

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

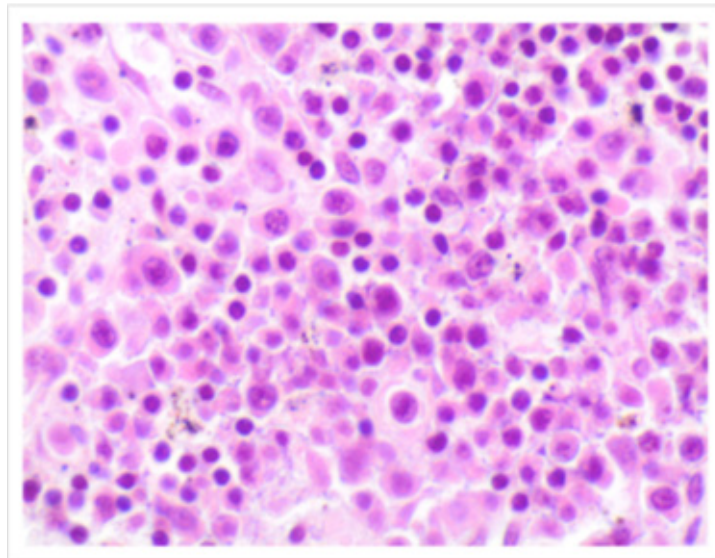
Permanent sexual and regional noradrenergic and dopaminergic systems impairment
after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform

Prevalencia de la hipertensión arterial en población laboral activa de las Illes Balears:
desigualdades socioeconómicas y diferencias por sexo y edad

Parámetros de pérdida auditiva en trabajadores y su relación con factores laborales y personales

Variabilidad clínica y analítica en casos con polineuropatía amiloideótica familiar (PAF-TTR):
comparación entre portadores sanos y pacientes sintomáticos

Varón africano joven con infección VIH, fiebre, disnea y pancitopenia



Medicina Balear, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, va aparèixer el 1986 amb l'objectiu de donar curs a les inquietuds científiques i fomentar l'esperit d'investigació dels professionals de la sanitat balear i amb la pretensió suplementària de projectar en la societat temes d'interès sanitari.

Medicina Balear publica en català, castellà o anglès treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears i altres territoris de la conca mediterrània occidental. La revista sotmet els originals a la revisió anònima per al menys dos experts externs (peer review).



El material científic publicat a **Medicina Balear** resta protegit per drets d'autor. **Medicina Balear** no és responsable de la informació i opinions dels autors.

Aquesta obra -llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions- és subjecta a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Així, doncs, s'autoritza al públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

Medicina Balear es troba incorporada a la Biblioteca Digital de les Illes Balears, de la Universitat de les Illes Balears, i està inclosa en les bases de dades següents: Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed



IME
Índice
Médico
Español



DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: info@ramib.org
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Disseny i maquetació

Intelagencia Publicitat - www.intelagencia.es - intelagencia@intelagencia.es

MEDICINA · BALEAR

Publicació quadrimestral de ciències de la salut de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director A. Arturo López González, *RAMIB*,
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (*RAMIB*)

CONSELL EDITORIAL

Subdirector Joan March Noguera, *RAMIB*
Editor científic Marta Couce Matovelle, *Case Western Reserve University*
Assessors editorials José A. Guijarro Pastor, *AEMET* · Jaume Rosselló Mir, *UIB*
Redactor en cap J. L. Olea Vallejo, *RAMIB*
Vocals Antoni Aguiló Pons, *Universitat de les Illes Balears* · Bartolomé Burguera González, *Cleveland Clinic (Ohio)* · Amador Calafat Far, *Socidrogalcohol* · Carlos Campillo Artero, *Universitat Pompeu Fabra* · Valentín Esteban Buedo, *Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana* · Carmen González Bosch, *Universitat de València* · Miguel A. Limon Pons, *Institut Menorquí d'Estudis* · Virgili Páez Cervi, *Bibliosalut* · Lucio Pallarés Ferreres, *Hospital Son Espases, Ibsalut* · Ignacio Ricci Cabello, *University of Oxford* · Guillermo Sáez Tormo, *Universitat de València* · M^a Teófila Vicente Herrero, *IUNICS*

CONSELL CIÈNTIFIC

M^a José Anadón Baselga (*Universidad Complutense de Madrid*), Miquel Capó Martí (*Universidad Complutense de Madrid*), Antonio Coca Payeras (*Universitat de Barcelona*), James Drane (*Edinboro University*), Leopoldo Forner Navarro (*Universitat de València*), Alexandre García-Mas, (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Gelabert Mas (*Universitat Autònoma de Barcelona*), Joan Grimalt Obrador (*Consell Superior d'Investigacions Científiques, CSIC*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Joan Carles March Cerdà (*Escuela Andaluza de Salud Pública, EASP*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Jasone Monasterio Aspiri (*Universitat Autònoma de Barcelona*) Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*).

Amb la col·laboració de


Govern de les Illes Balears
Conselleria de Presidència

Fundació
Patronat Científic

Col·legi de Metges
Illes Balears

www.medicinabaleaar.org



PLAN DE FORMACIÓN EN
REANIMACIÓN
CARDIOPULMONAR BÁSICA
Y
DEFIBRILACIÓN
SEMIAUTOMÁTICA

diciembre 2015, marzo y octubre 2016

curso 100% bonificable
a través de la Fundación Tripartita

más INFO:
www.comib.com/patronatcientific

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org

SUMARI

EDITORIAL

La Unidad de Aislamiento de Alto Nivel del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”. Unidades de Aislamiento de Alto Nivel en España: — 8-11

Una necesidad hecha realidad

Antonio Fe Marqués

ORIGINALS

Alteraciones permanentes de los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos de forma región y sexo dependiente tras exposición prenatal y postnatal al clordimeformo — 12-18

José Manuel García, María Teresa Frejo, María José Anadon, Miguel Andrés Capo and Javier del Pino

Prevalencia de la hipertensión arterial en población laboral activa de las Illes Balears: desigualdades socioeconómicas y diferencias por sexo y edad — 19-24

Magdalena Barceló Gómez, María Inmaculada López Leiva, Aina Riera-Sampol, Miquel Bennasar-Veny, Pedro Tauler, Antoni Aguiló

Parámetros de pérdida auditiva en trabajadores y su relación con factores laborales y personales — 25-31

M^a Teofila Vicente-Herrero, Silvia Lladosa Marco, M^a Victoria Ramírez-Iñiguez de la Torre, M^a Jesús Terradillos-García, Ángel Arturo López-González

Variabilidad clínica y analítica en casos con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF-TTR): comparación entre portadores sanos y pacientes sintomáticos — 33-38

Manuel Raya-Cruz, Juan Buades-Reines, Cristina Gállego-Lezaun, Tomás Ripoll-Vera, Mercedes Usón-Martín

ESTUDI DE CASOS

Varón africano joven con infección VIH, fiebre, disnea y pancitopenia — 39-42

Judit Alfaro Fajardo, Isaac Díaz Marcos, María Isabel Fullana Barceló, María Peñaranda Vera, Rafael Ramos Asensio, Manuel del Río Vizoso

Seguro de Automóvil



Porque cuando se queda sin coche, es cuando más ayuda necesita



Así funcionan nuestras nuevas coberturas exclusivas:

¿Tiene un problema con el coche y necesita que alguien le acerque al taller?

Nosotros lo hacemos

¿No sabe cómo volver a casa después?

Nosotros le llevamos

Y en caso de siniestro total, ¿cómo va a moverse?

Con el coche de sustitución que A.M.A. pondrá a su disposición

Así de fácil y así de claro.

Confíe en la experiencia de A.M.A. y disfrute del mejor servicio con total tranquilidad.

A.M.A. PALMA DE MALLORCA Barón de Pinopar, 10 Tel. 971 71 49 82 pmallorca@amaseguros.com



LA CONFIANZA ES MUTUAL
www.amaseguros.com 902 30 30 10



MEDICINA • BALEAR

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ROYAL ACADEMY OF MEDICINE OF THE BALEARIC ISLANDS

www.medicinabaleaer.org

CONTENTS

EDITORIAL

- The High Level Isolation Unit of the Defense Central Hospital Gómez Ulla. ——— 8-11**
High Level Isolation Units in Spain: a necessity become a reality
Antonio Fe Marqués

ORIGINAL ARTICLES

- Permanent sexual and regional noradrenergic and dopaminergic systems ————— 12-18**
impairment after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform
José Manuel García, María Teresa Frejo, María José Anadon,
Miguel Andrés Capo and Javier del Pino
- Hypertension prevalence in active working population in the Balearic Islands: — 19-24**
gender and age socioeconomic inequalities and differences
Magdalena Barceló Gómez, María Inmaculada López Leiva, Aina Riera-Sampol,
Miquel Bennasar-Veny, Pedro Tauler, Antoni Aguiló
- Workers hearing loss related with occupational and personal risk factor ————— 25-31**
M^a Teofila Vicente-Herrero, Silvia Lladosa Marco, M^a Victoria Ramírez-Iñiguez de la Torre,
M^a Jesús Terradillos-García, Ángel Arturo López-González
- Clinical and laboratory test in patients with ————— 33-38**
familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): differences between
symptomatic patients and asymptomatic carriers
Manuel Raya-Cruz, Juan Buades-Reines, Cristina Gállego-Lezaun,
Tomás Ripoll-Vera, Mercedes Usón-Martín
- CASE ESTUDIES**
- African male with HIV infection, fever, dyspnea and pancytopenia ————— 39-42**
Judit Alfaro Fajardo, Isaac Díaz Marcos, María Isabel Fullana Barceló,
María Peñaranda Vera, Rafael Ramos Asensio, Manuel del Río Vizoso

La Unidad de Aislamiento de Alto Nivel del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” Unidades de Aislamiento de Alto Nivel en España: Una necesidad hecha realidad

*The High Level Isolation Unit of the Defense Central Hospital Gómez Ulla.
High Level Isolation Units in Spain: a necessity become a reality*

Antonio Fe Marqués

*Coronel Médico. Especialista en Medicina Interna. Responsable de la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel
Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”*

“La epidemia de Ébola ¿Una crisis resuelta?”, nos preguntábamos hace apenas nueve meses en este mismo foro¹ y la respuesta no era evidente... Actualmente, tras leer los últimos Informes de Situación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)², sabiendo que en Sierra Leona fue declarada libre de Ébola el pasado día 7 de noviembre, así como que en Guinea el seguimiento de casos y contactos es minucioso y estrecho, podemos afirmar que la crisis, excepto en Liberia, está resuelta o en vías de solución. Detrás deja hasta la fecha, actualizada a 1 de noviembre por la OMS, 28.607 casos con 11.614 fallecidos.

Es evidente que es mucho lo que desconocemos de la enfermedad. No olvidemos el caso de la enfermera escocesa que ha padecido una reactivación meníngea del virus muchos meses después de recuperarse de la infección, o el tiempo que tarda en desaparecer el virus de determinados fluidos corporales en la fase de convalecencia^{3,4}. Pero también es cierto que está muy avanzado un ensayo clínico en Fase III con la vacuna que se ha mostrado más eficaz frente al virus, y con resultados preliminares más que esperanzadores (datos no publicados). Por lo tanto, podemos estar tranquilos... ¿o no?

Porque, en esa misma editorial a la que antes nos referíamos¹, comentábamos que existen otras “crisis” aparte del Ébola, que están ahí, aunque no las veamos... No nos repetiremos hablando de la Gripe Aviar H5N1, o H7N9, o la peste o el Poliovirus salvaje, pero vamos a recordar que ya entonces hicimos mención al Coronavirus de Oriente Medio (MERS CoV). No queríamos ser agoreros, pero por desgracia el tiempo nos dio la razón, y el 20 de mayo de 2015 Corea del Sur notificó a la OMS el primer caso confirmado de MERS-CoV en el país, en un hombre de 68 años con antecedente de un viaje a 4 países de Oriente Medio. A partir de este caso índice, la OMS notificó un total de 186 casos confirmados de MERS-CoV relacionados con ese brote, 185 en Corea del Sur y 1 en China, de los cuales 36 fallecieron. Del total de los 186 casos, 82 eran pacientes que habían sido atendidos en los mismos centros sanitarios donde

se atendió a algún caso, 65 eran familiares o visitantes en estos hospitales y 39 eran trabajadores en centros sanitarios donde se atendió a algún caso.^{5,6} La tasa de mortalidad fue claramente inferior a la que estamos acostumbrados en Arabia Saudí y países limítrofes, pero en Corea del Sur se realizó un seguimiento de los contactos y se diagnosticaron todos los casos, sintomáticos o no. Sin embargo, en Oriente tan sólo se diagnostican los casos sintomáticos, lo que explicaría una mayor letalidad.

A la vista de estos datos del brote epidémico de Corea del Sur, donde la transmisión predominante tuvo lugar en el ámbito hospitalario, parece evidente que algo se nos escapa... Y esto nos lleva a la necesidad de evitar un brote epidémico en su origen, en los primeros casos, lo que a su vez nos lleva a la necesidad de disponer de Unidades de Aislamiento de Alto Nivel⁷.

Las características básicas de estas Unidades y su fundamento ya fueron objeto de la editorial antes mencionada. Europa necesita estar alerta frente a enfermedades emergentes desconocidas o poco conocidas, inhabituales... Igualmente se comentó que el Consejo Interterritorial de Salud había designado a siete Centros Sanitarios de otras tantas Comunidades Autónomas (Andalucía, Aragón, Canarias, Cataluña, Madrid, País Vasco y Valencia) para que dispusieran de pequeñas unidades que les permitieran hacer frente a un posible caso de Ébola, siguiendo las indicaciones de la Comisión Interministerial creada al efecto. Así mismo, se indicaba que el Hospital “Gómez Ulla” se encontraba en fase de creación de una Unidad de estas características. Pues bien, estos deseos, afortunadamente, se han hecho realidad.

El pasado día 13 de octubre se inauguró la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” (HCDGU). Esta Unidad, con ocho habitaciones de aislamiento, es la unidad mejor dotada tecnológicamente de España, y está a la vanguardia de las unidades similares que hay en Europa. Cumple con todas las especificaciones del grupo de trabajo *European Network of Infectious Diseases* (EU-

Figura 1: Montaje de la planta 24



Figura 2: Planta 24



NID)⁸, grupo de trabajo que nació en 2004 bajo el paraguas de la Comisión Europea como respuesta a las amenazas bioterroristas y enfermedades emergentes de los primeros años del Siglo XXI, como la crisis del ántrax de 2001, la neumonía asiática por el coronavirus de 2003, o la Gripe Aviar H5N1 de 2004, constituido por 16 países, entre ellos España, y que emite numerosas recomendaciones y consensos, no sólo sobre los aspectos estrictamente sanitarios, sino también sobre las características estructurales y de diseño que deben tener este tipo de instalaciones.

La unidad está dividida en zonas comunes con Centro de Control Domótico, zona de trabajo de enfermería, áreas de trabajo del personal facultativo, áreas de descanso y almacenes. El área de hospitalización está separada de

las zonas comunes por una estación de descontaminación de personal y equipos. Además se ha dotado a la unidad de un laboratorio de nivel BSL2. Toda la planta está sometida a un estricto control de entradas, salidas y movimiento de personal y pacientes, con cámaras de vigilancia continua. El área de hospitalización consta de 8 habitaciones con esclusa de limpio y esclusa de sucio, con un tamaño adecuado para tener capacidad de cuidados críticos y presión negativa con doble salto de presión de 15 Pa cada uno. Todos los materiales son resistentes a la degradación por desinfectantes y peróxido. Se ha instalado un sistema de hipercloración de agua para los inodoros y las duchas de emergencia para el personal. El sistema de efluentes permite su desviación de la red general si fuera necesario, para su solidificación con geles y esterilización posterior.

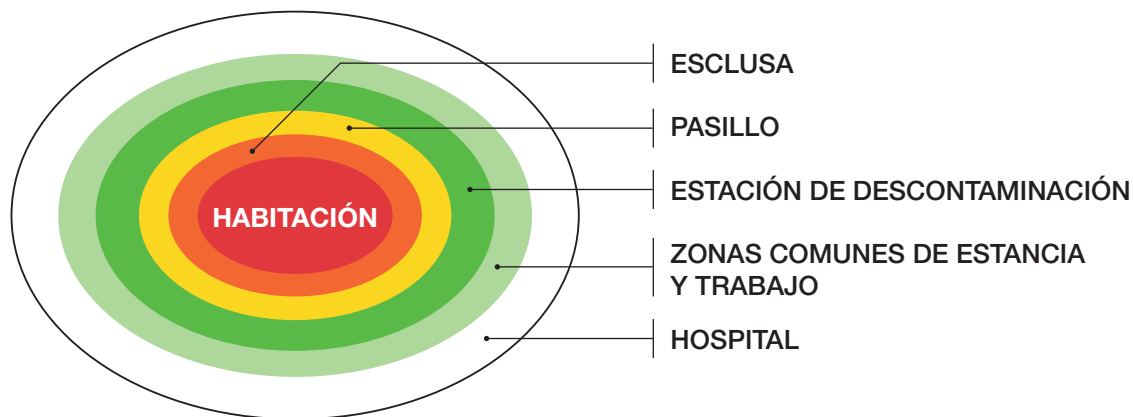
Figura 3: Interior de la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"



Figura 4: Detalle de una habitación



Figura 5: Contención "en capas de cebolla"



Por otra parte, y para minimizar la entrada de personal de mantenimiento a la unidad, la configuración del propio hospital ha cambiado. Se levantó una estructura metálica por encima de la cubierta, sobre la cual se montó una "Planta 24" (Figuras 1 y 2), en la cual se instalaron los impulsores, extractores, filtros HEPA (de alta eficacia), la climatización, el depósito de agua hipoclorada, un grupo electrógeno autónomo, y todos los requerimientos de soporte técnico de la unidad. Esto permite que desde esta "Planta Técnica 24" sólo entren a la unidad de aislamiento las conducciones, pero todos los dispositivos y Equipos están fuera de la planta.

En suma, La Unidad de Aislamiento de Alto Nivel del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" está dotada de un alto nivel tecnológico y se ha construido con los máximos estándares de calidad, siguiendo las recomendaciones internacionales del máximo rigor (Figuras 3 y 4).

Funcionalmente está concebida, como todas las unidades de aislamiento, "en capas de cebolla" (Figura 5), de tal manera que se garantice la seguridad de la instalación y del personal que en ella trabaja, y, por supuesto, del resto del centro.

Es de destacar la "estación de descontaminación" que asegura una adecuada bioseguridad para el personal en sus momentos de descanso, o de trabajo fuera del área de hospitalización (Figura 6).

Pero, por otra parte, no podemos olvidar el esfuerzo realizado por las Comunidades Autónomas que han dotado a sus centros de referencia de pequeñas unidades de aislamiento perfectamente dotadas y equipadas. Tras la inauguración oficial de la UAAN del HCDGU, tuvo lugar una "inauguración científica", a la que asistieron representantes de las diferentes unidades de aislamiento de España, y que contó con la presencia del Presidente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. En esa reunión se sentaron las bases para una estrecha colaboración en la elaboración de protocolos y procedimientos comunes y muy especial-

mente para crear una "Red" de Unidades de Aislamiento, como "Red de Alerta Epidemiológica" o "Red de Alerta Biológica", pero en cualquier caso para evitar que el esfuerzo por todos realizado decayera al acabar la crisis del Ébola, recordando el último párrafo de la Editorial varias veces mencionada¹, "...la crisis del Ébola puede parecer que está controlada en España, y confiemos en que así sea. Pero en cualquier momento podemos enfrentarnos a otra crisis similar y debemos estar en condiciones de afrontarla con las mayores garantías posibles".

Para ello es necesario sumar esfuerzos, y en estos momentos, España está en condiciones de hacerlo, porque está a la vanguardia, en el marco europeo, en lo referente a Unidades de Aislamiento de Alto Nivel.

Figura 6: Unidad de descontaminación



Bibliografía

1. Fe Marqués A. La epidemia de Ébola ¿Una crisis resuelta? *Medicina Balear* 2015; 30 (1): 8-11
2. World Health Organization. Interagency Collaboration on Ebola: situation reports. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/ice-reports/en/> (visitado el 16 de noviembre de 2015)
3. Deen GF, Knust B, Broutet N et al. Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors - Preliminary Report. *N Engl J Med*; October 14, 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1511410
4. Varkey JB, Shantha JG, Crozier I et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. *N Engl J Med*; May 7, 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1500306
5. Alertas de Salud Pública del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354187044603&language=es&pagename=PortalSalud%2FPagina%2FTSA_pintarContenidoFinal&vest=1161769240369 (Visitado el 16 de noviembre de 2015)
6. Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Exper & Molec Med*; August 2015; doi:10.1038/emm.2015.76
7. Fe Marqués A, Membrillo de Novales FJ. Unidad de aislamiento hospitalario de alto nivel. Necesidad y características. *Sanid Mil* 2015; 71(2): 74-76
8. Bannister B, Puro V, Francesco Fusco M, Heptonstall J, Ippolito G, for the EUNID Working Group. Framework for the design and operation of high-level isolation units: consensus of the European Network of Infectious Diseases. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 45-56

Permanent sexual and regional noradrenergic and dopaminergic systems impairment after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform

Alteraciones permanentes de los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos de forma región y sexo dependiente tras exposición prenatal y postnatal al clordimeformo

José Manuel García¹, María Teresa Frejo², María José Anadon¹, Miguel Andrés Capo², and Javier del Pino²

1. Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria, Facultad de Medicina, Universidad Complutense of Madrid, Spain.

2. Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense of Madrid, Spain.

Correspondencia

Javier del Pino PhD

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Veterinaria

Departamento de Toxicología y Farmacología

Avda. Puerta de Hierro s/n 28040 Madrid. Spain

Tel.: 91 355 09 20 – E-mail: jdelpino@pdi.ucm.es

Recibido: 17 – VIII – 2015

Aceptado: 25 – IX – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.03.12

Abstract

Introduction: Formamidines pesticides have been described to induce permanent effects on development of monoaminergic neurotransmitter systems. The mechanisms that induce these effects are not known but it has been suggested that these effects could be related to monoamino oxidase (MAO) inhibition. Chlordimeform is a formamidine pesticide, which is a very weak inhibitor of MAO although it has been described to induce permanent and sex dependent alterations of serotonergic system.

Objectives and methods: In order to confirm that formamidines induce permanent alterations of monoaminergic neurotransmitter systems regardless of MAO inhibition, the effects of maternal exposure to chlordimeform (5 mg/kg bw, orally) on brain region dopamine and noradrenaline levels of male and female offspring rats at 60 days of age were evaluated. The results showed that chlordimeform induced a significant decrease of noradrenaline and dopamine levels in the prefrontal cortex and striatum and of dopamine levels in the hippocampus, showing an interaction by sex for these regions.

Results: Chlordimeform also caused a decrease of DOPAC levels in the striatum and of MHPG and HVA metabolites levels in the prefrontal cortex and striatum. Moreover, it induced an increase in the content of metabolites DOPAC and HVA in the hippocampus and an increase in the metabolite content of DOPAC in the striatum. Lastly, it increased the turnover of DA in the hippocampus and striatum and decreased the turnover of NA and DA in frontal cortex, as well as the NA in striatum.

Conclusions: The present findings indicate that maternal exposure to chlordimeform altered dopaminergic and noradrenergic neurochemistry in their offspring in a region and sex dependent way, and those variations confirm that other mechanisms different from MAO inhibition are implicated.

Keywords: Chlordimeform; formamidines; neurodevelopmental toxicity; dopamine; noradrenaline; rats; human risk assessment

Resumen

Introducción: Se ha descrito que los pesticidas formamidínicos inducen efectos permanentes en el desarrollo de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos. Los mecanismos por los que se inducen estos efectos no se conocen, pero se ha sugerido que podrían estar relacionados con la inhibición de la monoamino oxidasa (MAO). El clordimeformo, es un pesticida formamidínico, del que se han descrito que induce una alteración permanente del sistema serotoninérgico región y sexo dependiente, aunque es un inhibidor muy débil de la MAO.

Objetivos y métodos: Con el objetivo de confirmar que las formamidinas produce alteraciones permanentes de los neurotransmisores monoaminérgicos independientemente de la inhibición de la MAO, se evaluaron los efectos sobre los niveles de dopamina y serotonina en regiones cerebrales de ratas macho y hembra a los 60 días de edad tras la exposición maternal al clordimeformo (5 mg/kg de peso corporal).

Resultados: El clordimeformo indujo una disminución significativa de los niveles de noradrenalina y dopamina en las regiones cerebrales corteza frontal, cuerpo estriado, así como de la dopamina en el hipocampo mostrando una interacción por sexo en esta regiones. El clordimeformo además, originó un descenso de los metabolitos MHPG y HVA en corteza frontal y cuerpo estriado y del metabolito DOPAC en el cuerpo estriado. También, indujo un aumento en el contenido de los metabolitos DOPAC y HVA en hipocampo y un aumento del contenido de DOPAC en el cuerpo estriado. Por ultimo aumentó la tasa de recambio de DA en el hipocampo y cuerpo estriado y disminuyó la tasa de recambio de la NA y DA en corteza frontal y así como de la NA en cuerpo estriado.

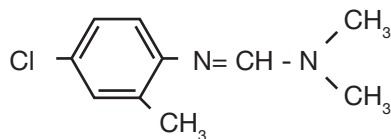
Conclusiones: Los presentes resultados indican que las formamidinas y en particular el clordimeformo, inducen, tras la exposición maternal, una alteración permanente de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico de forma región y sexo dependiente en la descendencia, lo cual confina que estas alteraciones se deben a mecanismos distintos de la inhibición de la MAO.

Palabras clave: Clordimeformo, formamidinas, neurotoxicidad en el desarrollo, dopamina, noradrenalina, ratas, evaluación del riesgo para el hombre

Introduction

Pesticides pose a growing risk to health, with a specific concern about the possible permanent effects that these compounds may have on the development of organisms. Formamidines pesticides has been reported to induce permanent alteration of brain development. In this regard, it has been described for the formamidine compound amitraz, the induction of permanent alterations on the development of central nervous system (CNS) such as those that affect monoamine neurotransmitter systems¹. Moreover, chlordimeform [N2-(4-chloro-o-tolyl)-N1,N1-dimethylformamidine] (**Figure 1**), which is another member of formamidines family, it has been also reported that induce permanent alterations of serotonergic system². The mechanism by which these effects occur is not known.

Figure 1: Chlordimeform chemical structure (C₁₀H₁₃ClN₂).



On the other hand, monoamine oxidase (MAO) inhibition was among the first biochemical actions of the formamidines that were reported³⁻⁴. Thus, aminergic mechanism of action of chlordimeform was quickly postulated and adopted because neuronal MAO participates in metabolic inactivation of biogenic monoamines which include the neurotransmitters serotonin, norepinephrine, and dopamine. In addition, chlordimeform is an antagonist of reserpine effects⁵, alters prostaglandin synthesis⁶, has $\alpha 2$ receptor agonist properties⁷, and is an endocrine disruptor⁸.

Currently it is assumed that the monoaminergic neurotransmitters play a role during development, defined as "morphogenetic"⁹⁻¹². Any change in the levels of catecholamines during development could have a profound effect on brain development, both structural and functional¹³. In this sense, it has been suggested as a possible mechanism of action the inhibition of MAO which may alter the levels of monoaminergic neurotransmitters, although other mechanisms as endocrine disruption on sex hormones that control the expression of enzymes that catalyze the synthesis and metabolism of the monoamine neurotransmitters cannot be excluded².

According to all exposed above, we performed a study to establish if maternal exposure to formamidines during gestation and lactation induces permanent alterations on dopaminergic and noradrenergic systems in adult age. Chlordimeform was chosen because it is the most representative compound in its group which presents a very low inhibition of MAO, allowing us to study more clearly whether the permanent changes observed on levels of

these neurotransmitters are due to an alteration of the enzymes that catalyze the synthesis and metabolism of these neurotransmitter rather than inhibition of MAO.

This work focuses its interest in providing new data of formamidines induced neurotoxicity during nervous system development, because new compounds of this family are being developed with therapeutic applications for which these effects are not considered in their risk assessment, which poses a potential health hazard.

Materials and methods

Biological material

All experiments were performed in accordance with European Union guidelines (2003/65/CE) and Spanish regulations (BOE 67/8509-12, 1988) regarding the use of laboratory animals. Six pregnant Wistar rats were housed individually in polycarbonate cages and were assigned randomly to two experimental groups: a chlordimeform treatment group (n = 3) and a control group (n = 3).

Test Chemical and Treatment

Chlordimeform (Sigma, Madrid, Spain) was dissolved in corn oil to provide fast and complete absorption and was administered orally by gavage in a volume of 2 mg/ml. The animals received daily chlordimeform at the dose of 5 mg/kg on days 6 to 21 of pregnancy (GD 6-21) and on days 1 to 10 of lactation (PN 1-10). Control dams received vehicle (corn oil 2.5 ml/kg) on the same schedules. Dose of chlordimeform was selected based on a previous preliminary study that indicated this dose was the higher one that did not cause weight loss or mortality, any reduction of food or water intake as well as did not induce haematological modifications of other clinical histopathological signs of overt toxicity. Moreover we did not see any changes in suckling of maternal caretaking. None of the prenatal or postnatal treatment evoked a significant change in weight of any of the brain regions on PN 60 (data not shown).

Dams were examined daily throughout the gestation and lactation periods for mortality, general appearance and behavior. The maternal body weights were measured on GD 1, GD 5, GD 6, GD 15 and GD 20. Food and water consumption during pregnancy, length of gestation, litter size and sex ratio were also assessed.

On PN1, all litters were examined externally, sexed and weighed. Litters were organized in groups of twelve pups, six males and six females. Litters were weighed at PN 1, PN 7, PN14 and PN 21. The offspring were weaned on lactation day 21 and were maintained in appropriate conditions, housed individually and without any treatment with full access to food and water until adult age. The study was organized in treated groups of six males and six females randomly selected respectively from the dams'

litters exposed to chlordimeform, and control groups of six males and six female's pups randomly selected respectively from the control dams' litters.

At PN 60, male and female rats from control and treated groups (pups from control dams, and pups from dams exposed to chlordimeform, respectively) were sacrificed by decapitation. The brain was removed quickly and the hypothalamus, midbrain, medulla oblongata, cerebellum, brainstem, hippocampus, striatum and prefrontal cortex were rapidly dissected out at 4°C¹⁴. Tissues were rapidly weighed and stored at -80 °C until analysis. All data were collected by experimenters blind to the treatment condition of the offspring.

Determination of monoamine levels

Following sample collections, 300-800 µl of 0.4 M HClO₄ containing 0.1% (w/v) Na₂S₂O₅ was added to the tissues, and the mixture was homogenized by sonication before neurochemical evaluation was performed. The homogenates were centrifuged for 15 min at 20000 g at 4°C and aliquots of supernatants were taken for analysis of norepinephrine (NE), dopamine (DA) and its metabolites [3,4-hydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA)] using a high performance liquid chromatography (HPLC) technique with electrochemical detection^{15,2}. Also, aliquots of supernatants were taken for analysis of the norepinephrine metabolite [3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG)] by HPLC with fluorimetric detection^{16,2}. Volumes of 200-300 µl of the supernatants (in 0.4 M HClO₄) were treated for 3 min at 100 °C in a water bath. The samples were then cooled and 30-45 µl of 2 M NaOH were added (final pH: ca. 1.5) and aliquots were injected into a reversed phase HPLC system. For the analysis of the catecholamines NA, DA, DOPAC and HVA, the mobile phase consisted of 0.1 M Na₂HPO₄·2H₂O, 0.1 M citric acid (pH 3.5), 1.6 mM octane sulphonic acid, 0.9 mM EDTA and 10% (v/v) methanol. Elution was performed at a flow rate of 1 ml/min and the working electrode potential was set at 0.85 V for catecholamines. For the analysis of the norepinephrine metabolite (MHPG), the mobile phase consisted of 0.06 M Na₂HPO₄·2H₂O, 0.03 M citric acid and 6% (v/v) methanol. Elution was performed at a flow rate of 1.5 ml/min. Excitation and emission wavelengths of the detector were 275 and 315 nm, respectively.

Peak areas in the sample chromatograms were quantitated by external standard technique using solutions of the catecholamines (NE, DA, DOPAC and HVA), and norepinephrine metabolite (MHPG). DA and NA turnover was calculated as ratio of metabolite to neurotransmitter.

Data analysis

Statistical analysis of data was performed using a Statgraphics software, version Plus 4.1 for windows. Values are expressed as mean ± S.E.M. obtained from 12 animals, six males and six females, in each group (control and treated groups). For values combined for males and females,

a two-way ANOVA with treatment × sex interaction was the initial test used. Where a significant treatment × sex interaction was detected, a separate Student's t test was carried out for each sex. The results were considered significant at P<0.05. Results significantly different from controls are also presented as change from control (%).

Results

Maternal and offspring body weight, physical and general activity development were unaffected by the exposure of dams to chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

Brain tissues levels of dopamine, noradrenaline, its metabolite and the turnover in rat pups at PN 60 are presented in **Tables IA** and **IIA**. In the hypothalamus, midbrain, cerebellum, medulla oblongata and brainstem the levels of DA, NA, DOPAC, HVA and MHPG, and the DA and NA turnover were not modified by dam exposure to chlordimeform in males and females rat pups at PN 60. In male and female offspring, chlordimeform induced a significant decrease of noradrenaline and dopamine content in the prefrontal cortex and striatum and of dopamine content in the hippocampus compared to control animals (**Tables IB** and **IIB**). Chlordimeform also caused a decrease in the metabolites levels of DOPAC in the striatum and MHPG and HVA in the prefrontal cortex and striatum in males and females offspring (**Tables IB** and **IIB**). Moreover, it induced an increase in the content of metabolites DOPAC and HVA in the hippocampus and an increase in the metabolite content of DOPAC in the striatum in males and females offspring (**Tables IB** and **IIB**). Lastly, it increased the turnover rate of DA in the hippocampus and striatum and decreased the turnover rate of NA and DA in frontal cortex, as well as the NA in striatum in males and females offspring (**Tables IB** and **IIB**). Chlordimeform displayed in the striatum for dopamine content, in the prefrontal cortex and hippocampus for dopamine, its metabolites and turnover, and in the striatum and prefrontal cortex for noradrenaline, its metabolite and turnover a significant sex interaction with the treatment effect (**Tables IB** and **IIB**).

Discussion

The present study shows that prenatal and postnatal exposure to chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation) was not able to induce maternal toxicity since during pregnancy maternal weight gain of treated rats was not modified. However, chlordimeform administered during pregnancy and lactation leads to permanent alterations of the dopaminergic and noradrenergic systems in a sex and region dependent way at 60 days of age in rats. Chlordimeform affected the content of DA and NA only in the regions frontal

Table IA: PFC: prefrontal cortex. Other tissue values were not evaluated because of the lack of treatment × sex interactions.

Values are mean ± S.E.M.; control animals (n= 6 males, n= 6 females); treated group (n= 6 males, n= 6 females).

Statistical significance is reported for the **P<0.01 and ***P<0.001 levels compared with the control group within each sex as determined by one-way ANOVA, followed by the Student's *t* test.

^a Percentage change from control values.

Tissue	DA (ng/g)		DOPAC (ng/g)		HVA (ng/g)		(DOPAC+HVA)/DA	
	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)
HT	1296,34 ± 8,02	1306,23 ± 10,47	110,24 ± 1,71	111,28 ± 3,13	37,67 ± 0,89	37,92 ± 1,18	0,11 ± 0,00	0,1 ± 0,00
MB	1262,29 ± 27,37	1276,79 ± 26,49	60,22 ± 1,31	60,84 ± 0,84	34,00 ± 0,92	34,33 ± 1,09	0,07 ± 0,00	0,07 ± 0,00
CB	91,86 ± 0,69	92,34 ± 0,84	22,18 ± 0,38	22,22 ± 0,49	11,22 ± 0,30	11,24 ± 0,27	0,36 ± 0,01	0,36 ± 0,00
MO	304,44 ± 2,47	306,42 ± 4,52	21,19 ± 0,30	21,32 ± 0,32	11,03 ± 0,23	11,08 ± 0,22	0,11 ± 0,00	0,11 ± 0,00
BS	464,55 ± 4,26	469,47 ± 2,81	10,88 ± 0,26	10,94 ± 0,31	9,67 ± 0,08	9,73 ± 0,14	0,04 ± 0,00	0,04 ± 0,00
PFC	495,56 ± 5,25	^b 378,02 ± 22,96	46,03 ± 0,43	^b 33,54 ± 1,74	31,25 ± 1,39	^b 22,52 ± 0,29	0,16 ± 0,00	^b 0,15 ± 0,00
ST	7234,48 ± 23,25	^b 6337,99 ± 43,89	821,85 ± 8,19	1118,99 ± 8,16***, ^a (36,15%)	550,04 ± 4,49	456,62 ± 4,38***, ^a (-16,98%)	0,19 ± 0,00	0,25 ± 0,00***, ^a (31,12%)
HC	514,42 ± 13,75	^b 412,91 ± 28,34	9,55 ± 0,18	^b 11,68 ± 0,41	4,69 ± 0,08	^b 7,55 ± 0,40	0,03 ± 0,00	^b 0,05 ± 0,00

HT: hypothalamus; MB: midbrain; CB: cerebellum; MO: medulla oblongata; BS: brainstem; PFC: prefrontal cortex; ST: striatum; HC: hippocampus.

Data represent means ± S.E.M. with values for males and females combined (n=12: 6 males + 6 females).

Statistical significance is reported for the *P<0.05, **P<0.01 and ***P<0.001 levels compared with the control group.

^a Percentage change from control values.

^b Significant treatment × sex interaction.

Table IB: Statistical analysis for tissue values with significant treatment × sex interaction.

Tissue		DA (ng/g)		DOPAC (ng/g)		HVA (ng/g)		(DOPAC+HVA)/DA	
		Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)
PFC	Males	504,63 ± 3,24	431,46 ± 2,45***, ^a (-14,50%)	46,01 ± 0,47	37,58 ± 0,31***, ^a (-18,33%)	28,17 ± 0,23	22,83 ± 0,32***, ^a (-18,98%)	0,15 ± 0,001	0,14 ± 0,001***, ^a (-4,77%)
	Females	486,49 ± 4,14	324,59 ± 3,43***, ^a (-33,28%)	46,05 ± 0,44	29,51 ± 0,22***, ^a (-35,92%)	34,32 ± 0,63	22,21 ± 0,20***, ^a (-35,28%)	0,17 ± 0,00	0,16 ± 0,00*, ^a (-3,53%)
ST	Males	7197,85 ± 18,59	6237,08 ± 11,46***, ^a (-13,35%)	-	-	-	-	-	-
	Females	7271,10 ± 17,51	6438,90 ± 5,82***, ^a (-11,45%)	-	-	-	-	-	-
HC	Males	483,85 ± 3,20	347,08 ± 4,26***, ^a (-28,27%)	9,82 ± 0,08	10,89 ± 0,13***, ^a (10,88%)	4,79 ± 0,09	8,47 ± 0,10***, ^a (76,92%)	0,03 ± 0,00	0,06 ± 0,00*, ^a (84,76%)
	Females	545,00 ± 5,63	478,73 ± 3,91***, ^a (-12,16%)	9,28 ± 0,19	12,47 ± 0,32***, ^a (34,32%)	4,59 ± 0,06	6,64 ± 0,10***, ^a (44,55%)	0,03 ± 0,00	0,04 ± 0,00***, ^a (56,72%)

PFC: prefrontal cortex. Other tissue values were not evaluated because of the lack of treatment × sex interactions.

Values are mean ± S.E.M.; control animals (n= 6 males, n= 6 females); treated group (n= 6 males, n= 6 females).

Statistical significance is reported for the **P<0.01 and ***P<0.001 levels compared with the control group within each sex as determined by one-way ANOVA, followed by the Student's *t* test.

^a Percentage change from control values.

cortex, hippocampus and striatum displaying a sex interaction with the treatment effect. The effects observed in our study included a significant decrease of noradrenaline and dopamine contents in the prefrontal cortex and striatum and of dopamine content in the hippocampus of male and female offspring. Chlordimeform also caused a decrease of DOPAC levels in the striatum and of MHPG and HVA metabolites levels in the prefrontal cortex and striatum, although it induced an increase in the content of metabolites DOPAC and HVA in the hippocampus and an increase in the metabolite content of DOPAC in the striatum of male and female offspring. Lastly, it increased

the turnover of DA in the hippocampus and striatum and decreased the turnover of NA and DA in frontal cortex, as well as the NA in striatum of male and female offspring.

Developmental neurotoxicity involves alterations in behavior, neurohistology, neurochemistry and/or gross dysmorphology of central nervous system occurring in the offspring, as a result of chemical exposure of the mother during pregnancy or lactation. The mechanism through which these permanent effects on monoaminergic systems take place is unknown, but monoamine neurotransmitters, such as 5-HT, DA and NA regulate brain deve-

Table IIA: Tissue NA and MHPG concentrations in male and female rat pups observed at 60 days of age after the exposure of dams to chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

Tissue	NA (ng/g)		MHPG (ng/g)		MHPG/NA	
	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)
HT	1338,98 ± 10,80	1355,06 ± 17,17	48,47± 0,75	49,06 ± 0,79	0,04 ± 0,00	0,04 ± 0,00
MB	579,97± 15,72	587,54± 20,84	45,00± 0,67	45,50± 0,62	0,08± 0,00	0,08± 0,00
CB	232,96± 3,39	235,09± 5,97	24,40± 0,55	24,54± 0,57	0,10± 0,00	0,10± 0,00
MO	244,22± 2,77	244,00± 3,98	28,45± 0,25	28,67± 0,39	0,12± 0,00	0,12± 0,00
BS	420,66± 8,99	426,74± 7,01	23,51± 0,33	23,84± 0,43	0,06± 0,00	0,06± 0,00
PFC	234,37± 4,08	^b 180,77± 6,69	52,74± 0,45	^b 37,64± 1,51	0,23± 0,00	^b 0,21± 0,00
ST	165,73± 3,56	^b 139,80± 6,09	81,01± 0,68	^b 59,69± 3,66	0,49± 0,01	^b 0,43± 0,01
HC	242,26± 7,86	245,86± 9,21	34,78± 0,30	35,04± 0,30	0,14± 0,00	0,14± 0,01

HT: hypothalamus; MB: midbrain; CB: cerebellum; MO: medulla oblongata; BS: brainstem; PFC: prefrontal cortex; ST: striatum; HC: hippocampus.

Data represent means ± S.E.M. with values for males and females combined (n=12: 6 males + 6 females).

Statistical significance is reported for the *P<0.05, **P<0.01 and ***P<0.001 levels compared with the control group.

^a Percentage change from control values.

^b Significant treatment × sex interaction.

Table IIB: Statistical analysis for tissue values with significant treatment × sex interaction

Tissue		NA (ng/g)		MHPG (ng/g)		MHPG/NA	
		Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)	Control group	Treated group (pups from treated dams)
PFC	Males	243,71 ± 1,15	196,29 ± 1,05*** ^a (-19,46%)	52,43 ± 0,33	41,13 ± 0,16*** ^a (-21,55%)	0,22 ± 0,001	0,21 ± 0,001*, ^a (-2,59%)
	Females	225,04 ± 0,60	165,25 ± 0,95*** ^a (-26,57%)	53,05 ± 0,54	34,15 ± 0,33*** ^a (-35,63%)	0,24 ± 0,003	0,21 ± 0,003***, ^a (-12,33%)
ST	Males	173,40 ± 1,19	154,01 ± 0,80*** ^a (-11,18%)	81,98 ± 0,68	68,21 ± 0,60*** ^a (-16,80%)	0,47 ± 0,01	0,44 ± 0,00**, ^a (-6,35%)
	Females	158,07 ± 1,71	125,59 ± 0,39*** ^a (-20,54%)	80,04 ± 0,40	51,18 ± 0,34*** ^a (-36,06%)	0,51 ± 0,01	0,41 ± 0,00***, ^a (-19,58%)

PFC: prefrontal cortex. Other tissue values were not evaluated because of the lack of treatment × sex interactions.

Values are mean ± S.E.M.; control animals (n= 6 males, n= 6 females); treated group (n= 6 males, n= 6 females).

Statistical significance is reported for the **P<0.01 and ***P<0.001 levels compared with the control group within each sex as determined by one-way ANOVA, followed by the Student's t test.

^a Percentage change from control values.

lopment prior to assuming their roles as transmitters in the mature brain¹⁷⁻¹⁹, thus any circumstance that affects these neurotransmitters in the developing brain can alter the final structure and function of that brain. Since the endogenous levels of DA and NA are highly regulated by MAO, any change in this enzyme can profoundly affect the developing brain. In this regard, it has been reported that gestational exposure to MAO inhibitors clorgyline and deprenyl produces in offspring at 30 days of age, a significant reduction of serotonergic innervation particularly in the cerebral cortex²⁰, but not in the dopaminergic and noradrenergic innervation which suggests that besides MAO inhibition other mechanism should be implicated in the alteration observed. On the other hand, amitraz, which is a potent MAO inhibitor³, has been shown to induce permanent alterations of monomeric neurotransmitter systems² similar to those induced by chlordimeform through gestational and lactational exposure. However, chlordimeform is a very weak inhibitor of MAO, but presents similar permanent regional and sexual de-

pendent effects which suggest that MAO inhibition could not support the alterations in dopaminergic and serotonergic systems observed in the present study, and thus in formamidine pesticides, confirming that other mechanisms are implicated.

On the other hand, it has been also described that steroids play a role in the development of catecholamine systems²¹⁻²⁴, and may play a critical role in mammalian brain developmental of both sexes²⁵. In this sense chlordimeform has been reported to disruptor different steroids hormones⁸, which could also contribute to the permanent effects observed. Moreover, chlordimeform could also affect the neuronal cell replication, differentiation, synaptogenesis and axonogenesis, steroid metabolism and functional development of neurotransmitter systems, effects that could result in behavioral alterations observed in previous studies after developmental exposure to chlordimeform²⁶. The loss of dopaminergic and noradrenergic projections could also play an important

role in the behavioral alterations. Prenatal exposure to chlordimeform may result in either direct damage or enhanced vulnerability of the neurotransmitter systems to future toxic insult.

Given that the dopamine and noradrenaline systems alterations in the brain regions of our study, as well as the serotonin system alteration from our previous study² with chlordimeform (frontal cortex, striatum, and hippocampus) was the same as those affected by amitraz¹ it can be inferred that the mechanism by which formamidines alter CNS development is similar. Moreover, these brain regions participate in the regulation of learning and memory processes²⁷⁻³², thus, it could be considered that these processes could be compromised by exposure during gestation and lactation to formamidines. In addition, the dysfunction in serotonin and dopamine systems are involved in appetite, affective, neuropsychiatric disorders³³⁻³⁶, among others, which could be also induced by formamidine exposure during development. Further studies are needed to test these functions to confirm that alteration of these neurotransmitter systems is the cause of some of these dysfunctions.

Conclusion

The results of present work show that formamidines, particularly chlordimeform, cause developmental neurotoxicity at monoaminergic neurotransmitter systems level and confirm that other mechanism aside from MAO inhibition is implicated. Further studies are required to determine the possible mechanisms through which formamidines induced these effects, specifically the hormonal disruption effects. a pathologic examination in the affected regions to determine the effect on the number of neurons is also needed, to determine if there is a reduction in innervation. Prenatal exposure to formamidine may result in either direct damage to or enhanced vul-

nerability of the neurotransmitter systems to future toxic insult. Due to the fact that monoaminergic neurotransmitters dysfunctions are related with appetite, affective, neurological and psychiatric disorders, behavioral studies of formamidines are also needed to clarify the outcomes of long-term alterations in these monoaminergic neurotransmitters systems. Currently, new molecules with therapeutic application are being developed as N-hydroxy-N-(4-butyl-2-methylphenyl) formamidine (HET0016) with protective effects against cardiovascular and cerebrovascular diseases. Until now the risk assessment of the family of these compounds has been taken from the standpoint of carcinogenesis. In view of these results and our previous results it might be appropriate to reconsider the risk assessment of the members of this family based not only on their possible carcinogenic effects but also in the neurotoxic effects during development. The results reported in this study are of great importance and should be incorporated into the risk assessment of pesticides formamidines group.

Compliance with ethical standards

All experiments were performed in accordance with European Union guidelines (2003/65/CE) and Spanish regulations (BOE 67/8509-12, 1988) regarding the use of laboratory animals.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors thank Paula Moyano for her throughout review of this work.

References

- Del Pino J, Martínez MA, Castellano VJ, Ramos E, Martínez-Irraño MR, Anadón A. Effects of prenatal and postnatal exposure to amitraz on norepinephrine, serotonin and dopamine levels in brain regions of male and female rats. *Toxicology*. 2011; 287(1-3):145-152.
- García JM, Alias P, Frejo MT, Anadón MJ, Capo MA, Del Pino J. Effects of prenatal and postnatal exposure to chlordimeform on serotonin levels in brain regions of adult's male and female rats. *Medicina Balear*. 2015; 30(1): 21-26
- Aziz SA, Knowles CO. Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide chlordimeform and related compounds. *Nature*. 1973; 242:417-418.
- Bailey BA, Martin RJ, Downer RGH. Monoamine oxidase inhibition and brain catecholamine levels in the rat following treatment with chlordimeform. *Pest Biochem Physiol*. 1982; 17:293-300.
- Beeman RW, Matsumura F. Chlordimeform: a pesticide acting upon amine regulatory mechanisms. *Nature*. 1973; 242(5395):273-274.
- Yim GRW, Holsapple MP, Pfister WR, Hollingworth RM. Prostaglandin synthesis inhibited by formamidine pesticides. *Life Sci*. 1978; 23:2509-2516.
- Wu D, Costa LG, Murphy SD. [The effect of pesticides-chlordimeform and amitraz on inhibition of the binding of 3H-clonidine to alpha2-adrenoreceptor in rat forebrain tissue. *Huaxi Yike Daxue Xuebao*. 1990; 21:17-21.
- Stoker TE, Goldman JM, Cooper RL, McElroy WK. Influence of chlordimeform on alpha-adrenergic receptor-associated mechanisms of hormonal regulation in the rat: pituitary and adrenocortical secretion. *Toxicology*. 1991; 69:257-268.
- Buznikov GA, Shmukler YB, Lauder JM. From oocyte to neuron: do neurotransmitters function in the same way throughout development. *Cell. Mol. Neurobiol*. 1996; 16(5): 533-559.
- Levitt P, Harvey JA, Friedman E, Simansky K, Murphy EH. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci*. 1997; 20(6) :269-274.
- Nicotra A, Schatten G. Propranolol, a beta-adrenergic receptor blocker, affects microfilament organization, but not microtubules, during the first division in sea urchin eggs. *Cell Motil. Cytoskeleton*. 1990; 16(3):182-189.
- Nicotra A, Senatori O. Some characteristics of mitochondrial monoamine oxidase activity in eggs of carp (*Cyprinus carpio*) and rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Comp. Biochem. Physiol*. 1989; C92(2):401-404.
- Lakshmana M, Raju TR. Endosulfan induces small but significant changes in the levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the developing rat brain and deficits in the operant learning performance. *Toxicology*. 1994; 91(2):139-150.
- Glowinski J, Iversen LL. Regional studies of catecholamines in the rat brain – I. The disposition of [3H]norepinephrine, [3H] dopamine and [3H]DOPA in various regions of the brain. *J. Neurochem*. 1966; 13:655-669.
- Colado MI, Ormazabal MJ, Alfaro MJ, Martín MI. Effect of Bay K 8644 on the synthesis and metabolism of dopamine and 5-hydroxytryptamine in various brain areas of the rat. *J. Pharm. Pharmacol*. 1993; 45:220-222.
- Artigas F, Sarrias MJ, Adell A, Gelpi E. Quantitation of total MHPG in the rat brain using a non enzymatic hydrolysis procedure. Effects of drugs. *Life Sci*. 1986, 39 (17): 1571-1578.
- Whitaker-Azmitia PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharm. Rev*. 1992; 43:553-561.
- Di Pino G, Moessner R, Lesch KP, Lauder JM, Persico AM. Roles for serotonin in neurodevelopment: more than just neural transmission. *Curr. Neuropharmacol*. 2004; 2:403-417.
- Ansorge MS, Morelli E, Gingrich JA. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviours in mice. *J. Neurosci*. 2008; 28(1):199-207.
- Whitaker-Azmitia PM, Zhang X, Clarke C. Effects of gestational exposure to monoamine oxidase inhibitors in rats: preliminary behavioral and neurochemical studies. *Neuropsychopharmacology*. 1994; 11(2):125-132.
- Stewart J, Rajabi H. Estradiol derived from testosterone in prenatal life affects the development of catecholamine systems in the frontal cortex in the male rat. *Brain Res*. 1994; 646(1):157-60.
- Leret ML, Rúa C, García-Montojo M, Lecumberri M, González JC. Influence of metyrapone treatment during pregnancy on the development and maturation of brain monoaminergic systems in the rat. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 197(4):333-40.
- Muneoka K, Kuwagata M, Ogawa T, Shioda S. Sex-specific effects of early neonatal progesterone treatment on dopamine and serotonin metabolism in rat striatum and frontal cortex. *Life Sci*. 2010; 87(23-26):738-742.
- Pappas SS, Tiernan CT, Behrouz B, Jordan CL, Breedlove SM, Goudreau JL, Lookingland KJ. Neonatal androgen-dependent sex differences in lumbar spinal cord dopamine concentrations and the number of A11 diencephalospinal dopamine neurons. *J Comp. Neurol*. 2010; 518(13): 2423-36.
- Konkle ATM, McCarthy MM. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Neuroendocrinology*. 2011; 152(1): 223-235.
- Olson KL, Boush GM, Matsumura F. Behavioral effects of perinatal exposure of chlordimeform in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1978; 20(6):760-768.
- Cifariello A, Pompili A, Gasbarri A. 5-HT (7) receptors in the modulation of cognitive processes. *Behav Brain Res*. 2007; 195(1):171-179.
- González-Burgos I, Fera-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res*. 2008; 172:603-623.
- Lapiz MD, Morilak DA. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience*. 2006; 137: 1039-1049.
- Dunnet SB, Meldrum A, Muir JL. Frontal-striatal disconnection disrupts cognitive performance of the frontal-type in the rat. *Neuroscience*. 2005; 135:1055-1065.
- Compton DM. Behavior strategy learning in rat: effects of lesions of the dorsal striatum or dorsal hippocampus. *Behav Processes*. 2004; 67(3):335-342.
- Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002; 35(4):625-641.
- Insel TR, Zohar J, Benkelf ATC, Murphy DL. Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1990; 600:574-585.
- Stein DJ, Hollander E, Liebowitz MR. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 1993; 5(1):9-17.
- Riederer P, Sofic E, Konradi C, Kornhuber J, Beckmann H, Dietl M, Moll G, Herberstreit G. The role of dopamine in control of neurobiological functions. In: Flückiger E, Müller EE, Thoner MO. (Eds.), *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience. The Role of Brain Dopamine*. 1989. Springer. Berlin, pp. 1-17.
- Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*. 2008; 94:121-135.

Prevalencia de la hipertensión arterial en población laboral activa de las Illes Balears: desigualdades socioeconómicas y diferencias por sexo y edad

Hypertension prevalence in active working population in the Balearic Islands: gender and age socioeconomic inequalities and differences

Magdalena Barceló Gómez¹, María Inmaculada López Leiva², Aina Riera-Sampol³, Miquel Bennasar-Veny⁴, Pedro Tauler³, Antoni Aguiló³.

1. Atención Primaria de Mallorca. Palma de Mallorca, España.

2. Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud. Málaga, España.

3. Grupo de Investigación en Evidencia, Estilos de Vida y Salud. Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS), Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca, España.

4. Departamento de Enfermería y Fisioterapia, Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca, España.

Correspondencia

María Inmaculada López Leiva
Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga
en Biomedicina y Salud
Av. Jorge Luis Borges, 15 - Bl.3 Pl.3 - 29010 Málaga. España
E-mail: mainma@uma.es

Recibido: 10 – VIII – 2015

Aceptado: 28 – IX – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.03.19

Resumen

Introducción: La clase social a partir de la ocupación constituye uno de los determinantes sociales de la salud más importantes. Muchos estudios confirman la influencia de las condiciones del trabajo sobre la salud de los individuos así como la prevalencia de determinados factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial.

Objetivos: Determinar la prevalencia de hipertensión arterial en población laboral activa y analizar si las diferencias por clase social varían según edad y sexo.

Material y método: Estudio transversal sobre una muestra de 1.910 trabajadores de entre 20 y 65 años de las Islas Baleares. Las variables de estudio fueron: clase social, medidas antropométricas, perfil lipídico, glucosa y presión arterial.

Resultados: En general el grupo formado por las clases sociales más favorecidas tenía menor prevalencia de hipertensión arterial que el grupo formado por las clases sociales más desfavorecidas. En cuanto al sexo, según el análisis estratificado por clase social, los hombres pertenecientes a las clases sociales más favorecidas presentan una prevalencia de hipertensión arterial similar a la de los hombres de clases sociales más desfavorecidas. Las mujeres de clase social favorecida, en cambio, presentan menos hipertensión que las pertenecientes a las clases sociales más desfavorecidas. En relación a la edad, se obtiene que a mayor edad aumenta la prevalencia de hipertensión arterial.

Conclusiones: Las desigualdades por clase social en la prevalencia de hipertensión arterial fueron mayores entre las mujeres que entre los hombres. La edad juega un papel crucial en la prevalencia de hipertensión arterial en cualquier estrato social.

Palabras clave: Hipertensión, clase social, empleo, grupos profesionales, factores de riesgo, factores socioeconómicos

Abstract

Background: Social class determined from occupation is one of the most important social determinants of health. Many studies confirm the influence of working conditions on the health of individuals and the acquisition of cardiovascular risk factors such as arterial hypertension.

Aims: To determine the prevalence of hypertension in active working population and to analyze whether social class differences change with age and gender.

Material and methods: A cross-sectional study in a sample of 1,910 workers aged 20-65 years in the Balearic Islands. The following study variables were collected: social class, anthropometric measurements, lipid profile, glucose and blood pressure.

Results: Participants belonging to higher social classes presented, in general, lower prevalence of hypertension than participants belonging to lower social classes. When participants in the study were stratified by gender and social class, men belonging to the highest social classes showed similar prevalence of hypertension than men located in the lower social classes. However, women belonging to the higher social classes presented lower prevalence of hypertension than those belonging to the lower social classes. Regarding the effect of age, it was found that hypertension prevalence increases with aging.

Conclusions: Social class inequalities in the prevalence of hypertension were higher among women than among men. Age plays an essential role in the prevalence of hypertension in any social class.

Keywords: Hypertension, social class, employment, occupational groups, risk factors, socioeconomic factors

Introducción

Un individuo hipertenso, según el Comité Nacional sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC-7), es aquel que presenta una elevación de su Presión Arterial (PA) por encima de 140/90 mmHg¹⁻⁶. En España, la hipertensión arterial (HTA), que supone uno de los factores de riesgo cardiovascular, afecta aproximadamente al 35% de la población adulta (18-39 años), llegando al 40% en edades medias (40-59 años) y al 68% en los mayores de 60 años⁷⁻⁹. Además, se prevé que en los próximos años la prevalencia de la HTA irá en aumento⁸. La Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial considera la HTA como la "epidemia silenciosa del siglo XXI" y argumenta que casi 14 millones de personas la padecen en España, aunque un 14% de los pacientes hipertensos no está diagnosticado, por lo que su presión arterial no está controlada¹⁰.

Aunque la HTA aparece por causas desconocidas en la mayoría de ocasiones, se ha reconocido la influencia de determinados factores de riesgo que ayudan a su desarrollo. Los determinantes sociales de la salud son las circunstancias en las cuales las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud, ejercen un efecto positivo o negativo sobre la salud. Estos determinantes de la salud, según el modelo de Lalonde, estarían compuestos por los siguientes factores¹¹: el estilo de vida, determinante más modificable mediante actividades de promoción de la salud y prevención primaria; la biología humana, constituido por factores de riesgo no modificables de la HTA como la edad y los factores genéticos de raza y parentesco, por ejemplo, el papel cardioprotector que ejercen los mecanismos hormonales en las mujeres, las cuales presentan menor prevalencia de HTA que los hombres hasta la menopausia^{12,13}; el sistema sanitario, determinante que menos influye sobre el estado de salud; y el medio ambiente: aire, agua, suelo, y el ambiente psicosocial y sociocultural.

La clase social es considerada como un potente indicador de los determinantes sociales y, a su vez, permite explicar las diferentes posiciones de los individuos en un contexto social¹⁴. La clase social puede ser medida considerando el nivel de renta, el nivel educativo o el tipo de ocupación. La Clasificación Nacional de Ocupaciones (CNO-94) del Instituto Nacional de Estadística (INE), constituye una excelente propuesta para medir la clase social¹⁵. Varios estudios concluyen que las clases sociales más desfavorecidas muestran peor perfil glucémico y lipídico en ambos sexos que las clases sociales más favorecidas, situación más marcada en las mujeres; peores resultados en los indicadores antropométricos en ambos sexos; y mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres¹⁴. En general, la HTA constituye un problema sociosanitario de gran magnitud y su control representa uno de los principales objetivos de la

salud pública debido, entre otros motivos, a su elevado coste¹⁶. Así, el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de HTA en población laboral activa y analizar si las diferencias por clase social varían con la edad y el sexo.

Material y método

Se ha llevado a cabo un estudio transversal en población laboral activa de 20 a 65 años de edad y de origen caucásico y residentes en las Islas Baleares. Todos los participantes residían y trabajaban en las Islas Baleares, perteneciendo a diferentes sectores productivos (administración pública, servicios de salud y oficinas de correos). La recogida de datos se realizó en la revisión laboral periódica durante el año 2011. Los participantes fueron seleccionados al azar, se asignó a cada sujeto un número y la mitad de los trabajadores examinados fueron seleccionados mediante una tabla de números aleatorios. Finalmente, fueron incluidos un total de 1.910 participantes, de los cuales el 41,1% (n=785) eran mujeres y el 58,9% (n=1.125) hombres. La media de edad fue de 39,8 ± 10,1 años.

El protocolo del estudio seguía las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Comisión de Ética y de Investigación de Gestión Hospitalaria de Mallorca. Todos los participantes recibieron información sobre los objetivos del estudio y firmaron el consentimiento informado.

Recogida de datos y definición de las variables

Los datos sobre ocupación se clasificaron según la Clasificación Nacional de Ocupación (CNO-94)¹⁵. La clase I estaba formada por directivos, técnicos superiores y profesionales liberales; la clase II, por ocupaciones intermedias y directivas del comercio; la clase III, por trabajadores no manuales cualificados; la clase IV, por trabajadores manuales cualificados (IVa) o semicualificados (IVb); y la clase V (la menos favorecida), por trabajadores manuales no cualificados. Cabe destacar que para la realización de este estudio se han agrupado las clases sociales en dos categorías. La primera categoría está compuesta por ocupaciones no manuales (clase I, II y III), consideradas como las clases más favorecidas. La otra categoría está constituida por las clases sociales menos favorecidas (IV y V) incluyendo a aquellos trabajadores ejecutantes de tareas manuales.

Las medidas antropométricas se realizaron siguiendo las normas de los International Standards for Anthropometric Assessment¹⁷, determinándolas por triplicado y utilizando la media. El peso, con ajuste a 0,1 kg, y la talla, con ajuste a 0,5 cm, se determinaron, respectivamente, utilizando báscula y estadiómetro estandarizados (Seca 700 y Seca 220). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) como el peso en kg dividido por la altura, en metros, al

cuadrado. El perímetro de la cadera (PC) se midió a nivel posterior en el plano horizontal, donde la protuberancia de los glúteos es máxima, sin hacer compresión sobre la piel. Para su medida se utilizó una cinta métrica flexible de acero con gradación milimétrica (Lufkin W606PM). El índice de adiposidad corporal se calculó mediante la ecuación propuesta por Bergman et al¹⁸: $(PC/h^{1.5})-18$.

Se obtuvieron muestras de sangre por venopunción en condiciones de ayuno (12 horas) utilizando tubos al vacío sin anticoagulante. Después de dejar reposar las muestras durante 30 minutos para completar la coagulación, se obtuvo el suero por centrifugación (15 min, 1000xg, 4°C) y se determinaron las concentraciones de glucosa, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, y triacilglicéridos (TAG) mediante procedimientos automatizados estándar de bioquímica clínica (Beckman SYNCHRON CX@9 PRO).

La presión arterial se midió tras un periodo de reposo de 10 minutos, en posición supina, utilizando un esfigmomanómetro automático calibrado (OMRON M3), en tres ocasiones con un intervalo de 1 minuto entre cada medida, y se utilizó el valor medio. Se consideró HTA cuando el valor de la presión arterial sistólica era ≥ 140 mmHg o el valor de la presión arterial diastólica era ≥ 90 mmHg.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de la muestra se calcularon los valores medios y la desviación estándar de las variables continuas y las prevalencias en el caso de las variables categóricas. Para analizar el efecto de la clase social y el sexo sobre la HTA se realizó el test del chi-cuadrado. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 20. El nivel de significación estadística aceptado fue de 0,05.

Tabla I: Características de los participantes en el estudio

	Mujeres (n=785)	Hombres (n=1.125)	Total (n=1.910)
Peso (kg)	67,5 ($\pm 13,4$)	80,6 ($\pm 13,2$)	75,2 ($\pm 14,8$)
Talla (cm)	162,2 ($\pm 6,5$)	174,0 ($\pm 6,9$)	169,1 ($\pm 8,9$)
IMC (kg/m²)	25,7 ($\pm 5,2$)	26,6 ($\pm 4,0$)	26,2 ($\pm 4,6$)
BAI (kg/m²)	29,1 ($\pm 5,1$)	26,2 ($\pm 3,6$)	27,4 ($\pm 4,5$)
PAS (mm Hg)	115,1 ($\pm 15,3$)	124,7 ($\pm 15,3$)	120,8 ($\pm 16,0$)
PAD (mm Hg)	71,0 ($\pm 10,3$)	75,8 ($\pm 10,5$)	73,8 ($\pm 10,7$)
Colesterol Total (mg/dL)	210,3 ($\pm 50,7$)	210,3 ($\pm 50,7$)	210,3 ($\pm 50,7$)
Colesterol HDL (mg/dL)	55,3 ($\pm 9,2$)	50,8 ($\pm 7,3$)	52,6 ($\pm 8,4$)
Colesterol LDL (mg/dL)	120,6 ($\pm 35,8$)	120,7 (37,3)	120,7 ($\pm 36,7$)
TAG (mg/dL)	91,6 ($\pm 54,3$)	123,4 ($\pm 88,6$)	110,3 ($\pm 77,9$)
Glucosa (mg/dL)	85,7 ($\pm 14,1$)	89,0 ($\pm 16,9$)	87,6 ($\pm 15,9$)

IMC: Índice de masa corporal; BAI: Índice de adiposidad corporal; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; Col. Tol.: Colesterol Total; TG: Triglicéridos; LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad; y HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad. Los datos se presentan como media (\pm desviación estándar).

Resultados

Las características de los participantes en el estudio estratificados por sexo se muestran en la **Tabla I**.

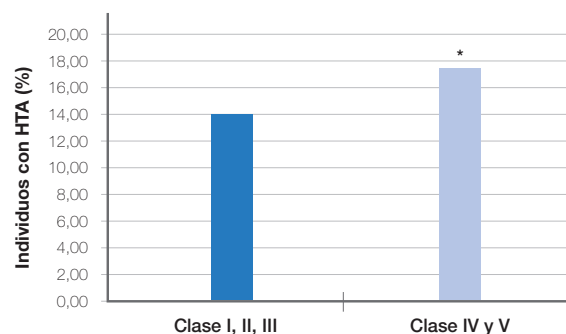
Referente a la PA, los hombres presentaron mayor prevalencia de HTA que las mujeres, siendo del 20,5% en hombres y del 10,1% en mujeres. Según los resultados obtenidos la prevalencia de HTA aumenta significativamente con la edad pasando en el caso de las mujeres del 4,3% en edades comprendidas entre los 20-29 años al 23,4% en el grupo de edad de 50-59 años (Tabla 2). En el caso de los hombres se puede observar la misma tendencia, ya que en jóvenes de 20-29 años existe una prevalencia del 5,9% en contraste con el 39,4% para el rango de edad de 50-59 años.

Al estratificar la muestra por clase social, 715 participantes, que corresponden a un 36,4% del total de la muestra, pertenecían a la clase social media-alta, de los cuales el 86% presentaban una PA normal y el 14% presentaban HTA. El grupo de clase social baja estaba formado por 1.195 participantes correspondiendo a un 62,6% del total de la muestra, de los cuales el 82,4% presentan una PA normal y el 17,6% presentan HTA (**Figura 1**). Se observa, por tanto, que en el grupo de la clase social media-alta la prevalencia de HTA es inferior que en la clase social baja ($\chi^2= 4,234$; $p= 0,040$), diferencia estadísticamente significativa.

Tabla II: Prevalencia de HTA según edad y sexo

		Normal		HTA	
		n	%	n	%
MUJERES	20-29 años (n=140)	134	95,7%	6	4,3%
	30-39 años (n=269)	253	94,1%	16	5,9%
	40-49 años (n=246)	218	88,6%	28	11,4%
	50-59 años (n=111)	85	76,6%	26	23,4%
	60-65 años (n=19)	16	84,2%	3	15,8%
HOMBRES	20-29 años (n=185)	174	94,1%	11	5,9%
	30-39 años (n=387)	334	86,3%	53	13,7%
	40-49 años (n=317)	245	77,3%	72	22,7%
	50-59 años (n=198)	120	60,6%	78	39,4%
	60-65 años (n=38)	21	55,3%	17	44,7%

Figura 1: Porcentaje de HTA según clase social



* Indica diferencias significativas entre clases sociales (Chi cuadrado, $p < 0,05$).

Cuando se comparó la prevalencia de HTA por edad y clase social, los resultados mostraron que las clases más favorecidas presentan menos HTA que las clases menos favorecidas en todos los grupos de edad (**Tabla III**).

Los hombres pertenecientes a la clase social media-alta mostraban una tendencia hacia una mayor prevalencia de HTA con un 21,1% (n=75) que los de clase baja (clases IV y V) con un porcentaje del 20,3% (n=156), pero no se observaron diferencias significativas ($\chi^2=0,112$; $p=0,738$) (**Figura 2**). En cambio las mujeres de clase social media-alta presentaban menor prevalencia de HTA que las de clase baja con un 6,9% (n=25) y un 12,7% (n=54) respectivamente ($\chi^2=7,148$; $p=0,008$). Adicionalmente, en cualquier clase social existía mayor proporción de hombres con HTA que de mujeres.

Discusión

Son muchos los estudios publicados que confirman la relación entre clase social y salud cardiovascular, observándose una prevalencia de HTA similar a la obtenida en nuestro estudio. Sin embargo, resulta difícil comparar nuestros resultados con otros estudios similares ya que existe una falta de estandarización de los grupos de edad incluidos en estos estudios^{14,19-21}. Es importante tener en cuenta que la prevalencia de HTA obtenida en este estudio y otros similares en población trabajadora es inferior a la de otros estudios realizados en población general, aunque esta diferencia se debe a que generalmente la edad media de los participantes, cuando se trata de población en general, es mayor a la del presente estudio.

En las Islas Baleares, el estudio CORSAIB obtuvo una prevalencia de HTA del 47,8% (52,3% en hombres y 43,4% en mujeres), aunque la edad media de los participantes era superior, ya que se incluyeron individuos de hasta 74 años. Este porcentaje es similar al de otros estudios con criterios similares²². Son pocos los estudios destinados a determinar la prevalencia de factores de riesgo en población trabajadora. En el año 2012 se publicó un estudio realizado en trabajadores aparente-

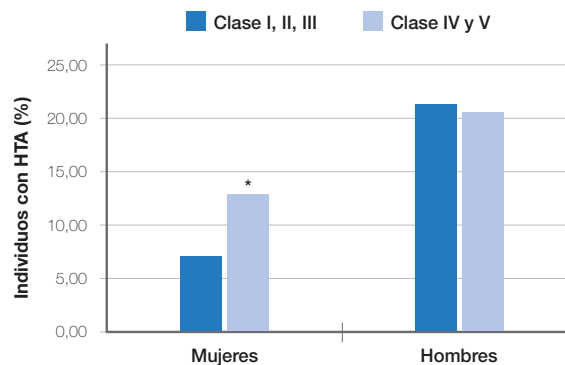
mente sanos en Baleares, obteniendo una prevalencia total de HTA del 13,7%, porcentaje similar al obtenido en nuestro estudio (16,2%); y una prevalencia de HTA segregada por género del 8,3% en mujeres, siendo en nuestro estudio del 10,1% y, en cuanto a los hombres, se obtuvo un porcentaje del 20,6%, similar al 20,5% obtenido en nuestro estudio²³. En concordancia con los resultados del presente estudio, se puede observar en numerosas investigaciones que los hombres presentan prevalencias de HTA mayores que las mujeres, incluso en un estudio realizado en 2007 en población inmigrante asistida en atención primaria en España^{14,23-25}. Un factor explicativo de estas mayores prevalencias en hombres podría ser que, en general, las mujeres frecuentan en mayor proporción las consultas médicas y, por tanto, están mejor controladas, así como el papel cardioprotector que ejercen los mecanismos hormonales en las mujeres hasta la menopausia^{12,13,23}. Esta tendencia varía a partir de los 64 años de edad, ya que las mujeres empiezan a tener mayor prevalencia de HTA que los hombres^{22,26-28}. No obstante, los resultados del presente estudio revelan una disminución de la prevalencia en mujeres del rango de edad de 60-65 años, rango en el que los hombres continúan mostrando una mayor prevalencia que las mujeres, 44,7% y 15,8% respectivamente. Otra tendencia que se repite en numerosos los estudios, incluido el nuestro, es que la prevalencia de HTA aumenta con la edad, a más edad mayor prevalencia^{29,30}.

Los estudios destinados a analizar las desigualdades sociales en salud según sexo y clase social ponen de manifiesto que, en general, las mujeres y las clases sociales más desfavorecidas presentan peor salud²⁹. Sin embargo, en algunos casos se han obtenido resultados que no están en esta línea. Así, en un estudio publicado en el año 1999 que tenía como objetivo determinar la prevalencia de diferentes FRCV en población laboral mediterránea, se obtuvo una prevalencia de HTA en directivos y gerentes del 51,6% frente al 27,5% en el grupo de trabajadores de menor categoría laboral. Por tanto, se

Tabla III: HAT según edad y clase social

		Normal		HTA	
		n	%	n	%
20-29 años	Clases I, II y III (n=107)	103	96,3%	4	3,7%
	Clases IV y V (n=218)	205	94,0%	13	6,0%
30-39 años	Clases I, II y III (n=270)	245	90,7%	25	9,3%
	Clases IV y V (n=386)	342	88,6%	44	11,4%
40-49 años	Clases I, II y III (n=217)	184	84,8%	33	15,2%
	Clases IV y V (n=346)	279	80,6%	67	19,4%
50-59 años	Clases I, II y III (n=104)	70	67,3%	34	32,7%
	Clases IV y V (n=205)	135	65,9%	70	34,1%
60-65 años	Clases I, II y III (n=17)	13	76,5%	4	23,5%
	Clases IV y V (n=40)	24	60,0%	16	40,0%

Figura 2: Porcentajes de HTA según el sexo y la clase social



* Indica diferencias significativas entre clases sociales (Chi cuadrado, $p < 0,05$)

observaba como las clases sociales más altas presentaban una mayor prevalencia de HTA. La explicación a este fenómeno se basa en los elevados niveles de estrés a los cuales se ven sometidos los directivos debido a la elevada responsabilidad asociada al cargo que desempeñan, además de la adopción de hábitos alimenticios poco saludables³¹. Los resultados del presente estudio siguen esta misma tendencia, pero sin diferencias significativas. Esta falta de concordancia podría deberse al uso de diferentes criterios para agrupar a los trabajadores, ya que en el presente estudio se ha considerado una clase social media-alta en la que no solo se ubican directivos y gerentes, sino también otros trabajadores cualificados. Sin embargo, en el caso de las mujeres, observamos en nuestros resultados que existe una prevalencia de HTA significativamente superior en la clase social baja respecto a la clase social media-alta. En este sentido, nuestros resultados coinciden con los obtenidos por López-González et al.³⁰ que mostraban también una mayor prevalencia de HTA en mujeres de clases desfavorecidas y, sin

embargo, discrepan en lo referente al sexo masculino, ya que el citado estudio evidencia mayor prevalencia de HTA en la clase social más desfavorecida, salvo para el grupo de edad comprendido entre 20 y 34 años.

Conclusión

Tras la realización del presente estudio queda patente el importante papel que juega la vigilancia de la salud en los trabajadores por parte de los servicios de salud laboral, especialmente en la detección precoz de factores de riesgo cardiovascular que podrían llevar al desarrollo de enfermedades cardiovasculares en población aparentemente sana que no acude de forma habitual a los servicios de atención primaria de salud y que, por tanto, no serían susceptibles de recibir educación para la salud y un control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

- Chobain A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
- Coca A, Aranda P, Bertomeu V, Bonet A, Esmatjes E, Guillén F, et al. Estrategias para un control eficaz de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Rev Clín Esp*. 2006;206(10):510-14.
- Lee DE, Cooper RS. Recommendations for global hypertension monitoring and prevention. *Curr Hypertens Rep*. 2009;11(6):444-49.
- Molina R. Revisión de la guía europea de hipertensión: Documento de la sociedad europea de hipertensión. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Guía de referencia rápida de Hipertensión. Agosto 2011.
- Rodríguez T, Rigo F, Mairata S, García B, Escriche L, Fiol F, et al. Riesgo cardiovascular: Guía de actuación en atención primaria. Palma: Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. 2006.
- Banegas J. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22(9):353-62.
- Banegas J, Jovell A, Abarca B, Aguilar M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hypertension and health policy in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(6):222-9.
- De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas J, Armario P, et al. (2008). Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(3):104-16.
- SEH-LELHA (Sociedad Española De Hipertensión - Liga Española Para La Lucha Contra La Hipertensión Arterial) (2013). Más de un 14% de los pacientes hipertensos ignora que lo es y su presión arterial está fuera de control. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/prensa/NP-DiaMundialSalud.pdf>
- Ávila, M. (2009). Hacia una nueva salud pública: Determinantes de la salud. *Acta Méd Costaric*. 2009;51(2):71-3.
- García O, Ricardo N, Rubio A, Tang BN, García, N. Prevalencia HTA y factores de riesgo. *PortalesMedicos.com* 2006;1(13):98.
- Lomeli C, Rosas M, Mendoza-González C, Lorenzo JA, Pastelin G, Mendez A, et al. Hypertension in women. [Hipertension arterial sistémica en la mujer] *Arch Cardiol Mex*. 2008;78(2): 98-103.
- Rodríguez I. Análisis de la clase social como determinante de salud en la población adulta de canarias. (Tesis doctoral). Universidad de la Laguna, Tenerife. 2011.
- INE (Instituto Nacional de Estadística) Introducción a la CNO-11 [Internet]. España: INE; 2012 [actualizado 31 enero 2014; citado 15 Abril 2014]. Disponible en: www.ine.es/daco/daco42/clasificaciones/Introduccion_CNO11.V02.pdf
- Fernández L, Guerrero L, Segura J, Gorostidi M. Papel del personal de enfermería en el control de la hipertensión arterial y en la investigación cardiovascular. *Hipertensión*. 2010; 27:41-52.
- Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, de Ridder H (2011) International standards for anthropometric assessment. Lower Hutt, New Zealand: ISAK.
- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Summer AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011; 19(5):1083-9.
- Benach J, Amable M. (2004). Las clases sociales y la pobreza. *Gac Sanit*. 2004; 18:16-23.
- Darias S. Determinantes socioeconómicos y factores de riesgo cardiovascular: Un estudio en canarias. *Atlántida*. 2009;1:93-113.
- González G, Grau M, Muñoz M, Martí R, Sanz H, Sala J, et al. (2010). Posición socioeconómica e infarto agudo de miocardio. Estudio de caso control de base poblacional. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1045-53.
- Rigo F, Frontera G, Llobera J, Rodríguez T, Borrás I, Fuentespina E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1411-9.
- López A, Angullo E, Román M, Vicente M, Tomás M, Ricci I. (2012). Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores aparentemente sanos. *Gac Méd Méx*. 2012;148(5): 430-437.
- Ortiz H, Vaamonte R, Zorrilla B, Arrieta F, Casado M, Medrano M. Prevalencia, grado de control y tratamiento de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 años de la comunidad de Madrid. Estudio PREDIMERC. *Rev Esp Salud Pública*. 2011;85(4), 329-38.
- Llisterri J, Alonso F, Martincano J, López J, Rodríguez G, Banegas J. Prevalencia de la hipertensión arterial en población inmigrante asistida en atención primaria en España. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(6):209-12.
- GICS. Estudio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en un área de salud. *Aten Primaria*. 2002;30(4):207-213.
- Rodríguez M, Carrillo P, Borrell C. ODS. Desigualdades sociales en la salud, los estilos de vida y la utilización de los servicios sanitarios en las comunidades autónomas 1993-2003. Agencia de Salud Pública de Barcelona. 2006.
- Sánchez M, Román J, Calvo E, Gómez T, Fernández A, Sáinz J, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en población laboral española. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(5):421-30.
- Borrel C, Rohlf's I, Artazcoz L, Muntaner C. Desigualdades en salud según clase social en las mujeres. ¿Cómo influye el tipo de medida de la clase social? *Gac Sanit*. 2004;18(2):75-82.
- López-González AA, Bannasar-Veny M, Tauler P, Aguiló A, Tomàs-Salvà M, Yáñez A. Desigualdades socioeconómicas y diferencias según sexo y edad en los factores de riesgo cardiovascular. *Gac Sanit*. 2015;29(1):27-36.
- Grima A, Alegría E, Jover P. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:910-918.

Parámetros de pérdida auditiva en trabajadores y su relación con factores laborales y personales

Workers hearing loss related with occupational and personal risk factor

M^a Teofila Vicente-Herrero¹, Silvia Lladosa Marco², M^a Victoria Ramírez-Iñiguez de la Torre³, M^a Jesús Terradillos-García⁴, Ángel Arturo López-González⁵

1. Doctora en Medicina. Especialista en Medicina del Trabajo. Técnico Superior en PRL-ergonomía.

Grupo Investigación Medicina del trabajo (GIMT). Valencia-España.

2. Licenciada en Ciencias y Técnicas Estadísticas.

3. Licenciada en Medicina. Especialista en Medicina del Trabajo. Técnico Superior en PRL seguridad.

Grupo Investigación Medicina del Trabajo. Valencia- España.

4. Doctora en Medicina. Especialista en Medicina del Trabajo. Técnico Superior en PRL-ergonomía.

Grupo Investigación Medicina del trabajo (GIMT). Madrid- España.

5. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina del Trabajo. Técnico Superior en PRL-ergonomía.

Grupo Investigación Medicina del trabajo (GIMT). Profesor asociado Universidad Illes Balears. España.

Correspondencia

Dra. M^a Teófila Vicente Herrero

Coordinadora Grupo de Investigación en Medicina del Trabajo (GIMT).

Teléfono: 96 310 27 52 / Fax: 96 394 05 00

E-mail: grupo.gimt@gmail.com / mtvh@ono.com

Recibido: 27 – VIII – 2015

Aceptado: 7 – X – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.03.25

Resumen

Introducción: El daño laboral por exposición al ruido constituye un problema con repercusiones psico-socio-laborales, donde la implicación del afectado es primordial. La pérdida de audición se produce de forma lenta y progresiva, lo que dificulta la toma de conciencia del daño y que se consulte en etapas tardías, cuando alcanza frecuencias conversacionales impidiendo una detección y derivación especializada precoz.

Objetivos: Valorar, conjuntamente los aspectos laborales relacionados con pérdida de audición, junto con otros, como edad, sexo o cifras de glucemia, con potencial capacidad de interferir en los parámetros registrados en las audiometrías realizadas en ámbito laboral y por Médicos del Trabajo.

Métodos: Se realiza estudio descriptivo en 1.636 trabajadores del sector servicios estableciendo parámetros comparativos audiométricos en las distintas frecuencias (bajas, medias, altas y muy altas) mediante cálculo de SAL, ELI, monoaural y binaural interrelacionándolos con la edad, sexo, características del puesto de trabajo desempeñado y cifras de glucemia basal.

Resultados: Las mujeres tienen menor calidad auditiva. El incremento de las cifras de glucemia supone mayor riesgo de pérdida auditiva. Los trabajadores con puestos en el exterior tienen peor audición que los del interior de las oficinas y existen resultados que indican mayor riesgo y peor calidad auditiva en trabajadores jóvenes.

Conclusiones: Las audiometrías realizadas en Salud Laboral tienen una función preventiva, de detección precoz de pérdida auditiva. En su estudio deben tenerse en cuenta factores laborales y extralaborales, junto con el trabajo coordinado y protocolizado con las restantes especialidades implicadas.

Palabras clave: Exposición a ruido, trabajadores del sector servicios, pérdida auditiva inducida por ruido, medidas preventivas

Abstract

Introduction: Occupational hazards from exposure to noise, is a problem with psychosocial and occupational impact, which affected involvement is primordial. In workers exposed to noise it is detected hearing loss in a slow and progressive form, which makes difficult for them to be aware of hearing damage, so the query is performed in the later stages of the disease and where occupational health screening can act and specialized referral protocol.

Objectives: Evaluate, jointly labor issues and outside work labor issues such as age, sex or blood glucose levels, with the potential ability to interfere with the parameters recorded in audiometry conducted in workplace and occupational physicians.

Methods: We performed a descriptive study in 1636 with service workers by setting benchmarks in different audiometric frequencies (low, medium, high and very high) by calculation of SAL, ELI, monaural and binaural and relating to age, sex, characteristics of the job performed and blood glucose values.

Results: Women have lower sound quality. The increase in blood glucose levels is increased risk of hearing loss. Workers with jobs out of the office have poorer audio quality that those inside and results are higher risk and poorer quality hearing for young workers.

Conclusions: Audiometric controls made in occupational health have a preventive role in early detection of hearing loss that requires a coordinated and docketed work with the other specialties involved.

Keywords: Noise exposure, service work, noise induced hearing, preventive measures

Introducción

Hipoacusia es un término que define la disminución de la agudeza auditiva, siendo un concepto relativo, ya que la significación de normalidad varía en función de factores como la edad, sexo y condiciones medioambientales entre otros, por lo que se aplicará teniendo en cuenta estas situaciones. Se suele considerar hipoacusia toda agudeza auditiva que sobrepase los 27 dB en las frecuencias centrales del audiograma tonal y se clasifican en dos grandes grupos, las de conducción y las de percepción, aunque en algunas situaciones pueden combinarse y aparecer las mixtas.

Los riesgos laborales por exposición a ruido llevan asociados implicaciones sociales, económicas y laborales, donde es importante la autopercepción del riesgo por parte del afectado, puesto que su aparición de forma lenta y progresiva, dificulta que el trabajador sea consciente de ello y, por tanto, la consulta médico-asistencial se suele hacer en etapas tardías y con menos opciones terapéuticas. Entre las causas de pérdida de audición, la hipoacusia neurosensorial inducida por ruido es uno de los problemas más comunes y difícilmente reversibles para el paciente. Diversos estudios se han llevado a cabo en todos los países del mundo por la cada vez mayor prevalencia de algún grado de sordera o pérdida auditiva por exposición a sonidos de alta intensidad y sus efectos: limitación de la comunicación, alteración del ciclo del sueño, reducción de calidad de vida, dificultad de socialización, discapacidad y alto costo económico que asume la sociedad, lo que hace necesario plantear campañas de promoción de la salud en este tema con implicaciones en Salud Pública y donde la Medicina del Trabajo puede aportar un papel fundamental de apoyo¹. Tradicionalmente se ha considerado al trabajo como la fuente más común de ruido pero, cada vez más, interfieren factores extralaborales como los espacios domésticos, de recreo, escuelas y determinadas patologías, lo que provoca que una parte importante de la sociedad esté siendo afectada y en edades cada vez más tempranas y en jóvenes.

En el cuadro de enfermedades profesionales, listado en el Real Decreto 1299/2006, de 10 de diciembre², la hipoacusia producida por el ruido laboral se encuadra entre las causadas por agentes físicos y se define como *sordera de tipo neurosensorial, frecuencias de 3 a 6 K-Hz, bilateral, simétrica e irreversible, producida en trabajos que exponen a ruidos continuos cuyo nivel sonoro diario equivalente (según legislación vigente) sea igual o superior a 80 decibelios A*. Entre los trabajos responsables, se menciona a los que exponen a los trabajadores a ruidos continuos cuyo nivel sonoro diario equivalente sea igual o superior a 80 dB A.

La evaluación médica de la hipoacusia profesional debe estar estandarizada dentro del sistema de seguridad so-

cial español de una forma sencilla y eficaz, para poder aplicar de una forma justa el entramado legal de compensación a los trabajadores afectados y contribuir a la prevención terciaria de la enfermedad. Trabajos realizados por autores como Sánchez Galán y Rodríguez Ortiz de Salazar³, permiten afirmar que el número real de trabajadores afectados de hipoacusia profesional es mayor que el de los que son evaluados e indemnizados por esta enfermedad laboral, habiendo una discrepancia entre ambos.

Si bien se realizan acciones preventivas en trabajos que implican niveles de ruido por encima de los 80 db, no hay que ignorar que en algunas profesiones que a priori se consideran exentas de exposición a este riesgo, los niveles de ruido han demostrado ser potencialmente dañinos⁴.

Al abordar de forma integral este tema, independientemente de los riesgos laborales asociados a hipoacusia, interesa contemplar factores extralaborales que pueden influir en la pérdida de audición conjuntamente con los laborales como: la edad, el sexo, la actividad desempeñada en la calle (laboral o no)⁵ así como determinadas patologías, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), implicadas de forma específica en hipoacusias relacionadas con altas o muy altas frecuencias, con causa en la presencia de microangiopatía y neuropatía. Esta afirmación puede extrapolarse a diabetes tipo 1 o diabéticos insulino-dependientes. Los sujetos diabéticos parecen presentar mayor predisposición a la hipoacusia inducida por ruido, probablemente relacionada con el síndrome de hiperviscosidad que se acompaña a su desorden metabólico⁶.

Es objetivo de este trabajo realizar un estudio descriptivo en trabajadores del sector servicios, no expuestos a riesgo laboral por ruido (<80 db) valorando aspectos personales, como la edad, el sexo y las cifras de glucemia como patología asociada, junto con aspectos de su trabajo, como si éste se realiza en el exterior o en el interior de los centros de trabajo y, por ello, con mayor o menor exposición al ruido medioambiental, con el objetivo de plantear estrategias preventivas precoces laborales y extralaborales.

Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo en 1.636 trabajadores españoles de empresas incluidas en el sector servicios, sin riesgo por exposición a ruido laboral (< 80 db), ni toma de ototóxicos o antecedentes familiares de sordera. El estudio se lleva a cabo durante la vigilancia periódica de la salud, con consentimiento informado de los mismos para la explotación epidemiológica de los resultados estadísticos y previo conocimiento del comité de seguridad y salud de las empresas, tal como establece la Ley de Prevención de Riesgos Laborales Española⁷.

Se establecen parámetros comparativos audiométricos en

las distintas frecuencias (bajas, medias, altas y muy altas) mediante cálculo de SAL, ELI, monoaural y binaural, diferenciando los resultados en función de bloques de edad y sexo de los participantes y características del puesto de trabajo desempeñado (en el exterior o en el interior de las instalaciones), así como estableciendo parámetros comparativos en cuanto a sus cifras de glucemia basal, para lo que se han categorizado las cifras en tres grupos: G1: (48-100), G2: (100-126) y G3: (126-399)

Para las determinaciones audiométricas, se realiza audiometría tonal liminar por vía aérea en aparato audiométrico calibrado. Se siguen las normas establecidas en las Notas Técnicas de Prevención 270, 287, 284 y 285 (8-11) y en el RD 1316/89 de 27 de octubre¹²

Para el estudio estadístico de los resultados se utiliza el modelo logístico multinomial ordinal (proportional odds model, POM)

Resultados

Descriptivo de las variables objeto del estudio:

La edad de los trabajadores está comprendida entre los 19 y 65 años, siendo la media de 46 años. De los 1.636 trabajadores incluidos en el estudio, 1.069 son mujeres y 540 hombres. En cuanto al puesto de trabajo desem-

peñado, 1.373 pacientes desarrollan su trabajo en el exterior y 263 en el interior de los centros de trabajo u oficinas. Respecto a las cifras de glucemia, la mayoría de trabajadores se encuentran en niveles por debajo de los 126 mg/dl, que es la cifra a partir de la cual se diagnostica en la actualidad la DM (Gráficas 1, 2, 3, 4).

Relación de las covariables (edad, sexo, puesto de trabajo y niveles de glucemia basal) en las variables respuesta: media de AF (altas frecuencias), de ELI (Early Loos Index- índice de pérdida precoz), de SAL (índice promedio conversacional), de Monoaural de OD y OI y binaural (en los resultados finales se contempla ya la correspondiente corrección por presbiacusia):

- En la media de AF se observa: mayor riesgo de pérdida auditiva a menor edad del trabajador, mayor riesgo de pérdida auditiva en niveles altos de glucemia basal, peor calidad auditiva en mujeres comparativamente respecto a los hombres (**tabla I**).

- En la media de ELI: mayor riesgo de pérdida auditiva a menor edad del trabajador, mayor riesgo de pérdida auditiva en trabajos en exterior, mayor riesgo de pérdida auditiva en niveles altos de glucemia basal, peor calidad auditiva en mujeres comparativamente respecto a los hombres (**tabla II**).

Tabla I: Resultados del modelo logístico multinomial ordinal (proportional odds model, POM) utilizando la media del índice AF con cinco categorías ordinales.

	Coefficientes de regresión	Error Estándar	Estadístico t	Estadístico Wald	P-valor	Odds ratio
A B	-1.2789	0.2658	-4.8115	-	-	-
B C	-0.2241	0.2620	-0.8553	-	-	-
C D	0.7407	0.2637	2.8085	-	-	-
D E	1.4777	0.2695	5.4836	-	-	-
Sexo Varón	-0.5916	0.1090	-5.4253	5.425	5.784·10 ⁻⁸	1.806
Edad	-0.0109	0.0057	-1.8948	1.894	0.058	1.010
Glucemia G2	0.1948	0.1803	1.0800	-1.080	0.280	0.823
Glucemia G3	1.0838	0.3552	3.0510	-3.051	0.002	0.338
Sexo: Glucemia G2	-0.1940	0.3003	-0.6461	0.646	0.518	1.214
Sexo: Glucemia G3	-1.6219	0.5023	-3.2285	3.228	0.001	5.062

AIC = 4861.566; DEVIANCE = 4841.566. El OR de la variable edad está calculado para un incremento de un año.

Tabla II: Resultados del modelo logístico multinomial ordinal (proportional odds model, POM) utilizando la media del índice ELI con cinco categorías ordinales.

	Coefficientes de regresión	Error Estándar	Estadístico t	Estadístico Wald	P-valor	Odds ratio
A B	-0.8249	0.3846	-2.1447	-	-	-
B C	3.6623	0.4038	9.0691	-	-	-
C D	5.9197	0.4468	13.2491	-	-	-
D E	6.7056	0.4947	13.5539	-	-	-
Sexo Varón	-0.2174	0.1651	-1.3165	1.3164	0.1880	1.2428
Edad	0.0378	0.0084	4.4518	-4.4518	8.51·10 ⁻⁶	0.9628
Puesto de trabajo Interior	0.6309	0.2387	2.6433	-2.6433	0.0082	0.5320
Glucemia G2	-3.3241	1.2730	-2.6113	2.6112	0.0090	27.7755
Glucemia G3	-0.4271	2.7750	-0.1539	0.1539	0.8776	1.5328
Sexo: Puesto de trabajo	-0.5993	0.3327	-1.8014	1.8013	0.0716	1.8209
Sexo: Glucemia G2	0.1037	0.3793	0.2735	-0.2735	0.7844	0.9014
Sexo: Glucemia G3	-1.6234	0.6057	-2.6799	2.6799	0.0073	5.0704
Edad: Glucemia G2	0.0615	0.0256	2.3985	-2.3985	0.0164	0.9403
Edad: Glucemia G3	0.0301	0.0521	0.5786	-0.5785	0.5628	0.9703

AIC = 2309.424; DEVIANCE = 2281.424. El OR de la variable edad está calculado para un incremento de un año.

• En la media de SAL: menor pérdida auditiva a mayor edad del trabajador, mayor riesgo de pérdida auditiva en trabajos en interior, mayor riesgo de pérdida auditiva en niveles altos de glucemia basal, peor calidad auditiva en mujeres comparativamente respecto a los hombres (**tabla III**).

• En resultados de Monoaural OD y OI: menor pérdida auditiva a mayor edad del trabajador y mayor riesgo de pérdida auditiva en niveles altos de glucemia basal (**tablas IV, V**).

• En resultados de Binaural: menor pérdida auditiva a mayor edad del trabajador (**tabla VI**).

Tabla III: Resultados del modelo logístico multinomial ordinal (proportional odds model, POM) utilizando el índice SAL con cinco categorías ordinales. (El índice sal contiene 7 categorías, pero en nuestro banco de datos no disponemos de información sobre los dos índices más altos).

	Coefficientes de regresión	Error Estándar	Estadístico t	Estadístico Wald	P-valor	Odds ratio
A B	-0.8249	0.3846	-2.1447	-	-	-
B C	3.6623	0.4038	9.0691	-	-	-
C D	5.9197	0.4468	13.2491	-	-	-
D E	6.7056	0.4947	13.5539	-	-	-
Sexo Varón	-0.2174	0.1651	-1.3165	1.3164	0.1880	1.2428
Edad	0.0378	0.0084	4.4518	-4.4518	8.51·10 ⁻⁶	0.9628
Puesto de trabajo Interior	0.6309	0.2387	2.6433	-2.6433	0.0082	0.5320
Glucemia G2	-3.3241	1.2730	-2.6113	2.6112	0.0090	27.7755
Glucemia G3	-0.4271	2.7750	-0.1539	0.1539	0.8776	1.5328
Sexo: Puesto de trabajo	-0.5993	0.3327	-1.8014	1.8013	0.0716	1.8209
Sexo: Glucemia G2	0.1037	0.3793	0.2735	-0.2735	0.7844	0.9014
Sexo: Glucemia G3	-1.6234	0.6057	-2.6799	2.6799	0.0073	5.0704
Edad: Glucemia G2	0.0615	0.0256	2.3985	-2.3985	0.0164	0.9403
Edad: Glucemia G3	0.0301	0.0521	0.5786	-0.5785	0.5628	0.9703

AIC = 2309.424; DEVIANCE = 2281.424. El OR de la variable edad está calculado para un incremento de un año.

Tabla IV: Resultados del modelo logístico multinomial ordinal (proportional odds model, POM) utilizando la variable MONAURAL para el oído derecho con tres categorías ordinales.

	Coefficientes de regresión	Error Estándar	Estadístico t	Estadístico Wald	P-valor	Odds ratio
N L-M	8.1047	0.9279	8.7345	-	-	-
L-M S-P	10.2175	0.9828	10.3967	-	-	-
Edad	0.1033	0.0180	5.709	-5.7087	1.138·10 ⁻⁸	0.9018

AIC = 600.6702; DEVIANCE = 594.6702. El OR de la variable edad está calculado para un incremento de un año.

Tabla V: Resultados del modelo logístico multinomial ordinal (proportional odds model, POM) utilizando la variable MONAURAL para el oído izquierdo con tres categorías ordinales.

	Coefficientes de regresión	Error Estándar	Estadístico t	Estadístico Wald	P-valor	Odds ratio
L-M	8.8608	1.1847	7.4791	-	-	-
L-M S-P	11.2206	1.2505	8.9731	-	-	-
Sexo Varón	0.43828	0.28391	1.544	-0.1543	0.1226	0.6451
Edad	0.11028	0.02315	4.764	-0.4764	1.894·10 ⁻⁶	0.8955
Puesto de trabajo Interior	-0.14951	0.4150	-0.3603	0.3602	0.7186	1.1612
Glucemia G2	-0.70603	3.374	-0.2092	0.2092	0.8342	2.0259
Glucemia G3	9.95051	3.642	2.732	-2.7321	0.0062	4.77·10 ⁻⁵
Edad: Glucemia G2	0.01793	0.06296	0.2847	-0.2847	0.7758	0.9822
Edad: Glucemia G3	-0.17207	0.07156	-2.404	2.4043	0.0162	1.1877
Puest. trab.: Glucemia G2	-14.92248	0.00000	-1.649·10 ⁸	1.648·10 ⁸	0.0000	3.02·10 ⁻⁶
Puest. trab.: Glucemia G3	-15.89450	0.00000	-3.483·10 ⁷	3.482·10 ⁷	0.0000	7.99·10 ⁻⁶

AIC = 519.4077; DEVIANCE = 497.4077. El OR de la variable edad está calculado para un incremento de un año.

Tabla VI: Resultados del modelo logístico multinomial ordinal (proportional odds model, POM) utilizando la variable BINAURAL con tres categorías ordinales.

	Coefficientes de regresión	Error Estándar	Estadístico t	Estadístico Wald	P-valor	Odds ratio
N L-M	9.4680	1.3642	6.9404	-	-	-
L-M S-P	12.3365	1.5303	8.0612	-	-	-
Edad	0.115	0.02622	4.388	-4.3876	1.145·10 ⁻⁵	0.8913

AIC = 329.5659; DEVIANCE = 323.5659. El OR de la variable edad está calculado para un incremento de un año.

Figura 1:

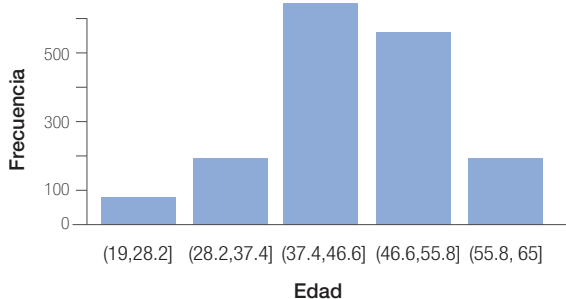


Figura 2:

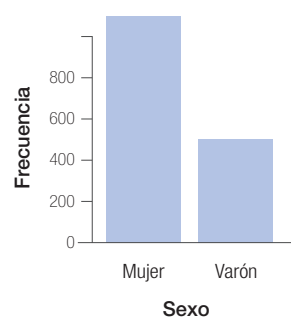


Figura 3:

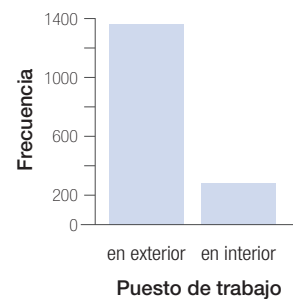
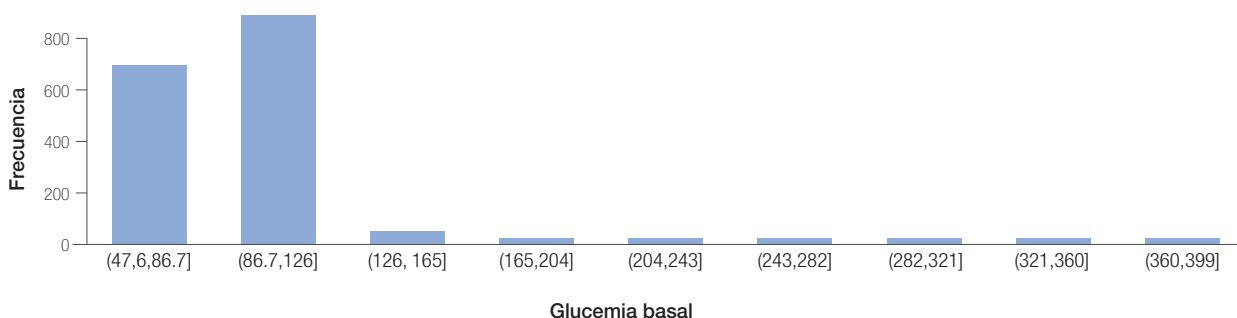


Figura 4:



Discusión

El sonido forma parte consustancial de la vida de las personas, pero el desarrollo tecnológico habido en los últimos años en los países más desarrollados, ha hecho que las personas desarrollen su actividad laboral y extralaboral en entornos cada vez más agresivos, considerando en este sentido al ruido como un importante agresor-contaminante, potencialmente generador de patología específica. Los efectos del ruido, conocidos desde hace siglos, han tenido un enfoque eminentemente preventivo con el apoyo de la Medicina del Trabajo y la Salud Laboral, con especial consideración al daño ocasionado, tanto más, cuando existe un gran número de trabajos con niveles elevados de ruido y, con ello, de trabajadores expuestos.

Esto ha hecho que, tanto en España, como en los países de nuestro entorno, hayan proliferado los estudios que relacionan determinadas actividades profesionales, con niveles elevados de ruido ambiental y sus consecuencias en los parámetros de audición de los trabajadores. Destacan así los realizados en determinados sectores, tradicionalmente asociados a ruido como el textil¹³, el trabajadores expuestos a ruido y fluidos de mecanizado o humos metálicos¹⁴, o trabajadores de la construcción¹⁵, entre otros muchos.

Independientemente del riesgo laboral por exposición a ruido, cada vez más controlado desde la implantación e integración en las empresas de las políticas preventivas nacidas al amparo de la legislación de Riesgos laborales, Reales Decretos dimanantes y protocolos específicos de vigilancia de la salud para trabajadores expuestos a ruido¹⁶⁻¹⁷; han de tenerse en consideración otros factores no ligados directamente al trabajo, como la edad o el sexo de los afectados, o sus hábitos de vida. Así, estudios consultados, como el ya comentado de Ferré Rey y cols. apoyan la existencia de mayor afectación de las mujeres frente a los hombres, y que coinciden con los obtenidos en este trabajo. Se relaciona una mayor afectación en personas que residen en las zonas céntricas de las ciudades, donde se estiman niveles de ruido superiores a los encontrados en zonas periféricas y que agudizan la ya fisiológica pérdida de audición por presbiacusia. Nuestro trabajo encuentra también diferencias significativas en relación al ruido ambiental, en trabajadores que desarrollan su actividad laboral en la calle, frente a los que ejercen su actividad en el interior de edificios u oficinas.

Otro de los parámetros valorados en este trabajo, teniendo en consideración factores personales del trabajador es la relación de las cifras de glucemia y los parámetros

audiométricos, si bien estos resultados son escasamente valorables, puesto que asumen el sesgo que supone su valoración en una población sana (trabajadores en activo) y controlada de forma regular tanto por médicos del trabajo, como por sanitarios de otras especialidades mediante derivación coordinada, protocolizada o no. A esto hemos de añadir la escasez de resultados de hemoglobina glicosilada, de los que se dispone sólo en trabajadores, cuyas cifras superan los estándares establecidos (> 126 mg/dl), lo que impide precisar más la validez en la asociación de las variables objeto de estudio y que, por ello, no han sido incluidos en este trabajo.

Sería por ello aconsejable realizar estudios complementarios al que aquí presentamos en población diabética diagnosticada y tratada, tanto de diabetes tipo 1, como tipo 2 y con mayor especificación en cuanto a cifras de hemoglobina glicosilada, tiempo de evolución de su diabetes, tipo de tratamiento prescrito y control conseguido que permita valorar con mayor precisión las relaciones entre los parámetros audiométricos y la diabetes.

Llaman la atención los resultados obtenidos en la población trabajadora joven, de menos de 30 años y que son peores de lo esperado, lo que se enmarca en la preocupación general del ámbito sanitario por el estilo de vida de adolescentes y jóvenes en los que la contaminación acústica, considerada como un problema del mundo desarrollado, no está ya tan sólo ligada al ámbito laboral y profesional y a los vehículos a motor, ni está limitado a las personas adultas, sino que afecta muy directamente a niños y adolescentes, especialmente, cuando se tiende a escuchar música a gran volumen, como ocurre actualmente. Los efectos perjudiciales son variados y pueden acabar en defectos de audición, inicialmente sutiles, con evolución gradual hasta la aparición de acúfenos, llegando a cuadros severos de hipoacusia neurosensorial inducida por el ruido. Estos problemas, una vez establecidos, pueden ser de difícil solución.

Así pues, nuestros resultados concuerdan con trabajos realizados por otros autores y refuerzan esta idea preventiva en jóvenes, donde más allá del riesgo laboral, hay que actuar en prevención mediante educación sanitaria y promoción de la salud en aspectos directamente ligados a sus hábitos de vida¹⁸⁻²⁰.

Un parámetro de especial interés en el mundo del trabajo es el tipo de trabajo realizado por las personas y la hipoacusia asociada y que ha sido estudiado tradicionalmente en relación con el concepto de exposición a niveles de riesgo considerados como dañinos, por encima de los 80db y en sectores de especial riesgo donde actualmente la legislación controla de una forma muy estricta las medidas preventivas. En este estudio, centrándonos en el espacio o lugar donde este trabajo se desarrolla, los resultados muestran relación estadística con los valores audiométricos encontrados, siendo mayor la repercusión

de la pérdida auditiva en trabajadores que desempeñan sus tareas en la calle, frente a los que lo hacen en el interior de edificios u oficinas, lo que apoya la idea de la repercusión del ruido medioambiental como factor asociado, tanto más teniendo en cuenta el escaso control preventivo que se puede realizar en estos lugares y que contrasta con los estrictos controles establecidos en ámbito laboral²¹⁻²².

Finalmente, un breve comentario respecto a la influencia de la glucemia en los resultados de las audiometrías, con peores niveles de audición, en términos generales, según ascienden las cifras de glucemia, que coinciden con los obtenidos por otros autores con mediciones de glucemia basal en diabéticos tipo 2 y afectación bilateral y simétrica²³. Si bien dichos estudios proceden de unidades de diabetes o de otorrinolaringología y se han realizado en pacientes diabéticos diagnosticados, tratados y de varios años de evolución, con afectación coclear, neurosensorial y en altas frecuencias, lo que limita la comparación con los pacientes de este estudio²⁴. La coincidencia en los resultados en cuanto a la relación hipoacusia-niveles elevados de glucemia, permite reafirmar la idea de que la hiperglucemia produce daño en el sistema auditivo y que, si bien no es prevenible ni reversible, puede lograrse retrasar su aparición con medicamentos que ayuden a mejorar la microcirculación a ese nivel y con cuidados generales de oído²⁵. En pacientes trabajadores insulino dependientes se observa también un descenso en el porcentaje de pérdida binaural, de características perceptivas, así como un incremento en la viscosidad sanguínea total estadísticamente significativos cuando se comparan con controles sanos. El estudio de García Callejo y cols. es más preciso en cuanto a controles diabéticos, si bien muestra poblaciones de estudio poco numerosas. El que aquí mostramos puede resultar de interés como estudio de base en población laboral sana y favorecer posteriores trabajos comparativos con muestras similares pero en población "enferma" y con mayor definición de cifras de glucemia y hemoglobina glicosilada.

Conclusiones

La adopción de medidas preventivas eficaces en el lugar de trabajo puede evitar la aparición y la progresión de pérdidas auditivas, impidiendo que la vida social y personal del trabajador se vea afectada. Los criterios legales existentes en España en materia preventiva, suponen la protección al trabajador frente a ambientes ruidosos con medidas como la adquisición de máquinas menos ruidosas, medidas administrativas con reducción del tiempo de exposición, llegando en últimos extremos, cuando el riesgo no es totalmente evitable, al uso de protectores auditivos. Pero en la pérdida auditiva por ruido se han de tener en cuenta también la existencia de factores personales y ambientales de riesgo con desarrollo posterior de sorderas, lo que implica el desarrollo de aspectos relati-

vos a la promoción de la salud, que implica una coordinación entre todos los que estamos de una u otra forma implicados en este tema, tanto Salud Laboral, como en Salud Pública, para informar y formar adecuadamente a los trabajadores en formas de vida saludables y riesgos por exposición. Desde el punto de vista de la Medicina del Trabajo deben llevarse a cabo controles periódicos de la audición, incidiendo en la detección precoz de las

pérdidas auditivas y en la comunicación de sospecha de enfermedad profesional, si procede. Además se debe recomendar al trabajador con niveles de audición alterados que evite la exposición a ruido extralaboral y la toma de medicamentos ototóxicos, valorando la posible exposición concomitante a agentes químicos tóxicos para el oído, todo lo cual puede contribuir a mejorar las medidas preventivas y hacerlas más eficaces.

Bibliografía

1. Borchgrevink HM. Does health promotion work in relation to noise? *Noise Health*. 2003 Jan-Mar;5(18):25-30.
2. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 302 de 19 de diciembre de 2006, páginas 44487 a 44546.
3. Sánchez Galán L, Rodríguez Ortiz de Salazar B. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 2005. MAR; 51 (198) 07-20
4. Seixas NS, Ren K, Neitzel R, Camp J, Yost M. Noise exposure among construction electricians. *Am Ind Hyg Assoc J*. 2001 Sep-Oct;62(5):615-21
5. Ferré Rey J, Morelló-Castro G, Barberá Curto JL. Factores de riesgo involucrados en la presbiacusia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 572-577
6. García Callejo FJ, García Callejo F, Velert Vila Mª M; de Paula Vernetta C, Morant Ventura A, Marco Algarra, J. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 2004 JUN; 50 (195)
7. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 269 de 10 de noviembre de 1995, páginas 32590 a 32611
8. NTP 270: Evaluación de la exposición al ruido. Determinación de niveles representativos INSHT. Descargable en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/201a300/ntp_270.pdf (consultado el 14 de febrero de 2013)
9. NTP 287: Hipoacusia laboral por exposición a ruido: Evaluación clínica y diagnóstico INSHT. Descargable en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/201a300/ntp_270.pdf (consultado el 14 de febrero de 2013)
10. NTP 285: Audiometría tonal liminar: vía ósea y enmascaramiento. INSHT. Descargable en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/201a300/ntp_270.pdf (consultado el 14 de febrero de 2013)
11. NTP 284: Audiometría tonal liminar: exploraciones previas y vía aérea. INSHT. Descargable en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/201a300/ntp_270.pdf (consultado el 14 de febrero de 2013)
12. Real Decreto 1316/1989, de 27 de octubre, sobre protección de los trabajadores frente a los riesgos derivados de la exposición al ruido durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 263 de 2 de noviembre de 1989, páginas 34428 a 34431.
13. García Rodríguez A, Garrigues Mateu JV, García García AM. Estudio del ruido ambiental y sus efectos auditivos sobre los trabajadores en industrias del sector textil. *Arch Prev Riesgos Labor* 1998;3:97-102
14. Conte Solano JC, Domínguez Gracia AI, García Felipe AI, Rubio Calvo E, Pérez Prados A. Modelo de regresión de Cox de la pérdida auditiva en trabajadores expuestos a ruido y fluidos de mecanizado o humos metálicos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Vol. 33, Nº 1 (2010)
15. Gómez Mur P, Pérez Bermúdez B, Meneses Monroy A. Pérdidas auditivas relacionadas con la exposición a ruido en trabajadores de la construcción. *Med Segur Trab* 2008; 54 (213):33-40
16. Real Decreto 843/2011, de 17 de junio, por el que se establecen los criterios básicos sobre la organización de recursos para desarrollar la actividad sanitaria de los servicios de prevención. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 158 de 4 de julio de 2011, páginas 70693 a 70703
17. Protocolo de vigilancia sanitaria de trabajadores expuestos al ruido. MSC. Descargable en: <http://www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/ruido.pdf>
18. Flea Zaragoza J. Consumo de música y sordera; otro riesgo para nuestros adolescentes. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*, 2008; 38: 69-70
19. Navarro JJ. Prevención de la sordera por el uso incorrecto de reproductores musicales. *Audiología Práctica* 2008; 2: 3-5.
20. Moreno JM, Villa I. Algunas tendencias en la ocupación del ocio en los jóvenes: ¿hacia un nuevo autismo? *Acta Pediatr Esp* 2008; 66: 271-276.
21. Aguilar Alonso A, Cid Rodríguez JM, Aguilar Mediavilla EM. Ruido ambiental y capacidad Auditiva em estudiantes universitarios. *Ver. Logop Fon Audiol* 2001;XXI (4) 166-172.
22. López Ugalde AC, Fajardo Dolci GE, Chavolla Magaña R, Mondragón González A, Robles MI. 1 hipoacusia por ruido: un problema de salud y de conciencia pública. *Rev Fac Med UNAM* Vol.43 No.2 Marzo-Abril, 2000-
23. Perera Delgado ME. Licea Puig. Afectación de la audición en personas con diabetes mellitus tipo 2. *Avances en diabetología*, 2003 JUL-SEP; 19 (3) 123-129.
24. Rodríguez Morales, Alexandra; Rodríguez Perales, Marcos Antonio; Victoria Vera, Luis. Cofeopatía diabética: incidencia de hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias en pacientes diabéticos. *AN ORL MÉX* Vol. 50 No. 3, 2005
25. Rodríguez MA, Rodríguez PMA, Victoria VL. Cofeopatía diabética: incidencia de hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias en pacientes diabéticos, *Medigrafic* 2007 pag 20-27

■ ■ | Siempre,
estaremos a su lado



Para ocuparnos de su salud en su crecimiento, en su juventud y en todas las etapas de la vida.

Esa es una realidad para cuantos han nacido con nosotros y siguen confiando a ASISA el cuidado de su salud.

Para ASISA es una satisfacción y un estímulo que queremos compartir con cuantos integran nuestro cuadro médico. Es una forma de entender la asistencia sanitaria que nos distingue y constituye una de las señas de identidad de nuestra Compañía.

- asisa **salud**
- asisa **plus**
- asisa **autónomos**
- asisa **empresas**
- asisa **dental**
- asisa **hospitalización**
- asisa **accidentes**
- asisa **previsión**

Y ahora también:

asisa
vida

asisa 
Somos médicos

asisa Baleares Pere Dezcallar i Net, 10 • 07010 Palma de Mallorca • Tels: 971 72 24 46/ 971 71 46 84 • e-mail: jvillar@asisa.es

asisa contrata 901 10 10 10 | asisa informa 902 010 010 | asisa.informacion@asisa.es · www.asisa.es

Variabilidad clínica y analítica en casos con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF-TTR): comparación entre portadores sanos y pacientes sintomáticos

Clinical and laboratory test in patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): differences between symptomatic patients and asymptomatic carriers

Manuel Raya-Cruz¹, Juan Buades-Reines¹, Cristina Gállego-Lezaun¹, Tomás Ripoll-Vera², Mercedes Usón-Martín³

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears. 2. Servicio de Cardiología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears. 3. Servicio de Neurología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears.

Correspondencia

Manuel Raya Cruz

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas

Hospital Son Llàtzer. Ctra. Manacor, Km. 4,0

07198 - Palma de Mallorca, Illes Balears

Tel.: 871 20 20 00 Fax: 871 20 20 27

E-mail: manuelraya@hotmail.com

Recibido: 1 - IX - 2015

Aceptado: 28 - IX - 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.03.33

Resumen

Introducción: La polineuropatía amiloidótica familiar asociada a transtirretina (PAF-TTR) es una enfermedad causada por el depósito del depósito de amiloide en los tejidos, cuya proteína precursora es la transtirretina. La afectación clínica y las alteraciones analíticas dependen del estadio y del momento del diagnóstico de la enfermedad.

Métodos: Estudio transversal, observacional donde se recogieron datos clínicos y analíticos de 10 pacientes sintomáticos y 10 portadores asintomáticos.

Resultados: De un total de 20 casos: 14 mujeres (70%) con una mediana de edad de 47.5 años. Todos los portadores asintomáticos se diagnosticaron por cribado familiar y el 90% de los pacientes sintomáticos tenían déficit sensitivo al diagnóstico con electromiograma (EMG) patológico ($p=0,016$). Los pacientes sintomáticos tenían mayor variabilidad de presión arterial, sistólica ($p=0,016$), diastólica ($p=0,045$) y de frecuencia cardíaca ($p<0,005$). En las alteraciones analíticas destacan un descenso de T4 libre ($p<0,005$) y la elevación de cistatina C ($p=0,046$) en los pacientes sintomáticos. En cuanto a la comparación por edades en 9 (45%) casos se realizó un diagnóstico tardío (≥ 50 años) y en 11 (55%) diagnóstico precoz (< 50 años), la edad media era de 38,55 vs 61,56 años ($p<0,005$). Los diagnosticados de forma tardía tenían proteínas totales bajas ($p=0,008$), elevación de BUN sérica ($p<0,005$) y cistatina C ($p=0,04$).

Conclusiones: Los pacientes sintomáticos fueron diagnosticados por la presencia de síntomas neurológicos y disfunción autonómica. En cuanto a la comparación entre la edad al diagnóstico, los casos con diagnóstico precoz presentaban mayor implicación familiar, menor número de órganos afectados, escasa sintomatología neurológica y manifestaciones más leves.

Palabras clave: Polineuropatía amiloidótica familiar; Transtirretina; portador asintomático; paciente sintomático; diagnóstico temprano; diagnóstico tardío

Abstract

Background: Transthyretin-associated Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-PAF) is a disease caused by the deposit of abnormal transthyretin on the tissues, mainly on the nerves. The clinical affectation and laboratory test alterations depend on the clinical stage and the moment of disease diagnosis.

Methods: A cross-sectional, observational study was performed. Medical records and laboratory test information of 20 patients: 10 symptomatic patients and 10 asymptomatic carriers.

Results: Out of a total of 20 patients: 14 women (70 %) with a median age of 47.5 years. All of asymptomatic carriers were diagnosed for family history and 90 % of the symptomatic patients had neurologic impairment demonstrated with pathological electroneurography (NC) ($p=0.016$). The symptomatic patients had higher variability of blood pressure both systolic ($p=0.016$) and diastolic ($p=0.045$) and of heart rate ($p<0.005$). Regarding laboratory test alterations this patients presented a decrease of free T4 ($p<0.005$) and an increase of cystatine C ($p=0.046$). As for the comparison by age-at-onset in 9 (45 %) cases the diagnosis was late-onset (≥ 50 years) and 11 (55 %) early-onset (< 50 years). Mean age was 38.55 vs 61.56 years ($p<0.005$). The late-onset group had a decrease of total proteins ($p=0.008$) and an increase of BUN ($p<0.005$) and cystatine C ($p=0.04$).

Conclusions: Symptomatic patients were diagnosed by the presence of neurologic symptoms and vegetative symptoms. As to the comparison of age-at-onset, the early-onset has greater family history, minor number of affected organs, low neurological involvement and mild symptoms.

Keywords: Familial amyloid polyneuropathy, TTR, Transthyretin, Asymptomatic carriers, Symptomatic patient, early-onset, late-onset diagnosis

Introducción

La polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) forma parte del grupo de amiloidosis sistémicas causadas por depósito extracelular de fibrillas de amiloide. La PAF está causada por más de 113 mutaciones amiloidogénicas que se han descrito en la actualidad, siendo la sustitución de metionina por valina en la posición 30 (Val30Met) del gen de la transtirretina (TTR) la variante más frecuente¹. Es una enfermedad rara en el mundo, pero en zonas endémicas como Portugal² o Suecia³ la prevalencia descrita ha sido de 151/100.000 habitantes y 104/100.000 habitantes respectivamente. En nuestro país se han descrito casos en Valencia, Vigo, Barcelona o Cantabria⁴⁻⁶ pero el mayor foco endémico se encuentra en Mallorca donde se ha publicado recientemente una serie de 107 casos⁷.

El rango de edad de inicio de la clínica es muy amplio incluso en zonas endémicas, la clínica suele determinarse por una primera etapa con disfunción autonómica leve (gastroparesia, estreñimiento, diarrea o hipotensión postural) y deterioro sensitivo fundamentalmente en extremidades inferiores. En la segunda etapa existe una progresión de la disfunción autonómica, pudiendo existir afectación sensitivo-motora de los miembros superiores, por lo que habitualmente se precisa de ayuda para las actividades de la vida diaria. En la tercera etapa, la disfunción es grave pudiendo observarse incluso la parálisis completa y la muerte acontece aproximadamente a los 10 – 13 años del inicio de la clínica⁸. Los estadios clínicos de la enfermedad descritos por Coutinho y cols. en 1988 (**Tabla I**) están determinados por el grado de sintomatología neurológica tanto del sistema nervioso periférico como autonómico.

Para el diagnóstico son necesarios varios factores: antecedentes familiares, evidencia de polineuropatía, detección de TTR mutado y en los casos que no procedan de foco endémico, también la identificación de depósito de amiloide en los tejidos⁹ (principalmente tejido adiposo, glándulas salivares, nervio o intestino). En lugares de foco endémico, el diagnóstico se realiza mayoritariamente mediante cribado familiar por la detección de TTR mutado a pacientes asintomáticos¹⁰, en los cuales el seguimiento periódico es determinante para la detección precoz y el inicio de tratamiento.

Clásicamente el único tratamiento disponible para la TTR-PAF ha sido el trasplante hepático, pero en la actualidad existen varios tratamientos farmacológicos cuyo objetivo principal es controlar la progresión de la enfermedad¹¹.

Nuestro objetivo ha sido realizar una comparación entre pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos, para revelar diferencias clínicas y/o analíticas y determinar los datos que podrían predecir el daño clínico de los portadores asintomáticos. Además se ha realizado un análisis comparativo según la edad al diagnóstico, diferenciando entre diagnóstico temprano (< 50 años) y diagnóstico tardío (≥50 años).

Tabla I: Clasificación PND: estadios clínicos*

Estadio 0	Sin daño clínico
Estadio I	Alteraciones sensitivas pero capacidad de caminar conservada
Estadio II	Alteración para caminar pero sin precisar ayuda
Estadio IIIA	Caminar con ayuda de un bastón
Estadio IIIB	Caminar con ayuda de dos bastones
Estadio IV	Movilización en silla de ruedas o encamado

*Adaptado de: Ando et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:31

Sujetos y métodos

Ámbito

El estudio se ha realizado en el Hospital Son Llàtzer hospital comunitario con 350 camas, que da cobertura a un área de 225.000 habitantes de la isla de Mallorca.

Diseño y criterios de inclusión

Se realizó un estudio transversal con 20 casos diagnosticados de TTR-PAF, extraídos de forma aleatoria de la base de datos de la unidad multidisciplinar para el tratamiento de la TTR-PAF.

Se consideró TTR-PAF cuando los individuos tenían mutación Val30Met positiva realizada mediante un test genético TTR/DNA para dicha mutación, que es la más prevalente en nuestro medio. El motivo del diagnóstico podía ser por cribado familiar en portadores asintomáticos o por la presencia de síntomas sugestivos de la enfermedad en los sintomáticos. Se consideraron portadores asintomáticos aquellos sin presencia de enfermedad visible en la exploración física y además en los que se hayan realizado pruebas complementarias como electromiograma (EMG), ecocardiograma transtorácico (ETT) o ECG de 12 derivaciones.

Los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos fueron recogidos en el mes de septiembre de 2014 por la unidad multidisciplinar del hospital en las visitas clínicas realizadas durante el seguimiento.

Variables recogidas

- Datos demográficos: edad actual, edad del diagnóstico, sexo y motivo de solicitud de la mutación.
- Manifestaciones clínicas en el caso de los pacientes sintomáticos: primer síntoma detectado, número de órganos afectados y gravedad de la enfermedad según la clasificación PND (12).
- Resultados de la exploración física: peso, talla, índice de masa corporal, TA en ortostatismo y posición supina, frecuencia cardíaca y temperatura.
- Resultados analíticos séricos: hemograma completo (fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento plaquetario), cifra de glucemia, HbA1c, ionograma (sodio, potasio, fosfato, calcio y cloro), parámetros de función renal (urea, creatinina, cistatina C), perfil tiroideo (TSH, T4 libre, T3 libre), urato, bicarbonato, colesterol total, proteínas totales y albúmina.
- Otras pruebas complementarias: alteraciones electrocar-

diográficas (trastorno del ritmo y/o trastorno intraventricular), ETT con la descripción del mismo y EMG con el tipo y nivel de afectación.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de toda la población mediante el cálculo de frecuencias de cada una de las variables cualitativas así como la media, desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Posteriormente se realizó un análisis comparativo entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos y otra comparación entre casos con diagnóstico precoz y tardío.

Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado (aplicando el test de Fisher en aquellos casos que fuera preciso). Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la T de Student o U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. El nivel de significación estadístico se estableció en 0,05 (en todos los contrastes de hipótesis, la hipótesis nula de la no diferencia se rechazó con un error tipo I o error alfa de menos de 0,05).

Para el almacenamiento y análisis de las variables se creó una base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

Resultados

Se revisaron 20 casos, de los cuales 10 eran portadores asintomáticos y 10 pacientes sintomáticos con evidencia de enfermedad clínica.

Eran 6 (30%) varones y 14 mujeres (70%) con una mediana de edad de 47,5 (rango intercuartílico 31-76) años. En 12 casos (75%) no se evidenciaron antecedentes patológicos, entre los observados los más frecuentes fueron: 5 (25%) individuos con síndrome ansioso-depresivo y 3 hiperlipemia (15%).

Todos los portadores asintomáticos fueron diagnosticados mediante la realización del test genético por cribado familiar debido a la afectación de al menos un familiar de primer grado. Los pacientes sintomáticos al diagnóstico, presentaban parestesias en MMII en 9 casos (90%) y 1 (10%) paciente pérdida ponderal relevante.

La media en el retraso diagnóstico en los pacientes sintomáticos desde el inicio del primer síntoma hasta el diagnóstico genético fue de 4 ± 3,78 años. Todos los pacientes sintomáticos presentaban parestesias y además en 7 (70%) casos había afectación de otro órgano: 5 (50%) con diarrea y/o estreñimiento y 2 (20%) casos con palpitaciones o hipotensión postural.

En la exploración física destacaba una media del IMC de 25,98 ± 2,89, la FC media era de 74,5 ± 10,4 lat/

min, la cifra media de TA en ortostatismo fue de 110,8 ± 16,4 / 71 ± 10,3 mmHg y en supino 104,9 ± 13,1 / 67,6 ± 11,2 mmHg con una variabilidad media entre ambas de 6,4 ± 11,1 / 3,4 ± 9,7 mmHg. En cuanto a las pruebas complementarias, 6 (30%) pacientes tenían trastorno del ritmo: 4 (20%) bloqueo AV de 1º grado, 1 (10%) ritmo de marcapasos y 1 (10%) fibrilación auricular permanente. Se realizaron 9 ETT a los pacientes sintomáticos, de los cuales 4 (44,4%) eran normales, 2 (22,2%) aumento de refrigencia miocárdica, 2 (22,2%) hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) de predominio septal y 1 (11,1%) caso con insuficiencia mitral leve, en el grupo de los individuos asintomáticos se realizaron 3 ETT, solamente uno patológico (HVI de predominio septal). Se solicitaron 16 (80%) EMG, todos los realizados en portadores asintomáticos 6 (37,5%) eran normales y de los 10 (37,5%) realizados en sintomáticos, 6 (37,5%) eran patológicos, de los cuales 3 (30%) presentaban afectación en miembros superiores e inferiores y 3 (30%) exclusivamente en miembros inferiores.

El resto y la significación estadística entre ambos grupos se describen en la **tabla II**.

Analíticamente los individuos presentaban una hemoglobina media de 13,8 ± 1,5 g/dL, en el estudio nutricional destacaban: cifra de leucocitos totales 7,11 ± 1,33 10⁹/L, albúmina 4,11 ± 0,25 g/L, proteínas totales 6,9 ± 0,3 g/L y colesterol total 193,4 ± 33,3 mg/dL. En el perfil renal se evidenció una BUN sérica de 33,48 ± 15,04 mg/dL, creatinina en sangre 0,78 ± 0,17, cistatina C 0,83 ± 0,26 mg/L, fosfato 3,18 ± 0,49 mEq/L, en el análisis de hormonas tiroideas: TSH 1,38 ± 0,64 µU/mL, T4 libre 2,51 ± 0,31 ng/dL y T3 libre 0,97 ± 0,11 pg/mL.

Las diferencias epidemiológicas, clínicas y analíticas entre el grupo de portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos están descritas en las **tablas II y III**.

Tabla II: Diferencias epidemiológicas y clínicas entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos

	Asintomático (%)	Sintomático (%)	p
Edad (años) media ± DS	41,2 ± 10,3	56,6 ± 13,3	0,01
Sexo (V/M)	2/8	4/6	NS (0,62)
Motivo de solicitud:			<0,005
- Síntomas	0	10 (100)	
- Cribado familiar	10 (100)	0	
IMC	25,84 ± 2,2	26,13 ± 3,5	NS (0,83)
Variabilidad PAS (mmHg)	0,6 ± 9,5	12,2 ± 9,8	0,016
Variabilidad PAD (mmHg)	-0,9 ± 10,2	7,7 ± 7,3	0,045
FC (lpm)	68,5 ± 10,4	80,1 ± 6,7	<0,005
Temperatura (°C)	36,7 ± 0,1	36,6 ± 0,1	NS (0,45)
Trastorno ritmo	2 (20)	4 (40)	NS (0,32)
Electromiograma			0,016
- Normal	6	4	
- Patológico	0	6	
Ecocardiograma transtorácico			NS (0,12)
- Normal	3	2	
- Patológico	2	8	

Comparación entre individuos con diagnóstico precoz y tardío

De los 20 casos revisados en 9 (45%) el diagnóstico se había realizado de una forma tardía y en 11 (55%) el diagnóstico fue precoz. El grupo de diagnóstico precoz eran 9 (81,8%) mujeres y 2 (18,2%) varones, y el grupo de diagnóstico tardío eran 5 (55,5%) mujeres y 4 (44,5%) varones. La media de edad en el grupo de diagnóstico precoz era de 38,55 años y en el grupo de diagnóstico tardío de 61,56 años ($p < 0,005$). La distribución según el estado clínico se representa en la **tabla IV**.

El diagnóstico en el grupo de < 50 años fue por cribado familiar en 7 (63,7%), 3 casos (27,2%) por síntomas neurológicos y 1 (9,1%) individuo por pérdida de peso. Del grupo con diagnóstico tardío, 6 (66,6%) tenían clínica neurológica y 3 (33,4%) se diagnosticaron por cribado familiar.

En el grupo de diagnóstico precoz 4 (36,3%) casos presentaban clínica atribuible a TTR-PAF, de los cuales todos presentaban parestesias en MMII y 1 individuo además diarrea y/o estreñimiento. En los casos con diagnóstico tardío 6 (66,7%) presentaban parestesias en MMII y 4 (44,4%) también tenían síntomas gastrointestinales. En 3 casos de cada grupo se evidenciaron trastornos del ritmo cardíaco y los EMG realizados demostraban alteraciones en 3 (37,5%) de las 8 exploraciones realizadas en cada grupo. El resto de características epidemiológicas y clínicas están representadas en la **tabla V**.

Las determinaciones analíticas en el grupo de diagnóstico precoz en comparación con el grupo de diagnóstico tardío fueron: BUN sérica $23,7 \pm 6,6$ vs $45,1 \pm 13,7$ mg/dL ($p < 0,005$), cistatina C $0,73 \pm 0,1$ vs $0,97 \pm 0,3$ mg/L ($p = 0,04$) y proteínas totales $7,16 \pm 0,3$ vs $6,72 \pm 0,3$ g/dL ($p < 0,005$). El resto de variables analíticas comparadas entre ambos grupos están descritas en la **tabla VI**.

Tabla III: Diferencias analíticas entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos

	Asintomático (\pm DS)	Sintomático (\pm DS)	p
Glucemia (mg/dL)	95,8 \pm 11,2	119,7 \pm 36,9	NS (0,06)
HbA1c (%)	5,4 \pm 0,2	5,7 \pm 0,7	NS (0,18)
BUN (mg/dL)	29 \pm 10,2	38,2 \pm 17,7	NS (0,19)
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,76 \pm 0,1	0,81 \pm 0,2	NS (0,50)
Cistatina C (mg/L)	0,72 \pm 0,1	0,96 \pm 0,3	0,046
Fosfato (mEq/L)	3,4 \pm 0,3	2,9 \pm 0,5	0,039
Proteínas totales (g/dL)	7,1 \pm 0,47	6,9 \pm 0,3	NS (0,69)
Albumina (mg/dL)	4,2 \pm 0,2	4,0 \pm 0,2	NS (0,09)
Colesterol total (mg/dL)	191,2 \pm 36,6	195,7 \pm 31,5	NS (0,77)
Leucocitos ($10^9/L$)	7,12 \pm 1,4	7,11 \pm 1,3	NS (0,21)
TSH ($\mu U/mL$)	1,56 \pm 0,5	1,20 \pm 0,7	NS (0,98)
T4 libre (ng/dL)	2,70 \pm 0,2	2,33 \pm 0,2	<0,005
T3 libre (pg/mL)	0,96 \pm 0,1	0,98 \pm 0,1	NS (0,76)
Hemoglobina (g/dL)	13,96 \pm 1,5	13,8 \pm 1,7	NS (0,86)

Tabla IV: Estadios clínicos entre pacientes mayores y menores de 50 años

	< 50 años (%) n=11	> 50 años (%) n=9
Asintomático-portador	7 (63,6)	3 (33,3)
Estadio clínico		
- I	3 (27,2)	3 (33,3)
- II	1 (9,1)	-
- III	-	1 (11,1)
- IV	-	2 (22,2)

Discusión

Se presenta un estudio transversal en el que se realiza una descripción clínica y analítica de 20 casos de individuos con TTR-PAF en diferentes fases de la enfermedad.

No hay estudios realizados en los que se comparen variables clínicas y analíticas entre portadores asintomáticos y pacientes sintomáticos, el objetivo de dicha comparación es determinar las diferencias entre ambos grupos. La importancia de conocer los parámetros de progresión de la enfermedad radica en que dada la situación de foco endémico donde está realizado el estudio, existen muchos pacientes que podrían beneficiarse de un seguimiento y/o tratamiento precoz.

El estadio clínico de la enfermedad en los casos asintomáticos es difícil de valorar clínicamente ya que los síntomas neurológicos pueden existir sin que haya afectación neurológica demostrable en las pruebas complementarias que se realizan de forma rutinaria en nuestro entorno¹³, de hecho en nuestro estudio 4 pacientes sintomáticos presentaban un EMG normal a pesar de que tenían parestesias en MMII. Aun así hemos podido evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a afectación neurológica e hipotensión postural. Los hallazgos del ETT corresponden con las alteraciones típicas de los pacientes con PAF, en el caso del portador asintomático donde se evidencia HVI de predominio septal podría tratarse de un caso de afección cardíaca sin síntomas neurológicos, pero no lo podemos confirmar ya que no se han evidenciado depósitos de amiloide en la biopsia cardíaca.

En cuanto a las determinaciones analíticas, dado que de manera clásica la manifestación clínica más frecuente a parte de la clínica neurológica, han sido la alteración del sistema cardíaco o renal, en nuestro estudio se han determinado parámetros para valorar de forma precoz el daño dichos órganos, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En estudios previos la microalbuminuria y/o el daño renal han demostrado ser un marcador predictor de daño neurológico en pacientes sintomáticos¹⁴. También es frecuente en portadores asintomáticos la pérdida de peso, la presencia de anemia, disfunción tiroidea, malnutrición y/o desnutrición en relación al daño del sistema nervioso autónomo¹⁵, en nuestra serie se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la T4 libre y

tendencia a la significación en los parámetros analíticos determinados para valorar el estado nutricional, como la albúmina y la cifra total de leucocitos.

En cuanto a la comparación de los grupos con diagnóstico precoz y tardío, recientemente se han descrito factores de anticipación generacional¹⁶ que implican una edad de aparición más temprana en las nuevas generaciones, esto hace que la identificación de portadores asintomáticos menores de 50 años tenga relevancia en la evolución clínica y permita el inicio precoz de un tratamiento, ya que fármacos como el Tafamidis® han demostrado un control en la progresión de la enfermedad¹⁷.

Si realizamos comparaciones en cuanto al fenotipo clínico, en Portugal son más frecuentes las mujeres con diagnóstico temprano tal como ocurre en nuestro estudio (81,8% vs 19,2%), sin embargo en Japón son más frecuentes los pacientes varones. También hay diferencias en cuanto a la edad media al diagnóstico ya que en la serie previa publicada en nuestra comunidad, la edad media fue de 45,7 años¹⁸ y de manera más reciente ha sido de 49,8 años⁷, pero en series el diagnóstico se realiza en pacientes más jóvenes (33,5 años), lo que podría implicar que existen otros factores genéticos o ambientales que modifiquen la enfermedad².

En estudios previos realizados en zonas endémicas como Japón¹⁹⁻²² y Portugal²³, los pacientes con diagnóstico temprano están definidos por la presencia de alta penetrancia, suelen provenir de focos endémicos y clínicamente se caracterizan por tener pérdida de sensibilidad superficial y síntomas disautonómicos graves, sin embargo los pacientes con diagnóstico tardío no tienen una historia familiar previa, no provienen de foco endémico y clínicamente están caracterizados por pérdida de sensibilidad distal progresiva, pérdida de fuerza, afecta-

Tabla VI: Diferencias analíticas entre pacientes mayores y menores de 50 años

	< 50 años (± DS) n=11	> 50 años (± DS) n=9	p
Glucemia (mg/dL)	101,7 ± 23,5	115,1 ± 35	NS (0,32)
HbA1c (%)	5,35 ± 0,2	5,8 ± 0,7	NS (0,09)
BUN (mg/dL)	23,7 ± 6,6	45,1 ± 13,7	<0,005
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,73 ± 0,1	0,85 ± 0,2	NS (0,11)
Cistatina C (mg/L)	0,73 ± 0,1	0,97 ± 0,3	0,04
Proteínas totales (g/dL)	7,16 ± 0,3	6,72 ± 0,3	0,008
Albúmina (mg/dL)	4,15 ± 0,1	4 ± 0,3	NS (0,35)
Colesterol total (mg/dL)	196 ± 37,1	190 ± 30	NS (0,71)
Leucocitos (10 ⁹ /L)	7,54 ± 1,5	6,6 ± 0,8	NS (0,11)
TSH (μU/mL)	1,31 ± 0,4	1,46 ± 0,8	NS (0,61)
T4 libre (ng/dL)	2,55 ± 0,2	2,47 ± 0,3	NS (0,58)
T3 libre (pg/mL)	0,96 ± 0,08	0,99 ± 0,1	NS (0,60)
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 1,5	13,8 ± 1,7	NS (0,98)

ción grave de miembros superiores y síntomas disautonómicos moderados. En nuestra serie los datos son similares ya que los pacientes con diagnóstico precoz en comparación con los diagnosticados de forma tardía se caracterizan por presentar implicación familiar (63,6% vs 33,4%), menor número de órganos afectados (36,3% vs 66,7%), baja sintomatología neurológica (36,4% vs 66,6%) y además de manera más leve, 3 EMG con afectación leve vs 3 con clínica moderada-grave en el grupo de diagnóstico tardío.

En los pacientes de nuestro estudio las determinaciones analíticas realizadas demuestran que los pacientes con diagnóstico tardío tienen datos de clínica renal y de malnutrición, llegando a la significación estadística en comparación con el grupo de diagnóstico precoz. No hay publicaciones en las que se hayan estudiado las diferencias analíticas entre ambos grupos aunque hay algunos estudios que han demostrado en los resultados preliminares que la disfunción del tracto urinario por infiltración del músculo detrusor de la vejiga puede aparecer como signo predictor de una neuropatía autonómica precoz, lo que determina también una disfunción a nivel renal²⁴. Esto demostraría que es necesario continuar con estudios que realicen comparaciones entre ambos grupos para determinar los posibles factores de progresión de la enfermedad.

Como limitaciones cabe destacar que el número de pacientes estudiados es bajo y que posiblemente sean necesarios estudios multicéntricos que permitan mayores tamaños muestrales, ya que dada la escasa prevalencia de la enfermedad fuera de los focos endémicos, resulta difícil el reclutamiento. Sin embargo el número de casos presentado en este trabajo es similar al de estudios previos unicéntricos. Aun así se han podido demostrar diferencias significativas en resultados clínicos y analíticos que aportan información sobre la evolución de la enfermedad.

En conclusión se trata de un estudio transversal donde se demuestra que los pacientes sintomáticos son diag-

Tabla V: Diferencias epidemiológicas y clínicas entre pacientes mayores y menores de 50 años

	< 50 años (%) n=11	> 50 años (%) n=9	p
Sexo (V/M)	2/9	4/5	NS (0,33)
Motivo de solicitud:			NS (0,37)
- Síntomas	4	6	
- Cribado familiar	7	3	
IMC	25,18 ± 2,5	26,97 ± 3,1	NS (0,17)
Variabilidad PAS (mmHg)	5,27 ± 14,6	7,78 ± 4,7	NS (0,63)
Variabilidad PAD (mmHg)	1,73 ± 11,1	5,44 ± 8,1	NS (0,41)
FC (lpm)	74,5 ± 11,2	74 ± 10	NS (0,91)
Temperatura (°C)	36,7 ± 0,1	36,6 ± 0,1	NS (0,27)
Trastorno ritmo	3 (27,2)	3 (33,3)	NS (1)
Electromiograma			NS (1)
- Normal	5	5	
- Patológico	3	3	
Ecocardiograma transtorácico			NS (0,31)
- Normal	6	5	
- Patológico	1	3	

nosticados por la presencia de síntomas neurológicos, que además presentan hipotensión postural, alteraciones analíticas del perfil renal y tiroideo. En cuanto a la comparación entre grupos de edad los pacientes con menos de 50 años presentan mayor afectación familiar, menor número de órganos afectados, escasa clínica neurológica y manifestaciones más leves. La realización de un diagnóstico precoz asociado a un seguimiento clínico periódico, tanto en portadores asintomáticos como menores de 50 años, puede contribuir a detectar de forma precoz los síntomas y permitir instaurar tratamientos que eviten la progresión de la enfermedad.

Bibliografía

- Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2003;10(3):160-84.
- Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Póvoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet*. 1995;60(6):512-21.
- Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl*. 1976;590:1-64.
- Tomero Estébanez C, Soriano Soriano C, Giménez Escrich A, Rull Segura S. Late-onset familial amyloid polyneuropathy in the Safor (Valencia) area: four case reports. *Rev Clínica Esp*. 2007;207(2):75-6.
- Gómez H, Araujo-Fernández S, Arca-Blanco A, Novoa-Lamazares L, González-Vázquez L, Sánchez-Conde P, et al. Polineuropatía amiloideótica familiar tipo 1 de Andrade: serie de 4 casos. Ferrol, Spain: In XXVIII Reunión de la Sociedad Gallega de Medicina Interna; 2011. 13-14 May.
- Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Roca J, Casasnovas C. Sequential heart and liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Med Clínica*. 2014;142(5):211-4.
- Reinés JB, Vera TR, Martín MU, Serra HA, Campins MMC, Millán JMD, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:29.
- Said G, Planté-Bordeneuve V. Familial amyloid polyneuropathy: a clinico-pathologic study. *J Neurol Sci*. 2009;284(1-2):149-54.
- Ando Y, Ueda M. Diagnosis and therapeutic approaches to transthyretin amyloidosis. *Curr Med Chem*. 2012;19(15):2312-23.
- Munar-Qués M, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer JM. Early diagnosis and management of patients with familial ATTR amyloidosis receiving livers from asymptomatic variant TTR carriers. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2011;18(3):172-3.
- Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener*. 2014;3:19.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
- Lefaucheur J-P, Ng Wing Tin S, Kerschen P, Damy T, Planté-Bordeneuve V. Neurophysiological markers of small fibre neuropathy in TTR-FAP mutation carriers. *J Neurol*. 2013;260(6):1497-503.
- Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2003;18(3):532-8.
- Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086-97.
- Lemos C, Coelho T, Alves-Ferreira M, Martins-da-Silva A, Sequeiros J, Mendonça D, et al. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTR-V30M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):326-30.
- Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2013;260(11):2802-14.
- Munar-Qués M, Saraiva MJM, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2005;12(1):54-61.
- Koike H, Misu K, Sugiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, et al. Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 13 de 2004;63(1):129-38.
- Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1771-6.
- Sobue G, Koike H, Misu K, Hattori N, Yamamoto M, Ikeda S, et al. Clinicopathologic and genetic features of early- and late-onset FAP type I (FAP ATTR Val30Met) in Japan. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2003;10 Suppl 1:32-8.
- Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):178-84.
- Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007;35(1):116-8.
- Gomes MJ, Martins Silva A, Salinas Casado J, Castro Diaz D, Figueiredo A, Singla A, et al. Is lower urinary tract dysfunction an early marker of Portuguese type familial amyloidotic polyneuropathy in women? Preliminary results. *Arch Esp Urol*. 2014;67(6):557-64.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Dr. Antoni Payeras Cifre por la colaboración en la revisión del texto y a Vanessa Benito Martorell por la ayuda en la realización de la parte logística del estudio.

ESTUDI DE CASOS

Varón africano joven con infección VIH, fiebre, disnea y pancitopenia

African male with HIV infection, fever, dyspnea and pancytopenia

**Judit Alfaro Fajardo¹, Isaac Díaz Marcos², María Isabel Fullana Barceló³,
María Peñaranda Vera³, Rafael Ramos Asensio², Manuel del Río Vizoso¹**

1. Unidad de Hospitalización a Domicilio, 2. Servicio de Anatomía Patológica, 3. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso
Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.
Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79
07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 26 – VI – 2015

Aceptado: 6 – VIII – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.03.39

Resumen

Varón africano de 39 años con infección VIH estadio C3 en tratamiento activo que acude a Urgencias por cuadro de varios días de fiebre y disnea. En la exploración destacaba hepatoesplenomegalia importante y en las pruebas complementarias existía pancitopenia, que fue en aumento, así como derrame pleural bilateral y adenopatías retroperitoneales. Se probaron distintos tratamientos empíricos sin resultado. Durante el ingreso presentó empeoramiento de su disnea, requiriendo ingreso en UCI donde presentó parada cardiorrespiratoria.

Palabras clave: VIH, Ghana, fiebre, linfoma

Abstract

A 39 years old african male, with an advanced HIV infection (C3 stage), admitted to the emergency room because of dyspnea and fever of recent onset. He had hepatosplenomegaly, progressive pancytopenia, bilateral pleural effusion and retroperitoneal adenopathies. Doctors tried several empirical treatments without response. While admitted he showed worsening of his lung function and was admitted to the ICU, suffering cardiorespiratory arrest.

Keywords: HIV, Ghana, fever, lymphoma

Caso clínico

Varón de 39 años que acude a urgencias por fiebre, expectoración purulenta y sensación disneica progresiva de 4 días a pesar de tomar antibióticos ambulatoriamente. Ghanés, residente en España desde hace 10 años. Ex-enolismo moderado de 4 años. Infección por VIH estadio C3 diagnosticado en 2009 al presentar meningitis criptocócica, lúes latente y strongiloidiasis intestinal, tratados con anfotericina B liposomal, 5-Flucitosina y posteriormente fluconazol como tratamiento de mantenimiento, penicilina G por lúes, ivermectina por parasitosis. Se diagnosticó de posible meningitis tuberculosa y se trató con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol durante 12 meses.

En el momento del diagnóstico presentaba CD4 12 cel/ul y carga viral: 52.797 copias/ml. Tres meses previos al ingreso presentaba CD4 16 cel/ul y carga viral 15.380 copias/ml. Estudio de resistencias sin mutaciones. Ad-

herente al tratamiento excepto en 2012 por residir fuera de España. Presentaba serologías previas con anticuerpos para virus hepatitis A y B, toxoplasma y citomegalovirus. No anticuerpos de virus hepatitis C, *Virus Epstein Barr* ni leishmania.

Diagnosticado de Sarcoma de Kaposi en tronco y brazos un mes antes del ingreso actual.

En tratamiento activo con tenofovir, emtricitabina, atazanavir, ritonavir, además de fluconazol y cotrimoxazol profiláctico desde hacía unos 5 meses.

En urgencias estaba hipotenso, eucárdico y febril (38.9°C); consciente y orientado, con hipofonesis basal derecha y dolor a la palpación en hipocondrio derecho y epigastrio, hepatomegalia de 5-6 traveses y esplenomegalia de 4 traveses. Resto de exploración normal.

En la analítica destacaba hemoglobina de 9.45 g/dl, plaquetas 78.300 que evolucionaron hacia 19.100, tiempo de protrombina 59%, creatinina 2.51 mg/dl que mejoró a 1.56 mg/dl durante el ingreso; albúmina 18.8 g/l, Ca 7.6 mg/dl, PCR 22,54 mg/dl. LDH 89 U/L, Na 125 mEq/l, K 4.4 mEq/l. Vitamina B12 687 pg/ml, folato 1.60 ng/ml. Coombs directo positivo 1/30. No se observaron anticuerpos antiplaquetarios.

En la gasometría aire ambiente presentaba alcalosis respiratoria con compensación renal. Radiografía de tórax sin alteraciones. Se realizaron ecografía y TC abdominales que objetivaron derrame pleural bilateral y hepatoesplenomegalia sin identificar lesiones focales evidentes, así como adenopatías retroperitoneales en ambas cadenas ilíacas e inguinales bilaterales, inespecíficas.

Durante el ingreso las poblaciones linfocitarias eran CD4 18 c/uL con carga viral de VIH indetectable. PCR de citomegalovirus de 20 copias/ml. Los hemocultivos, urocultivo, Ziehl Neelsen y cultivo de micobacterias en sangre, heces, lavado broncoalveolar y broncoaspirado, y en médula ósea fueron negativos. También lo fueron parásitos en sangre y heces, y serología para leptospira. El test de aglutinación para *Cryptococcus neoformans* en suero (látex) fue de 1/100. La PCR de virus respiratorios fue positiva para coronavirus 229E.

Se realizó fibrobroncoscopia donde se observaron secreciones mucopurulentas escasas y difusas. Fueron negativos cultivos de hongos e inmunofluorescencia para *P. jirovecii*. Debido a pancitopenia progresiva se realizó mielograma que mostró médula ósea hiper celular con presencia de las tres series con signos dishemopoyéticos. Destacaba plasmocitosis reactiva del 26%. No se observaron parásitos.

Presentó acidosis metabólica progresiva y una ecografía abdominal de control mostró persistencia de hepatoesplenomegalia sin otras alteraciones. Durante el ingreso el paciente recibió tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg, ivermectina, ganciclovir, meropenem, metronidazol y fluconazol, que se substituyó por anfotericinaB.

A los 20 días de ingreso el paciente presentó disnea de mínimos esfuerzos y necesidades de oxigenoterapia en aumento, con dolor y distensión abdominal. Analíticamente 10.000 plaquetas a pesar de iniciar tratamiento con dexametasona, transfusión plaquetaria e gammaglobulinas, y oligoanuria, acidosis láctica (lactato 68 mg/dl) e hiperpotasemia, asociados a anasarca e hipotensión, por lo que se decidió ingreso en UCI, evolucionando hacia fracaso multiorgánico, con necesidad de hemodiafiltración. Presentó parada respiratoria con bradicardia extrema y asistolia, que persistió a pesar de realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas.

Discusión

Nos centraremos en el diagnóstico diferencial de la afectación pulmonar en el paciente con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La neumonía bacteriana es la afectación pulmonar más frecuente en pacientes VIH¹. La clínica de nuestro paciente es compatible y además estaba inmunodeprimido, siendo más propenso a infecciones. La proteína C reactiva (PCR) estaba elevada. Se puede manifestar como patrón intersticial difuso en radiografías de tórax. En este caso los cultivos fueron negativos pero su sensibilidad es muy variable (menor al 55%). La fibrobroncoscopia mostró secreciones purulentas, que también irían a favor de este diagnóstico. Sin embargo no explicaría la hepatoesplenomegalia ni el dolor abdominal. Además se instauró tratamiento adecuado y no evolucionó favorablemente.

La tuberculosis en África es la causa más frecuente de muerte por causa respiratoria en el paciente VIH². Habitualmente afecta al parénquima y suele causar adenopatías extratorácicas hasta en un 22% de los casos. Puede manifestarse como hepatoesplenomegalia y, si afecta al tracto gastrointestinal, puede causar dolor abdominal. La microbiología fue negativa pero la sensibilidad es menor del 50% en pacientes inmunodeprimidos. No podemos descartarla ya que explicaría los síntomas, aunque debemos recordar que nuestro paciente ha llevado tratamiento para una meningitis tuberculosa y haría muy improbable la reactivación.

Otra micobacteria a tener en cuenta es *Micobacterium avium complex* que se asocia a inmunosupresión severa. La infección diseminada cursa con linfadenitis, hepatoesplenomegalia, e infiltración medular que podría causar plaquetopenia severa, como en este caso. Además puede causar infección pulmonar y es una de las pocas enfermedades que no estaban tratadas en nuestro paciente. Es muy difícil aislarla en medios habituales y esto hace que no podamos descartarla.³

El paradigma de afectación pulmonar en forma de patrón intersticial bilateral es *Pneumocystis jirovecii*, que afecta más frecuentemente cuando los linfocitos CD4+ (CD4) son menos de 200 células/mL. El cultivo de esputo tiene una sensibilidad muy variable y una elevada especificidad⁴. Nuestro paciente estaba realizando profilaxis con cotrimoxazol y se añadió al tratamiento sin éxito, con lo que es poco probable.

La criptococosis pulmonar es la segunda en frecuencia tras la afectación neurológica, cursando con clínica y radiología similar a la de nuestro paciente. El dolor abdominal por afectación intestinal es frecuente. El diagnóstico se establece por observación directa con tinta china o mucicarmin, aunque la prueba de elección es la antige-

nemia, con una elevada sensibilidad y especificidad (90-99%)⁵. En nuestro caso fue positivo a un título 1/100. Estuvo tratado con anfotericina B que es el tratamiento de elección, sin mejoría.

El *Citomegalovirus* puede afectar al pulmón⁶. Al diagnóstico llegaremos mediante la antigenemia, que fue tan sólo de 20 copias, no siendo compatible con infección activa. Aún así se añadió ganciclovir al tratamiento, sin mejoría.

Al ser ghanés debemos pensar en patología importada, la histoplasmosis, la coccidiomicosis y la paracoccidiomicosis. La primera de ellas en la forma aguda se asocia con curso fulminante. Sin tratamiento suele ser mortal en el 20-30% de los que la padecen en zonas endémicas. En la coccidiomicosis existe afectación pulmonar. La paracoccidiomicosis es la menos frecuente de las tres, siendo habituales las lesiones pulmonares cavitadas. El paciente recibió el tratamiento con anfotericina B, sin ser efectivo.⁷

Se ha estudiado ampliamente la relación del VIH con los procesos neoplásicos: el Sarcoma de Kaposi, enfermedad definitoria de SIDA, es una enfermedad maligna del endotelio vascular relacionada con el Virus Herpes 8 (VH8). Se asocia con recuento de CD4 menor a 200 células y se reagudiza con el uso de corticoides. La afectación pulmonar es frecuente, pero suele coexistir expresión masiva mucocutánea y el derrame pleural está presente en dos tercios de los afectados. También puede aparecer hepatomegalia por infiltración⁸. Suele aparecer en los seis primeros meses de la introducción del tratamiento antirretroviral. El patrón radiológico que tenía nuestro paciente no es el típico, ya que se suele manifestar como infiltrado nodular y en el TAC muestra un característico patrón reticulo-nodulillar. En la fibrobroncoscopia veríamos afectación mucosa del árbol traqueo-bronquial, que no se veía.

El Linfoma no Hodgkin es la segunda neoplasia definitoria de SIDA en frecuencia. Está relacionado con el VH8 y con CD4 menores de 100 células⁹. La clínica es compatible, afectación pulmonar con patrón intersticial difuso, hepatomegalia e infiltración medular, que explicaría la plaquetopenia. Además las adenopatías abdominales son muy frecuentes. El diagnóstico se conseguiría a través de la biopsia.

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte en pacientes VIH por neoplasia no definitoria de SIDA. En el caso del VIH se asocia menos con el tabaquismo y afecta a varones más jóvenes¹⁰. La manifestación más frecuente son nódulos y masas y puede haber adenopatías¹¹. No explica la clínica abdominal por lo que es poco probable.

Las enfermedades autoinmunes se han excluido siempre del diagnóstico diferencial del paciente VIH, pero se ha visto que la inmunosupresión celular se puede asociar por el aumento de proliferación de linfocitos CD8 y

linfocitos B, que estimulan la producción de anticuerpos. La única enfermedad autoinmune que podría explicar los síntomas de nuestro paciente es la sarcoidosis. Los requisitos para sufrir sarcoidosis son que exista supresión virológica y tener un número de CD4 menor de 200¹², que nuestro paciente no cumplía. Además recibió corticoides sin mejoría.

Por todo ello mi diagnóstico principal sería Linfoma no Hodgkin.

Resolución

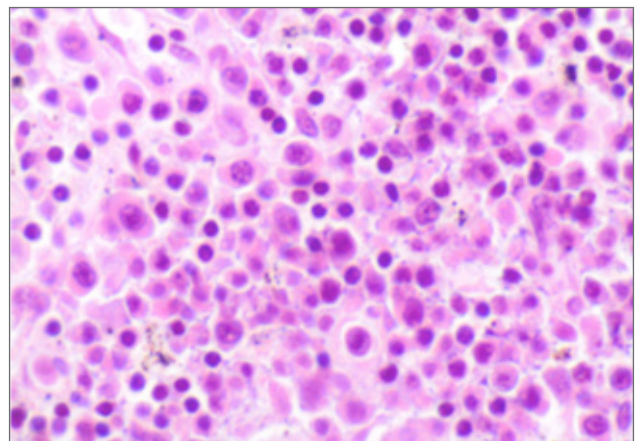
Hombre adulto de raza negra que muestra a nivel cutáneo placas eritematosas poligonales confluyentes en piel de tronco y extremidades superiores. Se aprecia edema con fovea en ambas extremidades inferiores.

A nivel de cavidades internas se observa discreto derrame pleural seroso bilateral a la apertura de cavidad torácica, ausencia de derrame pericárdico y discreta presencia de líquido ascítico a nivel abdominal. A nivel visceral destacan macroscópicamente pulmones, hígado y bazo de aspecto congestivo, así como riñones de difícil decapsulación con lesiones de aspecto petequeal en su superficie.

Histológicamente, a nivel pulmonar, renal, hepático, esplénico y ganglionar, se observa un infiltrado celular difuso compuesto por células grandes de apariencia anaplásica y plasmablástica y con uno o varios nucléolos. **(Imagen 1)**

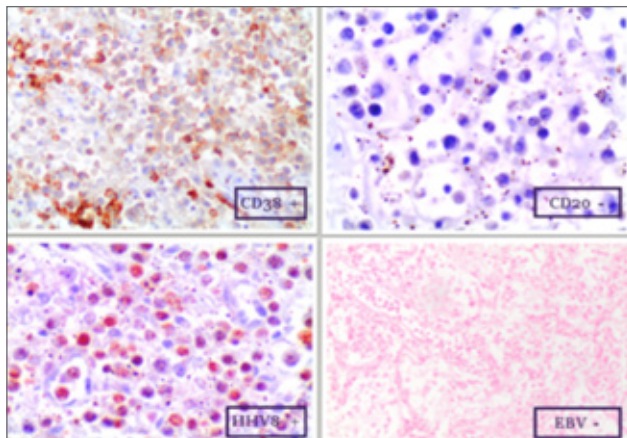
Imunohistoquímicamente esta población celular muestra positividad para los marcadores CD38, CD138 y CD79; siendo el resto de marcadores (CD30, CD20, CD3, EMA, CD10, CD5, BCL2, PAX5 y EBV) negativos; todo ellos sugestivo de una neoplasia linfoide de fenotipo B. Destaca también la positividad para VH8 **(Imagen 2)**

Imagen 1



Con la morfología celular descrita y el panel inmunohistoquímico mencionado, se realiza diagnóstico diferencial

Imagen 2



con los diferentes tipos de linfoma de célula grande B con diferenciación plasmablastica. Teniendo en cuenta que estamos ante un paciente VIH positivo y la positividad para el virus de Kaposi (VH8), se limita el diagnóstico a Linfoma de célula grande B asociado a VH8 o también llamado Linfoma primario de cavidades variante sólida o extracavitaria.¹³

El linfoma primario de cavidades (PEL) es una entidad clinicopatológica propia, asociada con el VH8, que afecta en su mayor parte a pacientes con inmunodeficiencia. Habitualmente se presenta como un derrame maligno a nivel de cavidad pleural, peritoneal y/o pericárdica sin que exista una masa tumoral.¹⁴ De forma infrecuente existen linfomas asociados a VH8 con rasgos similares al PEL pero con presencia de masas tumorales y ausencia de derrame marcado en cavidades. Estas entidades se consideran variantes extracavitarias o sólidas del PEL, siendo éste nuestro caso.

Bibliografía

1. Leopoldo N. Segal, Barbara A. Methé, Anna Nolan et al. HIV-1 and bacterial Pneumonia in the era of antiretroviral Therapy. PATS. 2011; Vol 8: 282-7.
2. Piggot D, Karakousis P. Antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment. Immunol 2011;103917
3. Soldias F, Tirapeguis F, Díaz O. Infección pulmonar por *Mycobacterium avium complex* en el huésped inmunocompetente. Rev Chil Enf Respir.2013; 29:162-7.
4. Cortés A, Juárez F, Sagrario E. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes VIH. NCT. 2011(70). Núm 3:165-71.
5. Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Mex.2005; 26 (1):18-28.
6. Pupaibool J, Limper A. Other HIV- Associated Pneumonias. Chest 2013; 34(2): 243-54.
7. Rezusta A, Gil J, Rubio M, Revillo M. Micosis importadas. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas.2006. Disponible en www.sei-mc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/Micoimpo.
8. La Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. Eur Rev Med Pharmacol 2013; 17:2354-65.
9. Epeldegui M, Vendrame E, Martínez-Maza O. HIV-associated immune dysfunction and viral infection: role in the pathogenesis of AIDS-related lymphoma. Immunol 2012; 48 (0):72-83.
10. Winstone TA, Man SF, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. Chest 2013; 143 (82):305-14.
11. D. Mani, M. Haigentz, D. Aboulaflia. Lung cáncer in HIV infection. Clin Lung Cancer 2011; 13(1):6-13.
12. EJ.Miranda,OH.Leite. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary sarcoidosis in an HIV-infected patient: an immunohistochemical study. Actual Pharm boil Ci 2011; 15 (6):601-606
13. Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 ed. World Health Organization; 2008.
14. Daniel A. Arber. Hematopathology. 2 ed. Philadelphia: Saunders; 2010. P 285-287

TARJETA EXCLUSIVE

Disfruta de las ventajas de la primera tarjeta "Etiqueta Negra".



Te presentamos la nueva tarjeta **Exclusive de Banca March**, una tarjeta diseñada especialmente para nuestros clientes más exclusivos.

Disfruta de un excepcional abanico de servicios y descuentos exclusivos: servicio de reservas, descuentos en spas, balnearios y campos de golf, plan de protección de tarjetas y de teléfono móvil, seguro de asistencia en viajes con las coberturas más amplias del mercado, seguro de accidentes de 1 millón de euros y un largo etcétera, que sitúan al más alto nivel a la tarjeta Exclusive y a su titular.

Infórmate en nuestras oficinas, en www.bancamarch.es o llamando al teléfono **901 111 000**

Más de **80 años** a tu servicio | **TRADICIÓN DE FUTURO**

 **BANCA MARCH**



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President	Macià Tomàs Salvà
Vicepresident	Fèlix Grases Freixedas
Secretari General	Antonio Cañellas Trobat
Vicesecretari	Josep F. Forteza Albertí
Tresorer	Joan Besalduch Vidal
Bibliotecari	Ferran Tolosa Cabani

Acadèmics d'honor

2003 -	Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries
2007 -	Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M.I. Sr. Miguel Munar Qués
M.I. Sra. Juana Ma Román Piñana
M.I. Sr. José Tomás Monserrat
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat
M.I. Sr. José Miró Nicolau
M.I. Sr. Bartolomé Anguera Sansó
M.I. Sr. Bartolomé Nadal Moncadas
M.I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M.I. Sr. Francesc Bujosa Homar
M.I. Sr. Ferran Tolosa Cabani
Excm. Sr. Macià Tomàs Salvà
M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Juana Ma Sureda Trujillo
M.I. Sr. Juan Buades Reinés
M.I. Sr. José L. Olea Vallejo
M.I. Sr. Pere Riutord Sbert
M.I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M.I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M.I. Sr. Antonio Cañellas Trobat
M.I. Sra. Marta Couce Matovelle
M.I. Sr. Josep F. Forteza Albertí
M.I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé
M.I. Sr. Joan March Noguera
M.I. Sr. A. Arturo López González

Protectors de la Reial Acadèmia

Banca March
Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears
ASISA

Benefactors de la Reial Acadèmia

Consell de Mallorca
Salut i Força

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Clinica Rotger
Fundación MAPFRE
Médicos Rosselló
TIRME
Quirón Palmaplanas
AMA

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabalear.org