 21;(8):CD007160. doi: 10.1002/14651858.CD007160.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 19;12 :CD007160. PMID: 23963794.
- 14 - Bennett-Laso JT, Kramer-Urrutia T, Rada G. Should we administer oxygen during an acute coronary syndrome? *Medwave.* 2017 Mar 29;17(Suppl1):e6892. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2017.6892. PMID: 28437392.
- 15 - Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the

- management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320110.
- 16 - Burls A, Empananza JL, Quinn T, Cabello JB. Oxygen use in acute myocardial infarction: an online survey of health professionals' practice and beliefs. *Emerg Med J*. 2010 Apr;27(4):283-6. doi: 10.1136/emj.2009.077370. PMID: 20385680.
- 17 - Moreu-Burgos J, Macaya-Miguel C. Fisiopatología del miocardio isquémico. Importancia de la frecuencia cardiaca. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2007 Jan 1;7(4):19D-25D.
- 18 - Speit G, Dennog C, Eichhorn U, Rothfuss A, Kaina B. Induction of heme oxygenase-1 and adaptive protection against the induction of DNA damage after hyperbaric oxygen treatment. *Carcinogenesis*. 2000 Oct;21(10):1795-9. doi: 10.1093/carcin/21.10.1795. PMID: 11023535.
- 19 - Horvat M, Yoshida S, Prakash R, Marcus HS, Swan HJ, Ganz W. Effect of oxygen breathing on pacing-induced angina pectoris and other manifestations of coronary insufficiency. *Circulation*. 1972 Apr;45(4):837-44. doi: 10.1161/01.cir.45.4.837. PMID: 5016016.
- 20- Madias JE, Hood WB Jr. Reduction of precordial ST-segment elevation in patients with anterior myocardial infarction by oxygen breathing. *Circulation*. 1976 Mar;53(3 Suppl):I198-200. PMID: 1253359.
- 21- Beasley R, Aldington S, Weatherall M, Robinson G, McHaffie D. Oxygen therapy in myocardial infarction: an historical perspective. *J R Soc Med*. 2007 Mar;100(3):130-3. doi: 10.1177/014107680710000311. PMID: 17339308; PMCID: PMC1809170.
- 22 - Bourassa MG, Campeau L, Bois MA, Rico O. The effects of inhalation of 100 percent oxygen on myocardial lactate metabolism in coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1969 Aug;24(2):172-7. doi: 10.1016/0002-9149(69)90400-7. PMID: 5799078.

Tablas

Tabla 1: Datos sociodemográficos y descripción de participantes.

| VARIABLE | FRECUENCIA (%) n= 207 |
|---|--------------------------|
| Género (%) | |
| Femenino | 135 (65.2%) |
| Masculino | 72 (34.8%) |
| Provincia de residencia (%) | |
| Azua | 1 (0.5%) |
| Baouruco | 2 (1%) |
| Dajabón | 2 (1%) |
| Distrito Nacional | 26 (12.6%) |
| Duarte | 5 (2.4%) |
| Españat | 19 (9.2%) |
| Hato Mayor | 1 (0.5%) |
| La Altagracia | 1 (0.5%) |
| La Vega | 29 (14%) |
| María Trinidad Sánchez | 2 (1%) |
| Monte Cristi | 2 (1%) |
| Puerto Plata | 5 (2.4%) |
| Salcedo | 1 (0.5%) |
| Samaná | 1 (0.5%) |
| Sánchez Ramírez | 2 (1%) |
| Santiago de los Caballeros | 87 (42%) |
| Santo Domingo | 16 (7.7%) |
| Valverde | 5 (2.4%) |
| Lugar de centro medico donde labora (%) | |
| Unidad de atención primaria de salud | 15 (7.2%) |
| Emergencia | 43 (20.8%) |
| Planta/ Internamiento | 43 (20.8%) |
| Quirófano | 10 (4.8%) |
| Consultorio | 48 (23.2%) |
| Unidad de Cuidados Intensivos | 11 (5.3%) |
| Desempleado | 18 (8.7%) |
| Otros | 19 (9.2%) |
| Sector donde labora (%) | |
| Sector Privado | 57 (84.6%) |
| Sector Público | 71 (34.3%) |
| Sector Público y Privado | 53 (25.6%) |
| Independiente | 5 (2.4%) |
| Sin ejercicio (Jubilado, Pensionado, Desempleado) | 21 (10.1%) |
| Especialidad Medica (%) | |
| Cardiología | 31 (15%) |
| Cirugía | 8 (3.9%) |
| Emergenciología | 10 (4.8%) |
| Medicina General | 71 (34.3%) |
| Medicina Familiar y Comunitaria | 4 (1.9%) |
| Medicina Interna | 39 (18.8%) |
| Otros | 44 (21.3%) |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla 2: Consideración de efecto del oxígeno en pacientes con IAM en su morbimortalidad.

| Uso de Oxígeno en disminución de morbimortalidad en pacientes con IAM | Frecuencia (%) |
|---|----------------|
| Si, tiene efecto | 70 (33.8%) |
| No, ningún efecto | 38 (18.4%) |
| Probablemente si | 66 (31.9%) |
| Si tiene efecto, pero no importante | 10 (4.8%) |
| No lo sé | 23 (11.1%) |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla 3: Frecuencia con que usa o recomienda oxígeno en pacientes con IAM en Cardiólogos y No Cardiólogos.

| Variable | Frecuencia de uso o recomendación de oxígeno en pacientes con IAM (n=207) (%) | | | | |
|---------------------------------|---|--------------|---------------|------------|------------|
| | Siempre | Casi Siempre | Algunas Veces | Casi Nunca | Nunca |
| Médicos -Cardiólogos | 2 (6.5%) | 4 (12.9%) | 22 (71%) | 3 (9.7%) | 0 |
| Médicos - No Cardiólogos | 57 (32.4%) | 35 (19.9%) | 38 (21.6%) | 13 (7.4%) | 33 (18.8%) |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Prueba estadística: Chi-cuadrado, valor de p=0.000, siendo menor de 0.05; demostrando diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4: Frecuencia con que usa o recomienda oxígeno en pacientes con IAM por especialidad médica.

| Especialidad Médica | Frecuencia de uso o recomendación de oxígeno en pacientes con IAM (n=207) (%) | | | | |
|--|---|--------------|---------------|------------|------------|
| | Siempre | Casi Siempre | Algunas Veces | Casi Nunca | Nunca |
| Cardiología (n=31) | 2 (6.5%) | 4 (12.9%) | 22 (71%) | 3 (9.7%) | - |
| Cirugía (n=8) | 2 (25%) | 2 (25%) | 2 (25%) | - | 2 (25%) |
| Emergenciólogía (n=10) | 1 (10%) | 6 (60%) | 3 (30%) | - | - |
| Medicina General (n=71) | 24 (33.8%) | 11 (15.5%) | 16 (22.5%) | 5 (7%) | 15 (21.2%) |
| Medicina Familiar y Comunitaria (n=4) | 2 (50%) | - | - | - | 2 (50%) |
| Medicina Interna (n=39) | 16 (36.4%) | 8 (18.2%) | 10 (25.6%) | 8 (18.2%) | 13 (29.5%) |
| Otros (n=44) | 16 (36.4%) | 8 (18.2%) | 7 (15.9%) | - | 13 (29.5%) |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla 5: Consideración de médicos en uso de oxígeno para disminuir dolor torácico en pacientes con IAM.

| Variable | Considera uso de oxígeno en pacientes con IAM disminuye dolor torácico (n=207) (%) | | | | |
|--------------------------------|--|--------------|---------------|------------|------------|
| | Siempre | Casi Siempre | Algunas Veces | Casi Nunca | Nunca |
| Médicos - Tratan IAM | 15 (13.4%) | 21 (18.8%) | 46 (41.1%) | 17 (15.2%) | 13 (11.6%) |
| Médicos - No Tratan IAM | 19 (20%) | 30 (31.6%) | 26 (27.4%) | 8 (8.5%) | 12 (12.6%) |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Prueba estadística: Chi-cuadrado, valor de p=0.044. siendo menor de 0.05; demostrando diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6: Consideración de médicos en uso de oxígeno para disminuir morbimortalidad en pacientes con IAM.

| Variable | Considera uso de oxígeno en pacientes con IAM disminuye morbimortalidad (n=207) (%) | | | | |
|--------------------------------|---|------------------|------------|------------------------|------------|
| | Sí | Probablemente sí | No lo sé | Si, pero no importante | No |
| Médicos - Tratan IAM | 38 (33.9%) | 33 (29.5%) | 10 (8.9%) | 6 (5.4%) | 25 (22.3%) |
| Médicos - No Tratan IAM | 32 (33.7%) | 33 (34.8%) | 13 (13.7%) | 4 (4.2%) | 13 (13.7%) |

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Prueba estadística: Chi-cuadrado, valor de p=0.590. siendo mayor de 0.05; demostrando que no existen diferencias estadísticamente significativas.

Artículo de Revisión

Papel de la nefrina en el diafragma de la ranura de filtración y mutaciones asociadas

De León A¹, Hernández M¹, De León L¹, López L¹

¹Profesor, Área Ciencias Fisiológicas, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Contacto: 20170202@ce.pucmm.edu.do

RESUMEN

La nefrina es una proteína codificada por el gen NHPS1 localizada en la ranura de filtración glomerular donde, gracias a su asociación con otras moléculas como la Neph1, la podocina y la P-cadherina, le proporciona estabilidad a dicha estructura por su disposición en forma de cremallera. En ese sentido, esta posee una importante participación en el diafragma, ya que regula su permeabilidad selectiva y el tamaño de sus poros. En la actualidad, la nefrina es utilizada como un biomarcador para reconocer lesiones glomerulares en base al estado del podocito. No obstante, en humanos, se ha identificado que la expresión de los genes R138Q, V822M y S910P resulta en una mutación de esta proteína. De manera que, esto último lleva a un desequilibrio de la DFG alterando así la filtración renal.

Abreviaturas:

AKT (serina-treonina proteína quinasa), BF (barrera de filtración), CD2AP (proteína asociada a CD2), CDH3 (cadherina 3), DFG (diafragma de filtración glomerular), Fyn (proto-oncogene tirosin quinasa), FG (filtrado glomerular), GAGs (glucosaminoglicanos), Ig (inmunoglobulina), IgG (inmunoglobulina G), Nck (región no catalítica del adaptador de la tirosin quinasa), NPHS1 (gen de codificación de la nefrina), NPHS2 (gen de codificación de la podocina), PI3K (fosfoinositidina-3-fosfato), PLC-g1 (fosfolipasa C-g1), RFG (ranura de filtración glomerular), WT-1 (proteína tumoral de Wilms 1).

INTRODUCCIÓN

El filtrado glomerular es el proceso mediante el cual se extraen desechos metabólicos y/o materiales que se encuentran en exceso en la sangre. Una de las estructuras principales que se ve envuelta en este proceso es el diafragma de filtración. Compuesta por varias moléculas proteicas, la función principal de esta estructura es de proporcionar una barrera física y química que impide el paso de materiales que no deben ser excretados mediante la orina. A su vez, esta forma parte de la hoja visceral de la cápsula de Bowman, que es una de las capas que forma parte de la barrera de filtración.

Ahora bien, la primera molécula relacionada al DFG que fue descubierta recibió el nombre de nefrina, la cual resultó ser una proteína esencial para la correcta disposición y funcionamiento de esta estructura.¹ Desde entonces, esta molécula proteica ha recibido interés científico, no solo por su importancia en el desempeño del proceso de filtración, sino porque también se extiende hasta desvelar la etiología de varias afecciones renales.¹ Por este motivo, dicha proteína estructural está siendo estudiada como biomarcador para identificar indicios de lesiones a nivel glomerular. Por lo que, queda más que claro la trascendencia de la nefrina como proteína asociada al DFG.

1. GENERALIDADES DE LA NEFRINA

La nefrina es una molécula proteica crucial para la filtración glomerular. Esta proteína se encuentra exclusivamente en el DFG, asistiendo en su formación y mantenimiento.^{1,2} De hecho, desde su descubrimiento en el año 1998, ha sido una molécula de interés científico en el área de la salud renal.¹ Por esto, es de gran importancia comprender su ubicación, estructura y función. De manera que sea de mayor facilidad asimilar su importancia en el proceso de filtrado glomerular.

1.1. Localización de la nefrina en el glomérulo

En la nefrona, la obtención del primer ultrafiltrado es llevada a cabo en el corpúsculo renal.^{2,3} En esta estructura, formada por la cápsula de Bowman y el ovillo de capilares, es importante destacar la barrera de filtración.³ Puesto a que, es esa barrera la que presenta las limitaciones fisiológicas y químicas que permiten solo el paso de moléculas con características determinadas.³

Ahora bien, para poder comprender la ubicación exacta de la nefrina, es necesario conocer las capas que llevan a la formación de esta barrera. Por consiguiente, se delimitan tres barreras de filtración histológicas: el endotelio glomerular, la membrana basal y la hoja visceral de la cápsula de Bowman.

En primer lugar, el endotelio glomerular es la capa de células epiteliales que conforman el ovillo de capilares. Este endotelio se caracteriza por presentar fenestraciones que permiten el paso de moléculas que deben ser secretadas desde el plasma.³ Por esto, el endotelio glomerular se puede considerar como una limitación física. Adicionalmente, es importante destacar que, en estrecho contacto a esta capa, se encuentra el glucocalix de sus células, que comprende una barrera fisiológica.^{3,4}

En segundo lugar, se encuentra la membrana basal, que está formada a partir del endotelio capilar y de los podocitos.³ Esta se caracteriza por presentar tres láminas (lámina interna rara, lámina densa y lámina externa rara) en las que se disponen varias moléculas proteicas que le confieren características distintas a cada una de sus capas.³

Entre los componentes que forman parte de esta se encuentran: algunas asiloglicoproteínas, fibras colágenas, glicoproteínas no colágenas, GAGs y proteoglicanos. Estos compuestos proteicos permiten que la membrana basal sea considerada como una barrera química.^{3,4} Por último, la capa más externa de la BF está dada por células especializadas de la hoja visceral de la cápsula de Bowman.³ Estas se caracterizan por presentar invaginaciones que luego se ramifican y forman proyecciones conocidas como pediceles^{3,4} que,

posteriormente, se entrelazan entre sí, dejando espacios entre cada pedicelo.³ Debido a las características de esta capa, se puede considerar que esta funciona como una limitación tanto física como química.

Esta última capa de la barrera de filtración (capa visceral de la cápsula de Bowman) es importante para la localización de la nefrina. Puesto a que, entre los pediceles de estas células, se forman varias ranuras de filtración glomerular (RFG).³ En estos espacios es donde se disponen las proteínas que ayudan a conformar el diafragma de la ranura de filtración o diafragma de filtración glomerular (Fig. 1.1).³ Por ende, es allí—entre las ranuras de filtración—donde se encuentra la nefrina. Como consecuencia de esto, las funciones de esta van a estar relacionadas al proceso de filtración renal.

Figura 1.1

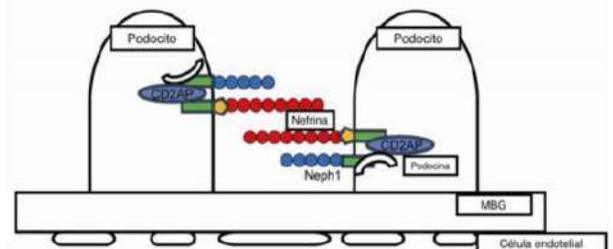


Ilustración representativa del diafragma de filtración glomerular, demostrando la ubicación de la nefrina.

1.2. Características estructurales de la nefrina

La nefrina es una de las proteínas de la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig).^{1,2,5} Se puede considerar que su estructura incluye tres partes: una porción extracelular formada por un gran dominio que contiene ocho motivos de tipo IgG y un motivo de fibronectina tipo III, una porción transmembranal y una cola intracelular.¹ En su sección extracelular, su dominio posee el aminoácido cisteína que facilita la interacción entre la nefrina y otras moléculas, dando lugar a su función como proteína estructural del DFG.¹ En cuanto a su porción transmembranal, esta se encuentra formada por un dominio que le permite anclarse al podocito. Mientras que, su estructura intracelular está conformada por un dominio c-terminal con nueve restos de tirosina que al ser activadas se ven envueltas en la señalización celular de los podocitos circundantes.^{1,5}

1.3. La nefrina contribuye al proceso de filtrado glomerular y a la protección de los podocitos

Como ya se ha establecido en el apartado anterior, la nefrina cuenta con un dominio extracelular, un dominio transmembranal y una cola intracelular, donde cada una de estas presentan determinadas proteínas. Dichos prótidos le permiten desempeñar funciones importantes relacionadas al proceso de filtración glomerular. Sin embargo, la nefrina también se ve envuelta en vías de señalización que

conducen en última instancia a la protección, desarrollo y reparación de la capa de podocitos.^{1,2} Consecuentemente, la nefrina se ha asociado a las vías de PI3K/AKT, Nck y la señalización de calcio. Dicha función está dada por los residuos de tirosina que se encuentran en su cola intracelular.²

En primer lugar, el dominio extracelular de la nefrina— formado por ocho motivos de tipo IgG— le permite establecer uniones disulfúricas entre otras moléculas de nefrina y otras proteínas que son parte del DFG, como la Neph1¹. De hecho, estas moléculas tienen la capacidad de disponerse tanto en conformación *cis* como *trans*, dando lugar a la estructura en forma de cremallera característica del DFG.^{2,3} Además, se menciona que la misma forma un conglomerado central que presenta poros en sus extremos³, por lo que se considera que esta contribuye a la formación de esos poros. Como consecuencia, la nefrina ayuda a la formación de una barrera física que impide el paso de componentes que no deben de llegar al ultrafiltrado primitivo. Por esta razón, se afirma que esta se encuentra dirigida a impedir, principalmente, el paso de proteínas como, por ejemplo, la albúmina.²

Por otro lado, cuando ocurre la activación de los nueve residuos de tirosina presentes en su

porción intracelular, la nefrina permite que se desencadenen una serie de vías de señalización celular importantes en el mantenimiento de los podocitos. Por una parte, está la vía de señalización PI3K/AKT, que permite la unión de la nefrina a la PI3K lo que lleva a la catálisis de fosfolípidos de la membrana plasmática del podocito. A continuación, queda activada la AKT que se ve relacionada a la migración, supervivencia, crecimiento celular y desactivación de la proteína Bad que finalmente lleva a la protección de los podocitos contra apoptosis.¹ Por otro lado, la vía de Nck tiene lugar al ocurrir la fosforilación por Fyn, permitiendo la unión de la nefrina con la proteína Nck. Esta interacción permite la correcta formación y reparación de los pedicelos de los podocitos. Por último, en la vía de señalización de calcio, la fosforilación de uno de los restos de tirosina puede llevar a la activación de la PLC- γ 1, lo que desencadena a la entrada de calcio al podocito.¹

2. MOLÉCULAS ASOCIADAS

Durante maduración del glomérulo renal, la nefrina interactúa con diversas moléculas para llevar a cabo este proceso. Entre estas relaciones se encuentra: la Neph1, la podocina y la P-cadherina. Cada una de estas proteínas disponen de una función específica y necesaria para el desarrollo del diafragma de la ranura de filtración. De manera que, es imprescindible conocer la asociación, localización y estructura de dichos compuestos.

Puesto a que, de esta forma, es posible comprender su incidencia en el correcto funcionamiento de esta estructura.

2.1. Neph1 en la expresión de la nefrina

La Neph1 es una proteína estrechamente relacionada a la nefrina debido a que estas dos son los componentes claves para la formación de la porción extracelular del diafragma de filtración. Esto parte de que esta molécula, similar a la nefrina, está conformada por motivos de la superfamilia de Inmunoglobulina. En ese sentido, la Neph1 posee en su estructura un total de cinco (5) motivos de la IgG, los cuales presentan una organización de microclusters en conformaciones *cis* y *trans*. Este aspecto es de vital importancia, ya que es precisamente por la formación de interfaces entre IgG – IgG que se dota al glomérulo de tener a su alrededor una descrita malla que, posteriormente, le permite realizar su función como filtro. Del mismo modo, la Neph1 se caracteriza por contar con un dominio de tipo transmembrana, así como una cola corta citoplasmática. Igualmente, cabe destacar que la asociación de la nefrina con esta molécula parte desde la maduración del glomérulo renal. Esto se debe a que, en un inicio, cuando los podocitos se originan, estos empiezan a expandirse y a desarrollar uniones en su porción apical, causando la expresión de la nefrina.

Posteriormente, esta última, junto a la Neph1, se trasladan hacia el dominio basal del podocito en desarrollo y así continua su crecimiento hasta formar extensiones citoplasmáticas alrededor de los capilares del glomérulo llamados pediceles. Sin embargo, a través de imágenes ultraestructurales de alta resolución se ha observado que, las interacciones entre estas dos moléculas en los podocitos son casi nulas, sino que la Neph1 se encuentra en mayor proporción en la porción inferior de la unión de los pediceles. Mientras que, la nefrina está ubicada con más frecuencia en la porción apical de estos.⁶

2.2 Podocina como estabilizador del diafragma de filtración

La podocina es otra de las proteínas involucradas en la estructuración del diafragma de filtración glomerular. Esta es codificada por el gen NPHS2, el cual se expresa tanto en el glomérulo embrionario, así como en el adulto.⁷ Como tal, la podocina es una proteína de tipo transmembrana, ubicada específicamente en los procesos pedicelares en el terminal - COOH y que constituye un importante regulador de la diferenciación de los podocitos.^{7,8}

Esta se organiza oligoméricamente en regiones especializadas de la membrana en puntos donde los esfingolípidos y el colesterol están más desarrollados.⁸ Es así como, la estabilidad del diafragma de filtración se debe a las interacciones moleculares, donde la podocina participa entre estas. Esto queda evidenciado en que, esta proteína se encarga de adherir la nefrina al citoesqueleto de actina localizado en los espacios entre los pediceles citoplasmáticos. De manera que, una vez ocurrido esto, ambas moléculas junto con la CD2AP se conglomeran en un complejo nefrina-podocina-CD2AP en dicho diafragma (Fig. 2.2).⁷

Figura 2.3

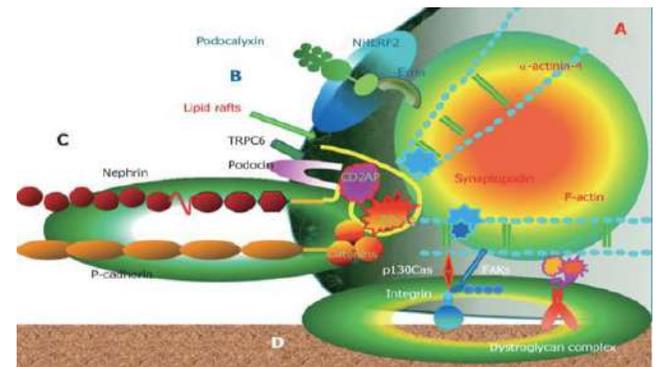


Figura representativa sobre la estructura de un podocito y las interacciones moleculares que participan en él.

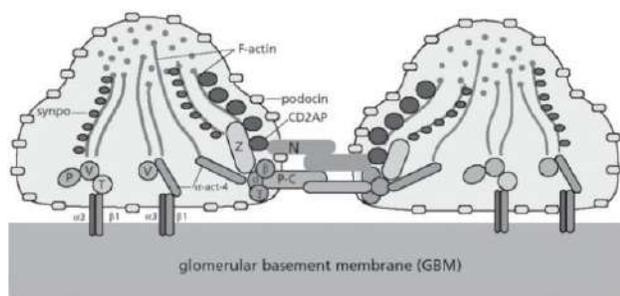
Figura 2.2

Figura representativa sobre la unión entre los pedicelos y las proteínas involucradas en el proceso para constituir el diafragma de filtración.

2.3 Complejos p-cadherina en la transmisión de señales en el diafragma de filtración

Similarmente, la P-cadherina es una glucoproteína con participación esencial en el proceso de constituir el diafragma de filtración. Estructuralmente, esta es codificada a partir del gen CDH3 y posee un total de tres (3) dominios en los que se encuentra uno citoplasmático, transmembrana y extracelular.⁹ Este último contribuye en la formación del armazón de filtración en términos moleculares, mientras que el primero también cuenta con una función indispensable. Esta es que, gracias a la porción amino terminal de este dominio, la P-cadherina cuenta con la capacidad de realizar uniones estrechas para así cerrar el espacio comprendido entre una célula y otra. Esto es posible a que esta molécula, junto cateninas del citoplasma, conforma complejos cadherina-cateninas importantes para la adhesión de la actina al citoesqueleto y así posibilita la transmisión de señales entre ambas regiones (Fig. 2.3).⁹

Consecuentemente, la nefrina adquiere la competencia de poder vincularse con el centro proteico del diafragma de filtración y de este modo, regula características específicas como las dimensiones de los poros de la ranura de filtración. De este modo, se controla permeabilidad selectiva de esta estructura evitando que, proteínas como la albúmina, pasen a través de este.⁷

3. NEFRINA EN EL DIAFRAGMA DE FILTRACION GLOMERULAR

La nefrina constituye el mayor componente proteico del diafragma de filtración, siendo este codificado por el gen NPHS1.⁷ Esto parte desde la formación de los podocitos, los cuales son células que se encuentran en el epitelio visceral del glomérulo que, por medio del factor WT-1, se diferencia en una serie de denominados pies, mejores conocidos como pediceles.⁸ Estos son proyecciones citoplasmáticas que se unen con las demás interdigitaciones adyacentes hasta dejar un espacio entre estas que corresponde al diafragma propiamente dicho.⁸

No obstante, es precisamente en los pediceles en desarrollo que la nefrina interactúa con las moléculas asociadas descritas anteriormente, en especial, con la

podocina.⁷ De manera que, gracias al complejo formado entre estas y con la CD2AP, la nefrina se incorpora al citoesqueleto de actina que se encuentra en esta estructura de filtración.⁷ Pero es gracias a su interacción con la P-cadherina que esta puede relacionarse con el centro proteico del diafragma y así regular el paso de moléculas a través de esta ranura de filtración, conservando su integridad y estabilidad.⁷

4. APLICACIONES MÉDICAS

Como se ha mencionado a través de todo el artículo, la nefrina forma parte fundamental del adecuado funcionamiento de la barrera de filtración glomerular. La integridad de esta barrera requiere de la estructura molecular especializada proporcionada por proteínas asociadas al DFG. Estas últimas, junto con la nefrina, participan en asegurar el apropiado funcionamiento del podocito. Por esa razón, dentro del área de la medicina, la nefrina se ha destacado como un biomarcador. Este se basa en aportar información ya sea normal o patológico del estado del sujeto evaluando su respuesta a nivel celular o molecular.¹¹ Puesto a que, haciendo uso de esta, sirve para indicar la existencia de una lesión glomerular.¹²

Esto se debe a que, al momento inicial de la lesión, se muestran modificaciones en el DFG y una reestructuración de la unión de los pediceles con la RFG. Posteriormente, los podocitos padecen un cambio conformacional que lleva a su separación de la membrana basal glomerular.¹² De modo que, esto

conduce hacia una afección de la RFG. Por lo tanto, la detección temprana de estas tiene una gran importancia clínica.¹² El método utilizado en los estudios para la detección de nefrina urinaria fue el ELISA kit que es una técnica basada en detectar sustancias como péptidos, proteínas, anticuerpos y hormonas. Este consiste en el concepto de la unión antígeno-anticuerpo para detectar pequeñas cantidades de partículas en una muestra.¹³

A partir de diversos estudios se mostró que individuos que padecen de ciertas patologías como presentan poca regulación de proteínas nefrina y podocina. De esa manera estos pacientes presentaron albuminuria, así como también nefrinuria. Por otro lado, también se investigó como los niveles de nefrinuria se correlacionaban con la proteinuria.¹² Asimismo, mayor grado de lesión glomerular manifestado por el aumento en los niveles de nefrina en orina del mismo modo se empeora el nivel de proteinuria. De esta manera se muestra la proporción directa entre nefrinuria y proteinuria.¹² La mayoría de los investigadores concluyeron que una vez comprometida la barrera de filtración glomerular en etapa temprana ocurrirá la nefrinuria. Por tanto, la nefrina tiene

posibilidad de destacarse como biomarcador.¹²

Además, en neonatos se ha visto que la nefrina es un indicador de la maduración glomerular ya que, la función renal se da a partir de la madurez constitutiva de esta. Por esta razón, la nefrinuria presente en recién nacidos se debe a la inmadurez renal o también en respuesta a lesión en los podocitos.^{12,14}

5. MUTACIONES O ALTERACIONES ASOCIADAS AL GEN DE LA NEFRINA

Como la nefrina es expresada por el gen *NPHS1*, si se genera una alteración de esta, se producirían efectos determinantes en cuanto a su funcionalidad y desarrollo. Se ha evidenciado que, en modelos *knockout* de ratones, la pérdida de la expresión de esta proteína es suficiente para que ocurran alteraciones en el proceso de formación de la barrera de filtración. En ese sentido, estudios han encontrado que, en los humanos, la mutación de esta ocurre al expresarse el gen R138Q.² Como resultado, esta causa una retención anormal de la nefrina en el retículo endoplásmico, ocasionando que esta proteína no se transportada a su lugar en la superficie celular. Posteriormente, esto conduce a la aparición de complicaciones severas en los primeros días del nacido e incluso durante la vida intrauterina.²

No obstante, cabe destacar que, la mayoría de las mutaciones relacionadas al gen *NPHS1*, generan estas mismas consecuencias. Esto se debe a que, dicha alteración deshabilita la función de la nefrina

impidiendo que esta se localice en el DFG y que no sea fosforilada.² Asimismo, otra modificación conocida, pero de menor frecuencia, es la V822M. Esta última lleva a cambios en el movimiento de la nefrina desde la membrana plasmática, volviéndola incapaz de reordenar los filamentos de actina mediante una endocitosis anormal.²

Asimismo, también se encuentra que la expresión de la S910P produce un cambio directo en la N-glicosilación de la nefrina, sustituyendo la serina con la prolina. En consecuencia, esta proteína pierde estabilidad y no interactúa correctamente con otras moléculas.¹⁵

6. CONCLUSIÓN

A través de esta investigación, se concluyó que la nefrina es una proteína indispensable en el funcionamiento del DFG. Puesto a que, esta posee un papel esencial al momento de filtración dentro de la RFG. Específicamente, su estructura de zig-zag, le permite formar y estabilizar interacciones entre las moléculas asociadas conjuntamente con las evaginaciones de los podocitos.

Por esta razón, dentro de la RFG, la nefrina está en constante funcionamiento incluso proporcionando vías de señalización. A través de estos últimos, esta proteína es capaz de asegurar la protección de los podocitos. Del mismo modo, gracias a sus interacciones con la Neph1, la podocina y la P-cadherina, la nefrina regula el paso de moléculas y, dependiendo del estado de la misma, se verá afectada la integridad del DFG.

Asimismo, esta posee aplicaciones médicas al ser utilizada como un biomarcador de lesiones glomerulares. Puesto a que, mediante la detección de proteinuria o nefrinuria, se pone en evidencia que la RFG, específicamente las proteínas dentro de esta, no están realizando su función adecuadamente. De modo que, esto permite reconocer alteraciones a nivel glomerular.

Por otro lado, se pudo demostrar como las mutaciones en el gen de la nefrina NPHS1, se evita que esta sea transportada a su lugar de acción. Y, al no ser fosforilada, esta no puede llevar cabo su función.

Además, estas anomalías hacen que esta sea ineficaz de interactuar con otras moléculas, perdiendo así su estabilidad. Como resultado final, se compromete la RFG, ya que esta sufre un desequilibrio al perturbar el correcto desarrollo y expresión de la nefrina en dicha estructura.

7. REVISIÓN DE CONCEPTOS

7.1 Filtración glomerular en una deficiencia o exceso de nefrina

7.1.1 ¿Se alteraría la barrera de filtración de filtrado glomerular?

Como la nefrina es una proteína que forma parte del diafragma de filtración, una deficiencia o exceso de esta conduciría a alteraciones en la barrera de filtrado glomerular. Por consiguiente, si existe una deficiencia de esta molécula proteica, los poros del diagrama de filtración tendrían un mayor tamaño permitiendo el paso indiscriminado de proteínas plasmáticas y otras moléculas de desecho. Mientras que, si hubiese un exceso de nefrina, las fenestraciones presentarían un menor diámetro o estuvieran completamente ocluidos y el proceso de filtrado sería más lento o no ocurriría del todo.

7.1.2 ¿Cómo estaría la tasa de filtrado glomerular si existe una deficiencia o exceso de nefrina?

En cuanto a la tasa de filtrado glomerular, un exceso de nefrina en la barrera de filtración causaría una disminución de este, ya que los poros en la ranura de filtración reducirían sus dimensiones. Sin embargo, con una deficiencia de esta, la BF presentaría un aumento de dicha tasa,

debido a que habrá un paso excesivo de moléculas aumentando el ultrafiltrado.

7.1.3 ¿Cómo estaría la fracción de filtración si existe una deficiencia o exceso de nefrina?

Ante una disminución en la concentración de la nefrina en el diafragma de filtración glomerular, la permeabilidad selectiva de esta estructura decrementaría notoriamente, causando que ciertas moléculas, como las proteínas, pasen indiscriminadamente a través de esta hacia el espacio de Bowman. Como resultado, se produciría una mayor presión oncótica que atraería el paso de agua por difusión, resultando en un aumento de la fracción de filtración. Por el contrario, si se acrentera la aglutación de nefrina, esto generaría una reducción en el tamaño de los poros del diafragma suscitando que esta sea más selectiva. Por lo que, al descender el número de moléculas proteicas, el flujo plasmático renal también decaería provocando una menor fracción de filtración glomerular.

7.2 Fisiología tubular en una deficiencia o exceso de nefrina

7.2.1 ¿cómo estarían los niveles de sodio y agua en las diferentes porciones de la nefrona?

En presencia de un déficit de nefrina, los niveles de sodio y de agua estarían aumentados debido a que la barrera de filtración reduciría su selectividad permitiendo un mayor paso de solutos a través de la misma en la nefrona. Por esta razón, considerando que existe un exceso de nefrina, los poros del diafragma de filtración serían más específicos ante las moléculas

necesarias que deben de filtrarse. Por lo que, en esta situación, se aminoraría la concentración de estos solutos.

7.2.2 ¿Cómo estarían los niveles de potasio en las diferentes porciones de la nefrona?

Debido a que la nefrina es responsable de la especificidad de moléculas que se filtran en la barrera, una disminución de esta se manifestaría como un decremento de su selectividad, posibilitando el paso de un mayor número de solutos, como el potasio. Mientras que, si contrariamente se hallara una alta concentración de esta proteína, se aminoraría la cantidad de potasio en la nefrona porque la nefrina, a través de sus interacciones, regularía la selectividad de la barrera.

7.2.3 ¿Estaría alterado el epitelio tubular en alguna porción de la nefrona?

Considerando que la nefrina se encuentra esencialmente en el glomérulo, un exceso o aumento de esta no ocasionaría alteraciones en el epitelio tubular de la nefrona.

7.2.4 ¿Se compromete la reabsorción y/o secreción de alguna sustancia?

Con relación a la nefrina, la reabsorción o secreción de sustancias estaría comprometido. Puesto a que, un exceso de esta proteína provocaría una disminución en la reabsorción debido a la reducción en la producción de ultrafiltrado por el mínimo paso de sustancias en la barrera de filtración. En cambio, con una deficiencia de la nefrina, la reabsorción estaría aumentada debido al exorbitante paso de moléculas que generarían un mayor filtrado glomerular.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Gracias a que la nefrina constituye una marcada relevancia como proteína estructural implicada en el correcto funcionamiento de la barrera de filtración glomerular y en el mantenimiento de los podocitos, resulta beneficioso su estudio. Puesto a que, el conocimiento sobre la misma, potenciaría una alternativa para el desarrollo de futuros tratamientos y terapias orientadas a mejorar la viabilidad del DFG. Esto se revela en que, a través de investigaciones recientes, fue posible descubrir su utilización como un indicador de la funcionalidad de los podocitos. Como resultado, esta ha podido ser aplicada para efectuar diagnósticos tempranos sobre la existencia de una lesión a nivel glomerular. Por esta razón, en la actualidad se espera adquirir más información sobre los efectos que produciría la alteración de esta proteína y cómo esta se relaciona en el desarrollo de diversas patologías renales, así como cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. XueZhu L, Cijiang J. An update: the role of Nephrin inside and outside the kidney [internet]. 2015, Jul. [citado 22 de Enero 2020]; 58(7). Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11427-015-4844-1.pdf>
2. Martin CE, Jones N. Nephrin Signaling in the Podocyte: An Updated View of Signal Regulation at the Slit Diaphragm and Beyond [internet]. 2018, Jun. [citado 22 de Enero 2020]; Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00302/full>
3. Ross MH, Pawlina W. Histología: Texto y atlas. Correlación con biología molecular y celular. 7ª edición. Baltimore, MD: Lipincott Williams & Wilkins; 2016.
4. Gutiérrez Bello P. Síndrome nefrótico en el primer año de vida. Anales de Pediatría Continuada. [Internet] 2014 [citado 15 enero 2020]; 12(1):17-24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-pdf-S1696281814701623>
5. Li M, Armelloni S, Edefonti A, Messa P, Rastaldi MP. Fifteen years of research on nephrin: what we still need to know [internet]. Abril 2013. [citado 22 de Enero 2020]; 767-770. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/28/4/767/1855112>
6. Azócar M. El Síndrome Nefrótico y el Diagnóstico Genético en Pediatría. Rev.chil.pediatr.[Internet].2011 Feb [citado 2020 Ene 28]; 82(1):12-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062011000100002>.
7. Relle M, Cash H, Brochhausen C. New perspectives on the renal slit diaphragm protein podocin. Mod Pathol. [Internet] 2011 Feb [citado 2020 Ene 28]; 82(1): 12-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.58>

8. Fernández A, Reigosa A, Caleiras E, Saldivia F, Hardisson D, Sanz de mama. *Invest. clín* [Internet] 2015 Jun. [citado 2020 Ene 28]; 6(2):155-168. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000200005&lng=es.
9. Pedraza N, Ceballos ML, Cano F. Síndrome nefrótico cortico-resistente secundario a mutación genética, a propósito de 2 casos clínicos. *Rev Chil Pediatr.* [Internet]. 2018 [citado 2020 Ene 28];79(4):398-403. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v79n4/art08.pdf>
10. Ha, T. Roles of adaptor proteins in podocyte biology. *World J Nephrol.* [Internet] 2013 Feb [citado 2020 Ene 28]; 2(1): 1-10. Disponible en: [10.5527/wjn.v2.i1.1](http://www.wjnet.com/10.5527/wjn.v2.i1.1)
11. Arango, SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. [internet]. 2011. [citado 01 febrero de 2020] 30(1): 75-82
Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>
12. Kandasamy, Yoga & Smith, Roger & Lumbers, Eugenie & Rudd, Donna. 2014. Nephryn: a biomarker of early glomerular injury. *Biomarker Research.* 2. 10.1186/2050-7771-2-21. Disponible en: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-7771-2-21>
13. Gan SD., Patel KR. Enzyme immunoassay and enzyme-linked Immunosorbent Assay. [internet]. Septiembre 2013. [citado 01 febrero de 2020]; 133(9):1-3. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)36387-9/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)36387-9/fulltext)
14. Chen, J. Li, G. Wang, S. Hu, X. Sun, Y. Dai, X. Bai, Z. Pan, J. Li, X. Wang, J. Li, Y. Urinary Nephryn as a Biomarker of Glomerular Maturation and Injury Is Associated with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Neonates [Internet]. 2019, Abr. [citado el 29 de enero 2020]; 116(1): 58-66. Disponible en: <https://relaped.com/wp-content/uploads/2019/07/CHEN-2019.pdf>
15. Schoeb D, Chernin G, Heeringa S, Matejas verena, Held S, Vega-Warner, Detlef V Bockenbauer, C. Vlangos, Moorani K, Neuhaus T, Kari J, MacDonald J, Saisawat P, Ashraf S, Ovunc B, Zenker M, Hildebrandt F. Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS) [Internet]. 2010. [citado el 29 de enero de 2020] 25: 2970–2976. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948833/>

Artículo de Revisión

Vía de señalización Hippo

Quezada Solano V¹

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

Contacto: ivmq5@hotmail.com

RESUMEN

La vía de señalización Hippo es una vía central conservada que se interconecta con otras vías para regular el crecimiento de órganos, homeostasis de los tejidos, regeneración de células madre, diferenciación celular en la vida embrionaria, y supresión tumoral. Se encuentra compuesta por un conjunto de proteínas, principalmente proteínas kinasas (Mst 1/2 es la proteína central de la vía) que interactúan entre sí mediante dominios involucrados de catálisis, interacciones entre membrana y proteína, interacciones proteína-proteínas e interacciones proteínas-ácido nucleico¹. De igual manera, distintos mecanismos asociados como la polaridad y el estrés mecánico de la célula, proteínas como la Nf2, 14-3-3, entre otras; participan en su regulación, pudiendo estas resultar en la inactivación o activación de la cascada de señalización. Su alteración se ha vinculado a patologías como el cáncer de mama, y la enfermedad poliquística renal (PKD por sus siglas en inglés) tanto en niños como en adultos.

Palabras claves: Hippo, Mst 1/2, proteínas kinasas, Nf2, 14-3-3, PKD, cáncer de mama.

ABSTRACT

Hippo signaling pathway, like its name itself says, it's a pathway that interconnects with others to control the growth of organs, homeostasis of tissues, stem cells regeneration and differentiation in the embryonic life, and tumoral suppression. It's composed by a group of proteins, specially kinase proteins (Mst 1/2 is the principal one of this pathway) that interact between each other through catalysis domains, membrane-protein interactions, protein-protein interactions, and nucleic acid-protein interactions¹. In the same order, different mechanisms like the polarity and mechanical stress of the cell, proteins like Nf2,

14-3-3, and others; participate in its regulation, inactivating or activating the pathway. Its alteration has been seen in pathologies like mama cancer and polycystic kidney disease (PKD) in children and adults.

Key words: Hippo, Mst 1/2, kinases proteins, Nf2, 14-3-3, PKD, mama cancer.

1. INTRODUCCIÓN

La vía de señalización Hippo es una vía central conservada que se interconecta con otras vías para regular el crecimiento de órganos, homeostasis de los tejidos y regeneración, regeneración de células madre, diferenciación celular en la vida embrionaria, y supresión tumoral. Se encuentra compuesta por un conjunto de proteínas, principalmente proteínas kinasas (Mst 1/2 es la proteína central de la vía) que interactúan entre sí mediante dominios involucrados catálisis, interacciones entre membrana y proteína, interacciones proteína-proteínas e interacciones proteínas-ácido nucleico¹.

El nombre Hippo proviene de la palabra “hippopotamus” que significa hipopótamo en inglés, y recibe dicho nombre debido a que cuando ocurren mutaciones en esta vía las especies afectadas presentan un genotipo prominente parecido a la facie de este mamífero.

La vía de señalización Hippo en su gran mayoría ha sido estudiada en la *Drosophila Melanogaster* o mosca de la fruta. En esta especie las proteínas que componen la vía Hippo reciben nombres diferentes al *Homo Sapiens*, en el caso de la Mst 1/2 que es la proteína central, esta se denomina como Hippo en la mosca de la fruta.

2. COMPONENTES DEL NÚCLEO DE LA VÍA

La vía Hippo está compuesta por diversas proteínas que forman la cascada central de kinasas. Estas contienen diferentes dominios que permiten la interacción entre sí mismas y con otras moléculas que tienen un papel de regulación activadora o inhibitoria (Fig. 1). Las que componen el núcleo de la vía Hippo son: Mst1/2, Sav1, Lats1/2, Mob 1, YAP/TAZ, las cuales serán descritas en el presente artículo.

2.1 *Mst 1/2*

Es una proteína kinasa serina/treonina perteneciente a la familia Ste20 (Sterile 20), de donde derivan sus siglas su nombre en inglés (mammalian Ste20-like kinase). Esta proteína tiene dos isoformas, Mst 1 y 2, y cada una posee 487 y 491 aminoácidos respectivamente. La Mst tiene dos dominios principales: el dominio kinasa ubicado en el N terminal, en el cual la Mst se homodimeriza y auto-transfosforila en el residuo de Ser183 en Mst1 y Ser180 en Mst2 dando lugar así a su auto-activación, y el dominio SARA localizado en el C terminal, el cual permite la unión de esta proteína kinasa con otras proteínas. Existe un tercer sitio de unión a las caspasas, las cuales mediarán el clivaje de la Mst1^{9,57}.

2.1.1 *Dominio SARA*

Conformado por una doble hélice de cadenas alfa, y denominado así las tres familias de genes que contienen dominios homólogos: Salvador/Sav 1-WW45, Rassf (1-6) e Hippo/Mst1/Mst2. Este dominio se encuentra entre los residuos de aminoácidos 432-480 de la Mst1, y tiene como función propiciar tanto la homodimerización de la Mst

consigo misma, como la heterodimerización de esta con la Sav1 y Rassf (1-6). Estas interacciones son importantes para que la vía logre llevarse a cabo, específicamente la interacción entre Mst1/2 y Sav1, la cual aumenta la actividad de la Mst1/2 para llevar a cabo su función de fosforilar a Mob1 y Lats1/2. A pesar de que la interacción entre Mst1/2 y Sav1 es imprescindible, estudios han demostrado que Sav1/WW45 posee una menor afinidad que Rassf5 (proteína reguladora) por el dominio SARA de la Mst1^{1,9}.

2.2 *Sav1*

Warts o Sav1, es una proteína de 383 aminoácidos denominada así por el pintor y escritor español Salvador Dalí, quien debido a sus obras es considerado como "inmortal". Posee función como proteína de andamiaje (scaffolding protein) al unirse con la Mst1/2 permitiendo así la formación del complejo Sav1-Mst1/2. Este complejo se da debido a la interacción entre los dominios SARA que poseen ambas proteínas. De igual forma, Sav1, también denominada WW45 en humanos, posee dos dominios WW (1 y 2), los cuales se

van a dimerizar y aumentarán la función de Sav1 como proteína de andamiaje^{1,48}.

2.2.1 Dominio WW

Es el dominio proteico más pequeño conocido con aproximadamente 35-40 residuos de aminoácidos, incluyendo dos residuos de triptófano altamente conservados separados por 20-23 aminoácidos de la cadena polipeptídica, el primer residuo es requerido para el andamiaje, mientras que el segundo se encuentra envuelto en la unión al ligando. Posee una estructura de tres hojas beta dos paralelas y una antiparalela, y se encuentra en las proteínas YAP, TAZ, Sav1, Kibra con 2 dominios WW y en Itch con 4 dominios (Kibra e Itch son proteínas reguladoras^{1,52}).

Los dominios WW se categorizan en cinco grupos (I-V) de acuerdo con el ligando de unión. Se unen a los motivos PY de la proteína Lats1/2 permitiendo así la heterodimerización, y en el caso de Sav1, la homodimerización como fue mencionado anteriormente^{1,47}.

2.3. Lats 1/2

Proteína perteneciente a la familia de las proteínas kinasas serina/treonina NDR. Tiene alrededor de 1130 aminoácidos en la isoforma Lats1, y 1088 aminoácidos en Lats2. Como miembro de la familia de las proteínas kinasas, posee el dominio característico de la misma, al igual que posee en su estructura el dominio UBA, el cual será de unión para la proteína ubiquitina, la cual mediante su unión propicia la degradación de Lats1/2 por el sistema ubiquitina-proteosoma.

Posee el motivo PY, dentro del cual el PPXY se ha visto localizado en dos lugares de la estructura de Lats 1/2. Dicho motivo permite la unión a las proteínas YAP/TAZ a través de los dominios WW que estas poseen.

2.4. MOB 1

Proteína co-activadora perteneciente a la familia MOB. Posee 216 aminoácidos, y nueve hélices alfa que van desde H1 hasta H9. También posee cinco cadenas polipeptídicas (S0, S1, S2, S_N, S_w), las cuales van a permitir la interacción de Mob 1 con otras proteínas, específicamente Mst1/2 y Lats1/2. Mob1

contiene en su estructura dos sitios de unión a fosfato: pT12 y pT35, los cuales corresponden a las fosforilaciones llevadas a cabo por MSt1/2^{1,35,36}. Más adelante se describe la interacción entre Mob1, Mst1/2 y Lats1/2.

2.5. YAP/TAZ

Son proteínas co-activadoras de factores de transcripción. YAP posee 488 residuos de aminoácidos, mientras que TAZ posee solo 400. Ambas poseen dos dominios WW (1 y 2), el dominio PDZ que va a permitir la transactivación de ambas proteínas, sitio de unión a los factores de transcripción, sobre todo TEAD, y en el caso de YAP1 un motivo rico en prolina. Su activación o inactivación dependerá de la fosforilación por parte de Lats1/2, que como fue mencionado anteriormente, esta se unirá a través de PPXY. YAP/TAZ por lo general tienen alrededor de 5 fosforilaciones o más que les permiten la interacción con diversas proteínas reguladoras. De estas fosforilaciones las más importantes a destacar son en el residuo Ser127, el cual el grupo fosfato es donado por una molécula de ATP e introducido gracias a Lats1/2, la fosforilación en este residuo es

el que da paso a la inhibición de YAP, y su posterior secuestro en el citoplasma. El otro residuo de aminoácido a destacar es Ser 381, el cual va a permitir que la proteína ubiquitina se pueda unir a YAP y mediar su degradación^{1,5,12,29}.

3. MECANISMO DE ACCIÓN Y FUNCIONES

La vía Hippo puede ser activada ante situaciones de estrés celular, o mediante proteínas que regulen positivamente a Mst1/2 activando el inicio de la vía (Figura. 2). Es importante destacar que esta vía se llevará a cabo en el citoplasma de la célula estimulada.

Una vez estimulada la activación de Mst1/2, esta se va a auto-transfosforilar (Ser183 en Mst1 y Ser180 en Mst2) y unirse a la proteína Sav1, mediante el dominio SARAH que ambas poseen, la cual será fosforilada en los residuos Thr26, Ser 27, Ser 36, y Ser 269. La formación de este complejo incrementa la función de la Mst1/2 como proteína kinasa, lo que permite fosforilar a dos sustratos: Mob1 y Lats1/2. Mediante el uso de 2ATP, Mst1/2 fosforila a Mob1 en los sitios de unión pT12 y pT35 para los

aminoácidos Thr12 y Thr35. Esta fosforilación permite el cambio estructural de Mob1 de su estado de autoinhibición a su estado de relajación. Dicho proceso ocurrirá a través de un fenómeno denominado como "Pull-the-string" o halar la cuerda, el cual consistirá en "estirar" o "halar" la cadena polipeptídica de Mob1 que cubre e inhibe el sitio de unión a Lats1/2. Este fenómeno hará que se desplacen las cadenas S_N y S_2 que se encontraban unidas formando una hoja beta, y en lugar de ellas se una la cadena S_0 . Finalmente, una vez que el sitio de unión a Lats1/2 no se encuentra inhibido, esta proteína de dos cadenas podrá unirse a Mob1 y formar un complejo. Una vez formado el complejo entre Mob1 y Lats1/2, esta última será también fosforilada por la Mst1/2 en el residuo de Ser 909 en Lats1 y Ser 791 en Lats2, dando lugar a su activación^{35,36}.

Una vez que Lats1/2 está activa, los motivos PPXY que esta posee en su estructura le permitirá unirse a los dominios WW en la estructura de YAP/TAZ. Esta unión tiene como finalidad la fosforilación de YAP/TAZ de

cinco residuos de aminoácidos, especialmente Ser127 y Ser381 que serán los residuos de los cuales dependerá la función de YAP principalmente.

Una vez fosforilada YAP/TAZ, esta fosforilación inhibe el paso de esta proteína a través del núcleo. YAP/TAZ será excluida del núcleo, y por tanto no podrá unirse a los factores de transcripción que se encuentran en el mismo. Como se describió anteriormente, estas proteínas actúan como cofactores de transcripción; esto es que se unen a factores de transcripción dando lugar a la activación de genes que resultarán en la proliferación celular.

3.1. Control del crecimiento de órganos y supresión tumoral

La exclusión de YAP/TAZ del núcleo es lo que permite el control del crecimiento de órganos. Cuando estas proteínas son retenidas en el citoplasma, no pueden unirse a los factores de transcripción (TEAD1-4, Smad2/3, 1/5/8) ubicados en el núcleo de la célula. La interferencia de la unión de estos cofactores impide que los genes blancos no sean activados, y por

consiguiente la proliferación celular no tenga lugar.

3.2. Regeneración de tejidos

3.2.4 Regeneración hepática

El papel de la vía Hippo en la regeneración hepática se ha visto principalmente después de un daño al tejido. Como es bien conocido, el hígado posee una gran capacidad de regeneración tisular; cuando sufre un daño en su estructura, este es capaz de reparar dicho daño. En condiciones normales los hepatocitos se encuentran en un estado de quiescencia, es decir, se encuentran en la fase G₀ del ciclo celular, por lo que no están en constante división. Para poder reparar un daño causado en su estructura deben despertar o salir del estado de quiescencia. Para que este proceso sea llevado a cabo la proteínaa kinasa Mst1/2 debe ser inhibida.

Estudios han demostrado que la sobreexpresión de la proteína YAP produce un aumento en el número de hepatocitos y no en el tamaño de estos. Por consiguiente, YAP también está involucrada en la regeneración hepática; es por esto, que Mst1/2 debe ser inhibida

para que YAP pueda unirse a factores de transcripción y aumentar la actividad transcripcional⁸.

3.2.5. Regeneración cardíaca

Cuando existe la presencia de un daño en el corazón, el miocardio reemplaza a los cardiomiocitos afectados por una cicatriz fibrótica, lo cual a medida que vaya ocurriendo frecuentemenete, va reduciendo la capacidad contráctil del corazón.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado el papel de Hippo en el proceso de regeneración cardíaca. Se ha visto que la sobreexpresión de Mst1/2 resulta en un aumento de la apoptosis de cardiomiocitos y producción de cardiomiopatía dilatada. Por el contrario, una deficiencia o disminución de los niveles de Sav1 en la célula permite que esta pueda volver a entrar al ciclo celular y dar a lugar a la proliferación celular y la reparación del daño tisular.

Yap también se ha visto involucrada en la regeneración cardíaca. Niveles adecuados de esta proteína en el corazón

permiten un aumento de la regeneración, y disminución de la fibrosis.

En consecuencia, si YAP está inactiva los cardiomiocitos pierden su capacidad regenerativa. Esto tiene importancia en estudios realizados en la actualidad con el fin de lograr la regeneración cardíaca.

Se tiene como horizonte lograr la inactivación de la vía Hippo en los cardiomiocitos, lo que resultaría en un decremento de la fibrosis, y un aumento de la regeneración y por consiguiente la supervivencia⁸.

3.2.6. Regeneración intestinal

El intestino se ve expuesto constantemente a sustancias que pueden causar daño en el epitelio. La vía Hippo es importante para mantener la homeostasis intestinal. Al igual que en la regeneración hepática, YAP juega el papel principal en la regeneración después de un daño. Sin embargo, una sobreexpresión de esta provocará un deterioro en la regeneración⁸.

3.3. Diferenciación celular en el desarrollo embrionario

Durante el desarrollo embrionario la vía de señalización Hippo tiene un papel distinto al que se conoce en la vida adulta. Esta no tiene como función el control de la proliferación celular, sino más bien la diferenciación celular. La activación o no de la vía Hippo en las células embrionarias determinará qué capa embrionaria formarán luego estas células (Figura 4).

Una vez dada la fecundación, el cigoto empieza su división atravesando distintas fases del desarrollo hasta llegar a la etapa de 8 células, y luego a la de 16 células. Esta última representa al blastocisto en la fase de pre-implantación. En esta fase empieza la diferenciación celular. Las células externas que se disponen al rededor formarán al trofoblasto, mientras que las células que se disponen en el interior formarán las células de la masa interna.

Para que esto sea llevado a cabo, la vía Hippo debe encontrarse activa en las células con destino a formar las células de la masa interna. Por el contrario, debe

estar inactiva en la célula que formarán el trofoblasto.

Las células externas son polares, mientras que las internas son apolares, y esta polaridad es lo que permite la activación o no de la vía. En las células externas, la vía de polarización Par3-Par6-aPKC va tener como función la retención de las proteínas Nf2, Amot, y Lats en la membrana apical de la célula, las cuales a la vez se unirán al citoesqueleto de actina. Cuando estas proteínas son atrapadas en la membrana apical, no podrán realizar sus funciones; en el caso de Lats y Amot estas no serán capaz de fosforilar a YAP, y Nf2 no podrá impedir la degradación de Mst1/2, lo que resultará en la inactivación de la vía, y la dirección YAP1 hacia el núcleo para unirse a TEAD4 y dar lugar a la diferenciación de estas células que formarán el trofoblasto, y poseerán el marcador celular Cdx2.

En las células internas no existe la vía de polarización Par3-Par6-aPKC, por lo que las proteínas Nf2, Amot y Lats no serán atrapadas en la membrana apical de la célula, por lo que la vía Hippo se

encontrará activa. Al no ser inhibida, Lats va a fosforilar a la proteína Amot, y estas a su vez se unirán a Nf2 formando un complejo, el cual finalmente propiciará la retención de YAP en el citoplasma mediante su fosforilación en la Ser127. De esta forma las células internas se diferenciarán en las células de la masa interna que contienen el marcador determinante del linaje celular Oct4, y las cuales luego formarán las tres capas germinales.

4. REGULACIÓN

Si bien la vía Hippo necesita de estímulos para ser activada, las proteínas del núcleo central de esta vía pueden ser regulada positiva o negativamente mediante distintos mecanismos, dentro de los cuales el principal será la regulación por proteínas (figura 5).

4.1 Proteínas reguladoras

4.1.1. Nf2

Esta proteína codificada por el gen que lleva el mismo nombre (neurofibromatosis 2 o merlin en la *Drosophila Melanogaster*), regulará de forma positiva a la vía Hippo. Su mecanismo lo ejerce a través de la

inhibición de la enzima ubiquitín ligasa (E3) CRL4. Esta enzima tiene como función la degradación de la proteína Lats, por tanto, al ser inhibida Lats se acumulará en el citoplasma y se unirá a YAP para fosforilarla, resultando en la retención de YAP en el citoplasma de la célula⁹.

4.1.2. Amot

La proteína angiomotina (Amot) es un polipéptido de 675 residuos de aminoácidos cuya función es el aumento de la migración de células epiteliales. En la vía Hippo puede regular tanto positiva como negativamente determinados compuestos de esta.

Amot regulará positivamente a Lats1/2 quien va a fosforilar a YAP/TAZ, lo cual va a retener a estas dos proteínas en el citoplasma. Por el contrario, puede unir en conjunto con otras proteínas (alfa catenina y 14-3-3) a YAP a las uniones adherentes en la célula e impedir que sea fosforilada por LATS1/2. De igual forma, Amot puede dirigirse al núcleo y formar un complejo transcripcional con YAP y TEAD activando la transcripción de genes contrareguladores de la YAP¹.

4.1.3. PTN14

La proteína tirosín fosfatasa no receptora 14 (protein tyrosine phosphatase non-receptor 14) regula positivamente la vía Hippo, y por el contrario regula de forma negativa a la proteína YAP. PTPN14 se unirá a YAP provocando que esta sea retenida en el citoplasma, y por consiguiente no se dirija hacia el núcleo¹.

4.1.4. 14-3-3

Es una familia de proteínas ácidas compuesta por siete isoformas, dentro de las cuales 14-3-3 σ es la que tiene papel en la vía Hippo.

La 14-3-3 σ es homodimérica con una estructura de nueve hélices alfa, que se ha visto involucrada en el desarrollo y diferenciación celular, al igual que se ha visto involucrada en varios cánceres en mayor porcentaje al carcinoma hepatocelular.

Esta proteína regula negativamente a YAP, y se dimeriza en forma de mediante hélices alfa 1-4, mientras que las hélices alfa 3,5,7 y 9 forman la hendidura de unión a YAP. La unión a YAP se lleva a cabo en el residuo de Ser127, el cual es

también fosforilado por Lats1/2. Cada monómero de 14-3-3 se unirá a YAP con una estequiometría 1:1, lo que indica que se unirán con la misma afinidad. Una vez que 14-3-3 σ se ha unido a YAP, la alfa-catenina podrá también unirse a este complejo y secuestrar en el citoplasma a YAP^{1,2,11}.

4.2 Otros reguladores

Existen otros tipos de regulaciones mediadas por distintos mecanismos, en la Figura 6, se muestran estos. El primero de ellos es la polaridad ápico-basal, la cual está dada por la vía de polarización Par3-Par6-aPKC, al igual que proteínas pertenecientes a las uniones adherentes como la E-cadherina, la alfa y la β -catenina. Esta vía de polarización impide que proteínas de la vía lleven a cabo la fosforilación de otras proteínas, debido a que son atrapadas en la membrana apical. De igual forma, otra proteína relacionada a la polaridad ápico-basal es la Crb en la cual mediante sus dominios FBM y PBM en la juxtramembrana intracitoplasmática jugará el papel principal en el secuestro de proteínas de la vía Hippo. El complejo Ex/Mer/Kibra también va a realizar un papel positivo

reclutando las proteínas kinasas de la vía Hippo hacia la membrana apical para que estas sean activadas^{39,51}.

Otros mecanismos reguladores son la PCP o polaridad de la célula planar, en la cual la proteína Fat es la que se encargará de impedir que la vía sea inactivada. Por otro lado, se encuentran los GPCR's (receptores acoplados a proteínas G) relaciones al estrés mecánico y al citoesqueleto de actina. Esta asociación se debe a que los GPCR, acoplados a una Gs, se unen a dos ligandos principalmente LPA (ácido lipofosfatídico) y S1P (esfingosina-1-fosfato), los cuales inducirán la activación de estos receptores. Una vez activados, la proteína Gs (en la subunidad alfa), las señales asociadas a esta van a reprimir a YAP/TAZ, a diferencia de los GPCR acoplados a Gi/Gq cuyas señales van a regular de forma positiva a YAP/TAZ. Los GPCR's al ser activados producen la activación de una enzima denominada Rho GTPasa, la cual tiene como propósito final aumentar la producción de filamentos de actina, también denominados fibras de estrés, que producirán con aumento en la densidad

celular, lo cual activa los componentes de la vía para detener la proliferación celular^{13,18,20,29,51}.

5. COMUNICACIÓN CON OTRAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

5.1.1 *Wnt/β-catenina*

La relación entre esta vía y la vía Hippo es a través de la β-catenina, principalmente. Esta proteína se encuentra formando un complejo con alfa catenina y la principal proteína de uniones adherentes E-cadherina. Este complejo se va a encontrar en la membrana lateral, donde ocurren las interacciones célula-célula. La beta catenina es regulada por la Dvl2 (Dishevelled), la proteína central de la vía Wnt. Cuando Dvl2 es hiperfosforilada por una CKI (caseína quinasa I), esta es activada y propicia la dirección de beta catenina desde las uniones adherentes hacia el núcleo donde se unirá a los factores de transcripción Lef/TCF (factor de aumento linfocitario y factor de célula T, respectivamente), lo cual resultará en la transcripción de genes dando como respuesta la diferenciación celular y la supervivencia de células madre.

Esta vía también puede ser regulada por la proteína TAZ. Cuando TAZ se encuentra fosforilada, esta puede inhibir la fosforilación de la Dvl2 por parte de la CKI, impidiendo así la activación de dicha proteína, y por tanto la unión de beta catenina a los factores de transcripción Lef/TCF.

Otra intercomunicación dentro de la vía Wnt y la vía Hippo es a través de la YAP. Cuando esta no está fosforilada, se une a TEAD1-4 en el núcleo de la célula, donde posteriormente se unen al complejo Lef/TCF—β-catenina, formando un nuevo complejo YAP—β-catenina, el cual resulta en la activación de los genes SOX2 y Snai2. Estos genes se han visto involucrados en la remodelación cardíaca al aumentar la proliferación celular y por tanto el tamaño cardíaco^{1,28}.

5.1.2 *BMP/TGFβ*

La interacción entre estas dos vías es a través del factor de transcripción Smad 2/3 y 1/5/8. Este factor de transcripción posee dos dominios de importancia en la interacción con otras proteínas en sus terminaciones. En el N terminal posee el dominio MH1, el cual es de unión al

ADN, mientras que el lado opuesto, el C terminal, posee el dominio MH2 de unión a proteína, y el sitio de fosforilación.

Cuando Smad es fosforilado dentro del núcleo, este puede unirse a los cofactores de transcripción YAP/TAZ. Esta unión aumentará la expresión de genes que darán lugar a la transición epitelial-mesenquimatosa, importante en el desarrollo óseo.

Si las proteínas YAP/TAZ son fosforiladas por Lats1/2, estas no podrán entrar al núcleo y unirse a Smad, siendo esto un mecanismo de regulación negativa para el crecimiento óseo.

Entre otras vías de señalización relacionadas con Hippo cabe destacar la del retinoblastoma (Rb), la del factor de crecimiento del receptor epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés “epidermal growth factor recepto”), la vía PI3K/AKT, la cual inhibe a la vía Hippo a través de la fosforilación de Mst1, la vía de señalización JAK/STAT (inhibida por Hippo), entre otras.¹

6. PATOLOGÍAS ASOCIADAS

La sobreexpresión o regulación a la baja de determinadas proteínas de la vía Hippo puede llevar a la formación de distintas patologías, en su mayoría relacionadas a la formación de cánceres (Figura 7). Entre estas patologías, dos de ellas son distintivas: la enfermedad poliquística renal y el cáncer de mama^{3,4,8,45}.

6.1 Enfermedad poliquística renal (PKD)

El riñón a nivel tubular posee a la proteína Fjx1 (Four-jointed), uno de los componentes de la polaridad de la célula planar. Esta proteína es requerida para la regeneración de los túbulos renales ante algún daño en el epitelio. Esta proteína es un blanco transcripcional del coactivador YAP. La expresión de ambas proteínas en la regeneración del epitelio tubular se encuentra aumentada. A pesar de esto, estudios en ratones han demostrado que la sobreexpresión de la proteína YAP puede resultar en un aumento y sustento de señales, lo que resulta en la formación de quistes.

También se ha visto que TAZ posee un papel más directo en la formación de

quistes. Esta proteína va a formar un complejo con PC2 (policistina-2), una proteína producto de esta enfermedad, el cual va a marcar a la PC2 para ser degradada mediante el proceso de ubiquitinación. La ausencia de TAZ produce la acumulación de PC2 lo que conlleva a la formación de quistes y finalmente la PKD^{8,24,41}.

6.2 Cáncer de mama

En el cáncer de mama, se ha observado que las proteínas YAP/TAZ juegan un papel mayor en el desarrollo de este. A diferencia de otros cánceres, los papeles de YAP y TAZ se verán contrapuestos. Estudios realizados demuestran que la sobreexpresión de YAP en determinados linajes celulares induce la formación de tumores; sin embargo, otros reportes han demostrado que en el cáncer de mama los niveles de YAP se encuentran disminuidos, aumentando la migración de tumores, por lo que en este caso YAP funcionaría como un supresor tumoral. Por otro lado, TAZ se encuentra altamente expresada en los linajes celulares del cáncer de mama. Los altos niveles de TAZ son suficientes para inducir la proliferación celular,

transformación y EMT (transición epitelial-mesenquimal) en los linajes celulares^{8,16,30}.

7. CONCLUSIÓN

La vía de señalización Hippo se interconecta con otras vías de señalización para finalmente regular el crecimiento de órganos. Las distintas proteínas que interaccionan entre sí y los diferentes mecanismos reguladores son los que permitirán que esta vía sea llevada a cabo o no en distintas situaciones. Durante el desarrollo embrionario esta vía posee un papel diferente al observado durante la vida adulta, ya que permite la diferenciación de los linajes celulares. En combinación con los estudios realizados y con los que se llevan a cabo en la actualidad, la vía de señalización Hippo podría ser un posible blanco terapéutico para el tratamiento de tumores en un futuro.

8. CONFLICTO DE INTERESES

La autora niega algún conflicto de intereses en la elaboración de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cherrett C, Furutani-Seiki M, Bagby S. The Hippo pathway: key interaction and catalytic domains in organ growth control, stem cell self-renewal and tissue regeneration. *Essays In Biochemistry*. 2012;53:111-127.
2. Fu H, Subramanian R, Masters S. 14-3-3 Proteins: Structure, Function, and Regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000;40(1):617-647.
3. Pan D. Hippo signaling in organ size control. *Genes & Development*. 2007;21(8):886-897.
4. Halder G, Johnson R. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development*. 2010;138(1):9-22.
5. Avruch J, Zhou D, Fitamant J, Bardeesy N. Mst1/2 signalling to Yap: gatekeeper for liver size and tumour development. *British Journal of Cancer*. 2010;104(1):24-32.
6. Robinson B, Moberg K. Cell-Cell Junctions: α -Catenin and E-Cadherin Help Fence In Yap1. *Current Biology*. 2011;21(21):R890-R892.
7. Orr A, Helmke B, Blackman B, Schwartz M. Mechanisms of Mechanotransduction. *Developmental Cell*. 2006;10(3):407.
8. Plouffe S, Hong A, Guan K. Disease implications of the Hippo/YAP pathway. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21(4):212-222.
9. Avruch J, Zhou D, Fitamant J, Bardeesy N, Mou F, Barrufet L. Protein kinases of the Hippo pathway: Regulation and substrates. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2012;23(7):770-784.
10. Badouel C, McNeill H. SnapShot: The Hippo Signaling Pathway. *Cell*. 2011;145(3):484-484.e1.
11. Mhawech P. 14-3-3 proteins—an update. *Cell Research*. 2005;15(4):228-236.
12. Piccolo S, Dupont S, Cordenonsi M. The Biology of YAP/TAZ: Hippo Signaling and Beyond. *Physiological Reviews*. 2014;94(4):1287-1312.
13. Wada K, Itoga K, Okano T, Yonemura S, Sasaki H. Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers. *Development*. 2011;138(18):3907-3914.
14. Yu F, Zhang Y, Park H, Jewell J, Chen Q, Deng Y et al. Protein kinase A activates the Hippo pathway to modulate cell proliferation and differentiation. *Genes & Development*. 2013;27(11):1223-1232.
15. Ponta H, Sherman L, Herrlich P. CD44: From adhesion molecules to signalling regulators. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003;4(1):33-45.
16. Cordenonsi M, Zancanato F, Azzolin L, Forcato M, Rosato A, Frasson C et al. The Hippo Transducer TAZ Confers Cancer Stem Cell-Related Traits on Breast Cancer Cells. *Cell*. 2011;147(4):759-772.
17. Saucedo L, Edgar B. Filling out the Hippo pathway. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007;8(8):613-621.
18. Fischer M, Rikeit P, Knaus P, Coirault C. YAP-Mediated Mechanotransduction in Skeletal Muscle. *Frontiers in Physiology*. 2016;7.
19. Yu F, Guan K. The Hippo pathway: regulators and regulations. *Genes & Development*. 2013;27(4):355-371.
20. Happé H, de Heer E, Peters D. Polycystic kidney disease: The complexity of planar cell polarity and signaling during tissue regeneration and cyst formation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2011;1812(10):1249-1255.
21. Harvey K, Tapon N. The Salvador-Warts-Hippo pathway — an emerging tumour-suppressor network. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(3):182-191.
22. Xin M, Olson E, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2013;14(8):529-541.

23. Del Re D. The hippo signaling pathway: implications for heart regeneration and disease. *Clinical and Translational Medicine*. 2014;3(1).
24. Happé H, van der Wal A, Leonhard W, Kunnen S, Breuning M, de Heer E et al. Altered Hippo signalling in polycystic kidney disease. *J Pathol*. 2011;224(1):133-142.
25. Edgar B. From Cell Structure to Transcription: Hippo Forges a New Path. *Cell*. 2006;124(2):267-273.
26. Kwon Y, Vinayagam A, Sun X, Dephoure N, Gygi S, Hong P et al. The Hippo Signaling Pathway Interactome. *Science*. 2013;342(6159):737-740.
27. Varelas X, Miller B, Sopko R, Song S, Gregorieff A, Fellouse F et al. The Hippo Pathway Regulates Wnt/ β -Catenin Signaling. *Developmental Cell*. 2010;18(4):579-591.
28. Zhao B, Li L, Guan K. Hippo signaling at a glance. *Journal of Cell Science*. 2010;123(23):4001-4006.
29. Yu F, Zhao B, Panupinthu N, Jewell J, Lian I, Wang L et al. Regulation of the Hippo-YAP Pathway by G-Protein-Coupled Receptor Signaling. *Cell*. 2012;150(4):780-791.
30. Zhao B, Li L, Lei Q, Guan K. The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: an updated version. *Genes & Development*. 2010;24(9):862-874.
31. Aylon Y, Oren M. The Hippo pathway, p53 and cholesterol. *Cell Cycle*. 2016;15(17):2248-2255.
32. Zhang W, Cohen S. The Hippo pathway acts via p53 and microRNAs to control proliferation and proapoptotic gene expression during tissue growth. *Biology Open*. 2013;2(8):822-828.
33. Johnson R, Halder G. The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013;13(1):63-79.
34. Meng Z, Moroishi T, Mottier-Pavie V, Plouffe S, Hansen C, Hong A et al. MAP4K family kinases act in parallel to MST1/2 to activate LATS1/2 in the Hippo pathway. *Nature Communications*. 2015;6:8357.
35. Ni L, Zheng Y, Hara M, Pan D, Luo X. Structural basis for Mob1-dependent activation of the core Mst-Lats kinase cascade in Hippo signaling. *Genes & Development*. 2015;29(13):1416-1431.
36. Kim S, Tachioka Y, Mori T, Hakoshima T. Structural basis for autoinhibition and its relief of MOB1 in the Hippo pathway. *Scientific Reports*. 2016;6:28488.
37. Qin F, Tian J, Zhou D, Chen L. Mst1 and Mst2 kinases: regulations and diseases. *Cell Biosci*. 2013;3(1):31.
38. Bae S, Kim M, Kim S, Kwon Y, Lee J, Kim J et al. NEDD4 controls intestinal stem cell homeostasis by regulating the Hippo signalling pathway. *Nature Communications*. 2015;6:6314.
39. Chen J, Zhang M. The Par3/Par6/aPKC complex and epithelial cell polarity. *Experimental Cell Research*. 2013;319(10):1357-1364.
40. Huang J, Wu S, Barrera J, Matthews K, Pan D. The Hippo Signaling Pathway Coordinately Regulates Cell Proliferation and Apoptosis by Inactivating Yorkie, the Drosophila Homolog of YAP. *Cell*. 2005;122(3):421-434.
41. Seeger-Nukpezah T, Geynisman D, Nikonova A, Benzing T, Golemis E. The hallmarks of cancer: relevance to the pathogenesis of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(9):515-534.
42. Adams J. ChemInform Abstract: Kinetic and Catalytic Mechanisms of Protein Kinases. *ChemInform*. 2010;32(40):no-no.
43. Ubersax J, Ferrell J. Mechanisms of specificity in protein phosphorylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007;8(8).
44. Ikeda M, Kawata A, Nishikawa M, Tateishi Y, Yamaguchi M, Nakagawa K et al. Hippo Pathway-Dependent and -

- Independent Roles of RASSF6. *Science Signaling*. 2009;2(90):ra59-ra59.
45. Harvey K, Zhang X, Thomas D. The Hippo pathway and human cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(4):246-257.
46. Pan D. The Hippo Signaling Pathway in Development and Cancer. *Developmental Cell*. 2010;19(4):491-505.
47. Iglesias-Bexiga M, Castillo F, Cobos E, Oka T, Sudol M, Luque I. WW Domains of the Yes-Kinase-Associated-Protein (YAP) Transcriptional Regulator Behave as Independent Units with Different Binding Preferences for PPxY Motif-Containing Ligands. *PLOS ONE*. 2015;10(1):e0113828.
48. Hu. The human WW45 protein enhances MST1-mediated apoptosis in vivo. *International Journal of Molecular Medicine*. 2009;23(3).
49. Hansen C, Moroishi T, Guan K. YAP and TAZ: a nexus for Hippo signaling and beyond. *Trends in Cell Biology*. 2015;25(9):499-513.
50. Varelas X. The Hippo pathway effectors TAZ and YAP in development, homeostasis and disease. *Development*. 2014;141(8):1614-1626.
51. Zhao B, Tumaneng K, Guan K. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nature Cell Biology*. 2011;13(8):877-883.
52. Salah ZAqeilan R. WW domain interactions regulate the Hippo tumor suppressor pathway. *Cell Death and Disease*. 2011;2(6):e172.
53. Salah Z, Melino G, Aqeilan R. Negative Regulation of the Hippo Pathway by E3 Ubiquitin Ligase ITCH Is Sufficient to Promote Tumorigenicity. *Cancer Research*. 2011;71(5):2010-2020.
54. Hippo Signaling Pathway. [Internet]. 2016 [citado 20 Julio 2016]. Disponible en: <https://www.cellsignal.com/contents/science-pathway-research-stem-cell-markers/hippo-signaling-pathway/pathways-hippo>
55. Manzanares MRodriguez T. Development: Hippo Signalling Turns the Embryo Inside Out. *Current Biology*. 2013;23(13):R559-R561.
56. Berridge M. Módulo 2: Cell signaling pathways. *Cell signalling biology*. Cambridge, UK: Portland Press LTD; 2009.
57. Oren M, Aylon Y. The hippo signaling pathway and cancer. New York, NY: Springer; 2013.

Figuras:

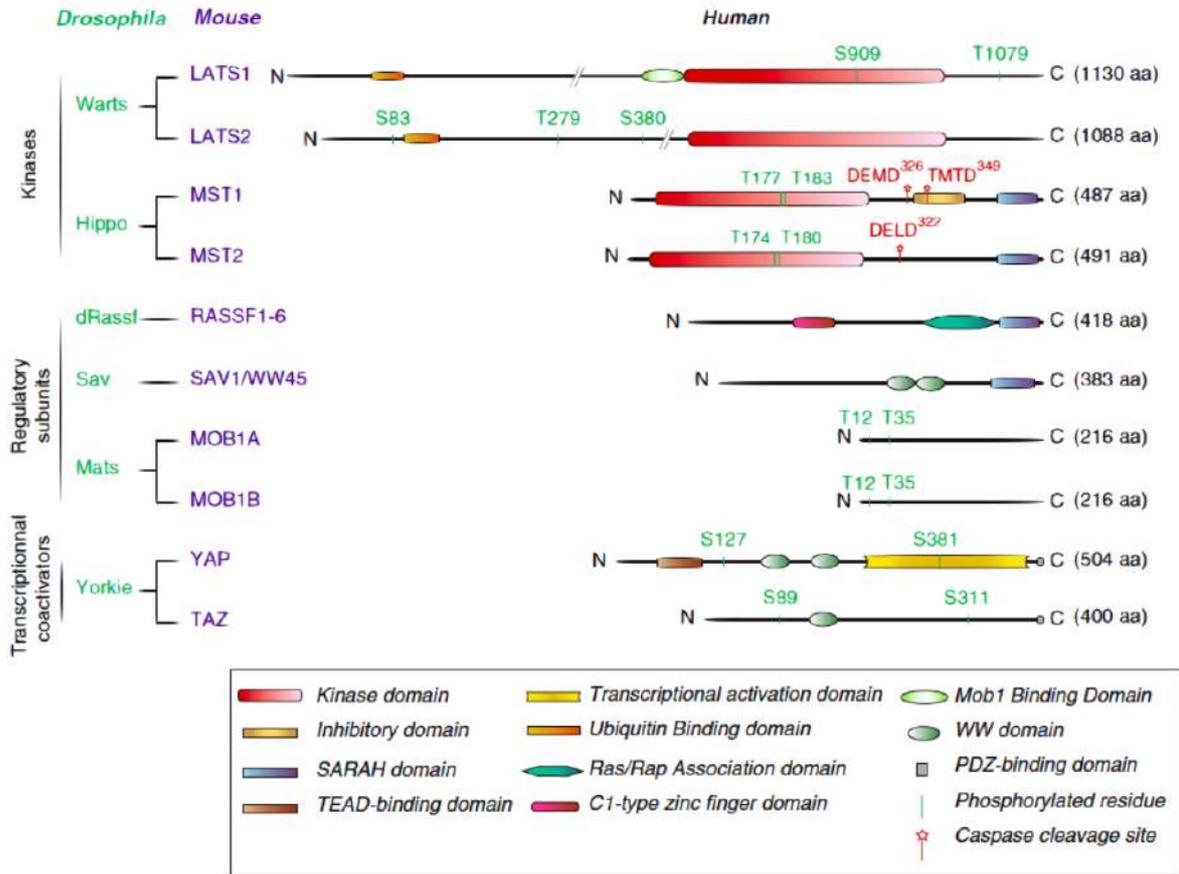
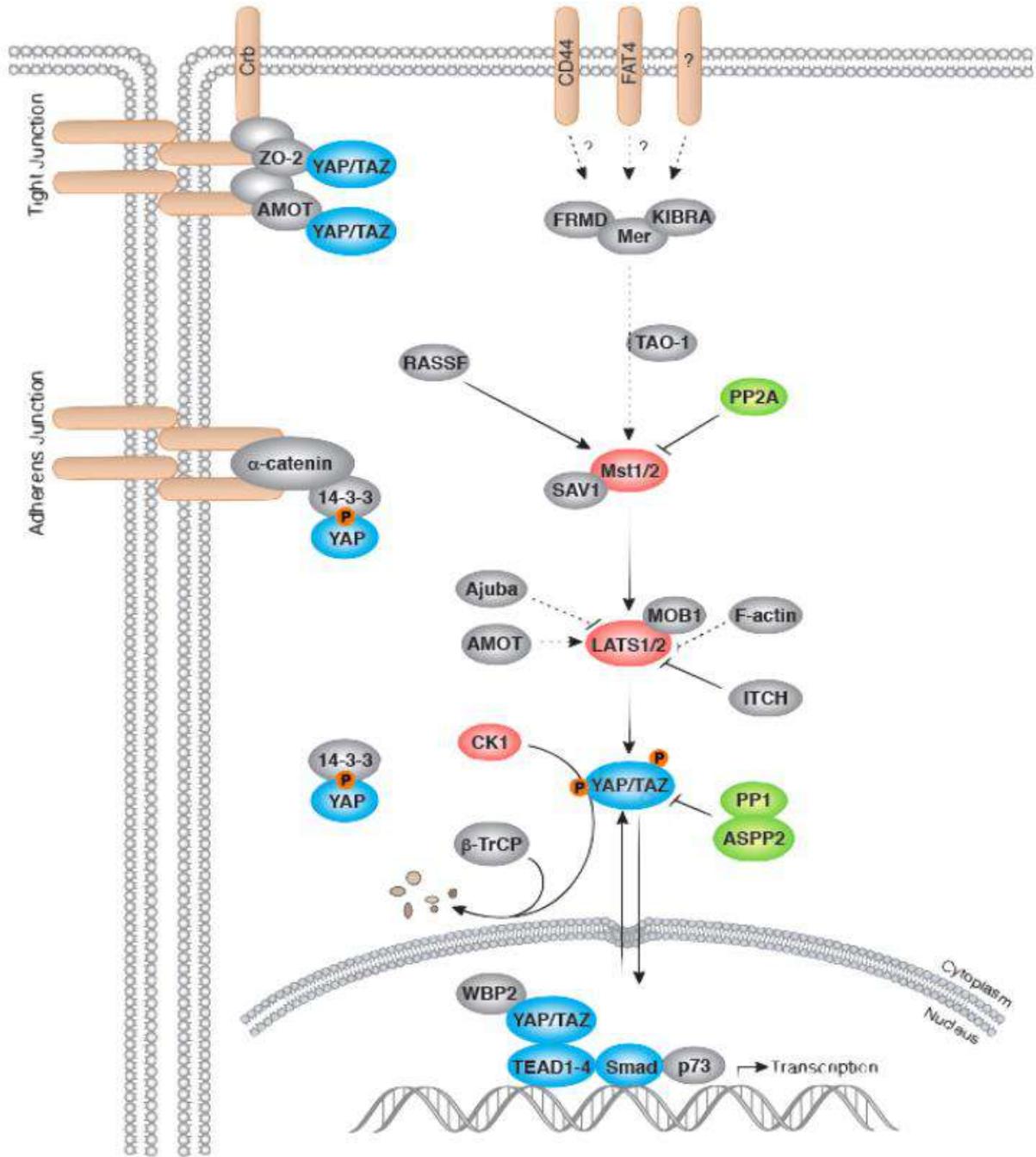


Figura 1. Estructura de los dominios de las proteínas kinasas, subunidades reguladoras y las coactivadoras transcripcionales YAP y TAZ⁹.



Pathway Diagram Keys

| | | | |
|----------------------|---------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Kinase | Enzyme | G-protein | Direct Inhibitory Modification |
| Phosphatase | pro-apoptotic | Acetylase | Multistep Stimulatory Modification |
| Transcription Factor | pro-survival | Deacetylase | Multistep Inhibitory Modification |
| Caspase | GAP/GEF | Ribosomal subunit | Tentative Stimulatory Modification |
| Receptor | GTPase | Direct Stimulatory Modification | |

Figura 2. Vía de señalización Hippo⁵⁴.

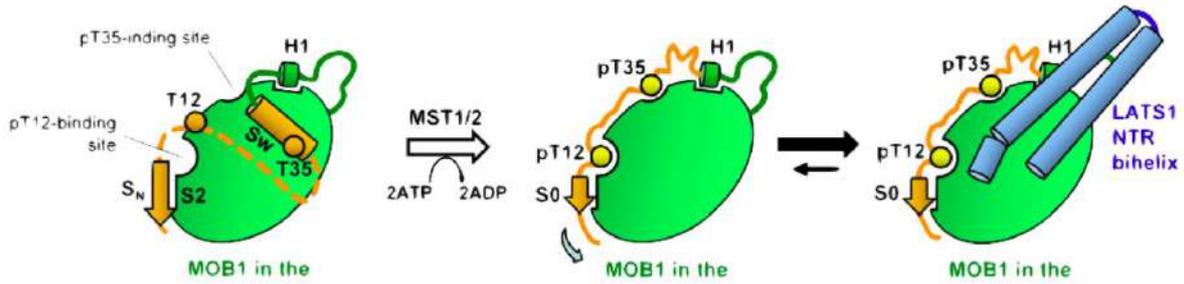


Figura 3. Cambio estructural en Mob1. Fosforilación en los residuos Thr35 y Thr12 permitirá el cambio de Mob1 de su estado de autoinhibición a su estado relajado, lo que le permitirá unirse la Lats1/2^{35,36}.

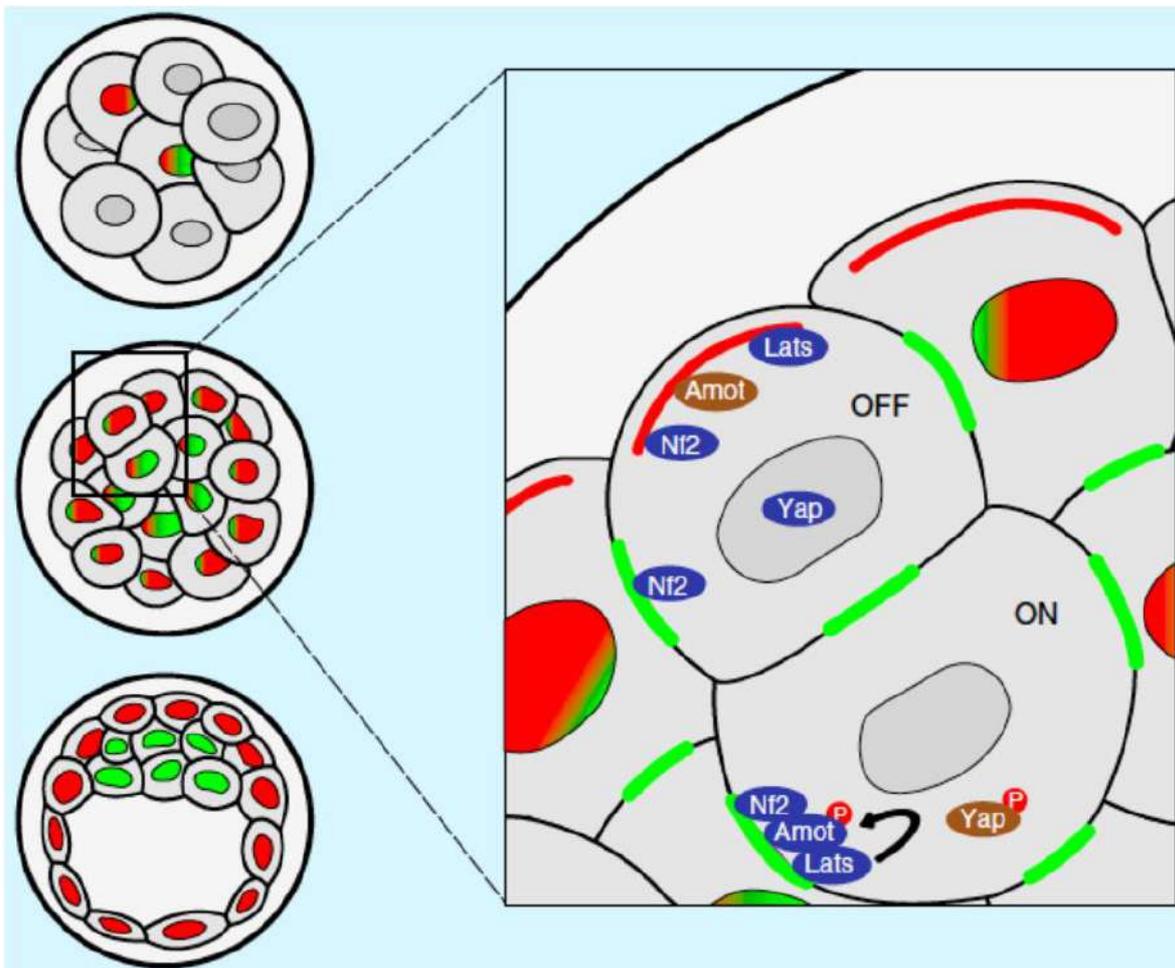


Figura 4. Patrón de diferenciación celular en el desarrollo embrionario temprano en el ratón. Configuración ‘OFF’ de Hippo, en la cual se encuentra inactiva y permite la diferenciación de las células externas que formarán el trofoblasto. Las células internas formarán las células de la masa interna como resultado de la activación de la vía Hippo (‘ON’)⁵⁵.

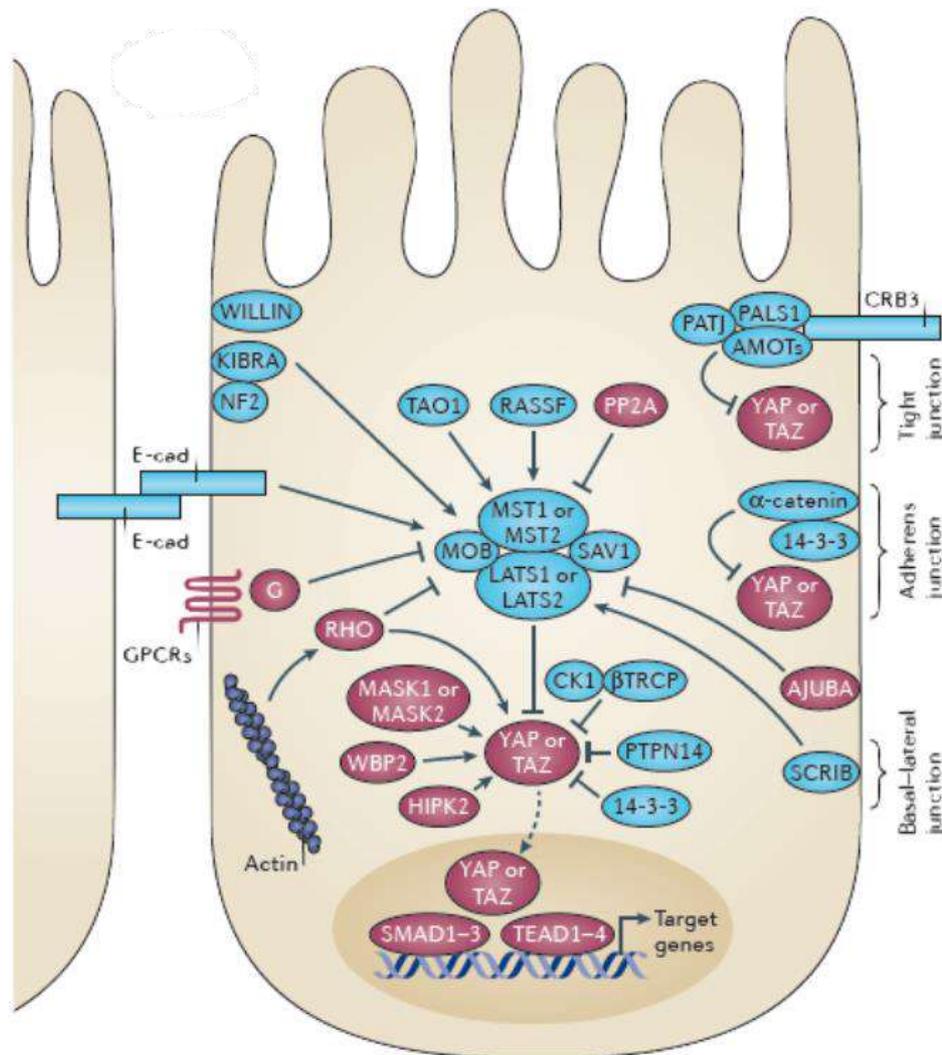


Figura 5. Representación esquemática de la vía de señalización Hippo. Más de 35 proteínas han sido identificadas en la Vía de Señalización Hippo en humanos; oncoproteínas putativas se encuentran en rojo y superstore de tumores putativos son mostrados en azul. Reguladores: AMOTs: proteins de la familia de angiomotina (angiomin family of proteins); β TRCP: proteína contenedora de repeticiones β -transducina (β -transducin repeat-containing protein); CK1: casein kinasa 1 (casein kinase 1); E-cad: E-caherina (E-cadherin); G: proteína G (G protein); HIPK2: protein kinasa de interacción con homeodominios (homeodomain-interacting protein kinase 2); LPA: ácido lipofosfatídico (lysophosphatidic acid); NF2: neurofibromatosis 2 (neurofibromin 2); PP2A: protein fosfatasa 2A (protein phosphatase 2A); PTPN14: proteína tirosín fosfatasa no receptora 14 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 14); SCRIB: Scribble; TAO1: proteína acidic mil y una (Thousand and one amino acid protein); TEAD: miembro de la familia del dominio TEA (TEA domain family member); WBP2: proteína de unión al dominio WW 2 (WW domain-binding protein 2)⁹.

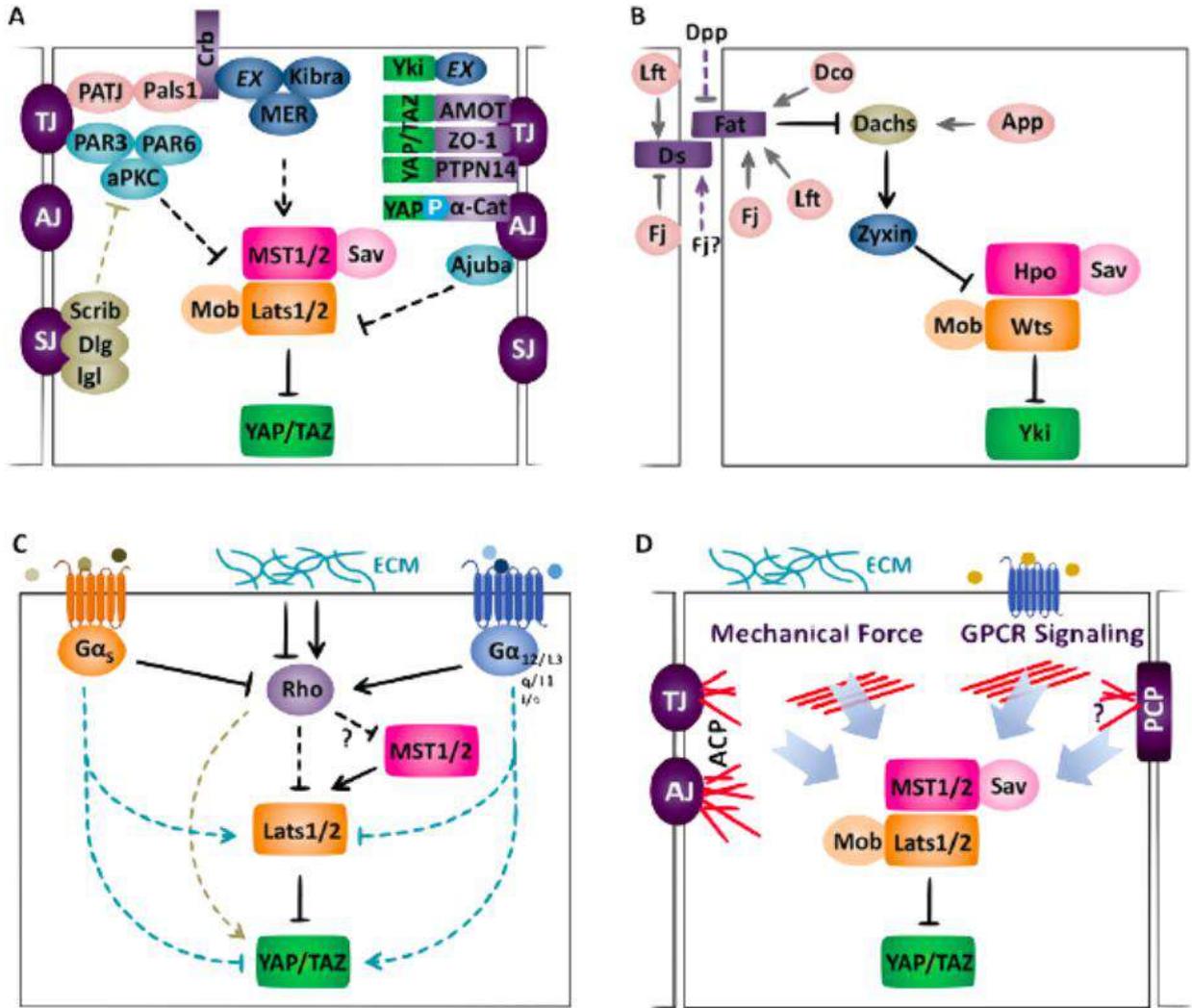


Figura 6. Mecanismos reguladores de la vía de señalización Hippo. (A) Regulación de la vía Hippo por la polaridad ápico-basal, (B) polaridad de la célula planar, (C) estrés mecánico y GPCR (receptores acoplados a proteína G), (D) citoesqueleto de actina. líneas con cabeza o líneas sin cabeza al final indican activación o inhibición, respectivamente. Líneas intermitentes indican mecanismos indirectos o desconocidos. Las líneas rojas en (D) representan los filamentos de actina⁵¹.

| Mouse model | Tumour type | Refs |
|---|--------------------------------------|---------|
| <i>Nf2</i> hemizygote* | Osteosarcoma | 64 |
| | Hepatocellular carcinoma | 64 |
| | Malignant mesothelioma | 126 |
| <i>Nf2</i> conditional null | Schwannoma | 127 |
| | Meningioma | 128 |
| | Renal carcinoma | 129 |
| | Hepatocellular carcinoma | 104,130 |
| | Cholangiocarcinoma | 130 |
| | Bile duct hamartoma | 104 |
| <i>Lats1</i> null | Soft tissue sarcoma | 78 |
| | Ovarian carcinoma | 78 |
| <i>Mst1, Mst2</i> double conditional null | Hepatocellular carcinoma | 79–81 |
| | Cholangiocarcinoma | 79,81 |
| | Colonic adenoma | 82 |
| | T cell acute lymphoblastic leukaemia | 131 |
| <i>Sav1</i> conditional null | Hepatocellular carcinoma | 80,132 |
| | Cholangiocarcinoma | 80,132 |
| | Gastrointestinal hyperplasia | 72 |
| <i>Mob1a, Mob1b</i> null or heterozygote [‡] | Skin cancer | 133 |
| | Osteosarcoma and fibrosarcoma | 133 |
| | Liver cancer | 133 |
| | Breast cancer | 133 |
| <i>Yap1</i> overexpression | Hepatocellular carcinoma | 13,77 |
| | Gastrointestinal dysplasia | 28 |
| | Pancreatic ductal metaplasia | 28 |
| | Squamous cell carcinoma | 29 |

Figura 7. Patologías asociadas a la vía de señalización Hippo. Estudios realizados en ratones, a la izquierda se muestran los genes de las proteínas mutadas, en el centro las patologías resultantes, y a la izquierda⁴⁵.



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. 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 precisa e informativa. 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.

