

# MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

Effects of sex hormones disruption, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, on monoaminergic neurotransmitters systems in female and male rat's prefrontal cortex

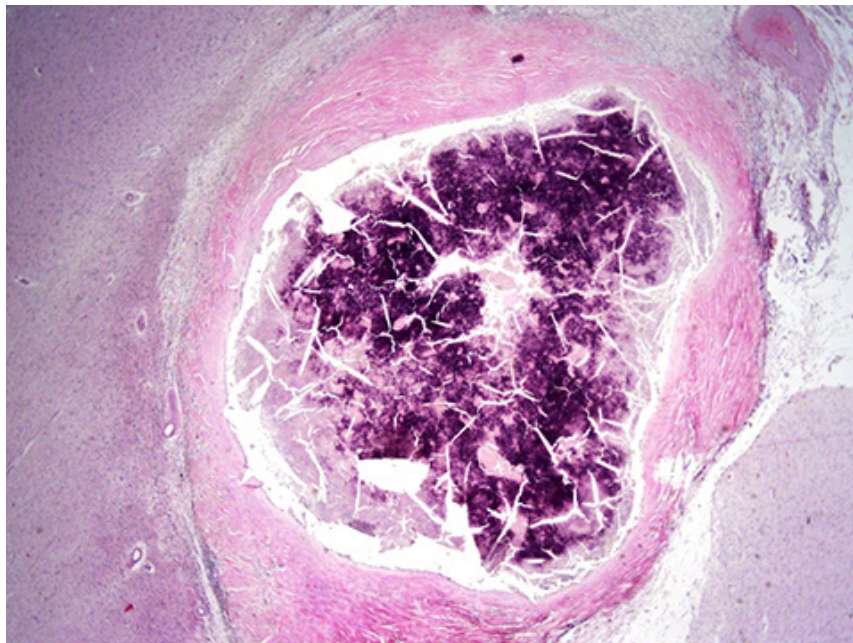
Análisis del origen y evolución de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral en la población adulta, temporada 2015-2016

Utilidad en enfermería de diferentes índices antropométricos y analíticos para valorar la existencia de síndrome metabólico con los criterios NCEP ATP III e IDF en población mediterránea española

Programa de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares. Evaluación del período 2013-2016

El Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears: els primers quinze anys

Varón africano de 49 años, SIDA, que acude a URGA por fiebre y convulsiones



**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



Índice  
Médico  
Español



DOAJ  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS



## EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



[www.ramib.org](http://www.ramib.org)

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: [info@ramib.org](mailto: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](http://www.intelagencia.es) - [intelagencia@intelagencia.es](mailto: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<sup>a</sup> Teófila Vicente Herrero, *IUNICS*

## CONSELL CIÈNTIFIC

M<sup>a</sup> 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



G CONSELLERIA  
O PRESIDÈNCIA

I  
B

Fundació  
Patronat Científic



Col·legi de Metges  
Illes Balears

[www.medicinabaleaar.org](http://www.medicinabaleaar.org)



## PREMIOS Y BECAS

### PREMIOS DE INVESTIGACIÓN 2016-17

La **Fundació Patronat Científic** convoca los Premios de Investigación **Mateu Orfila, Damià Carbó y Metge Matas** con la finalidad de **premiar la trayectoria de la investigación en Ciencias de la Salud** en nuestra comunidad.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2017/01/Premios-investigacion-2016-17-1.pdf>

### PREMIO FUNDACIÓ MUTUAL MÈDICA AL MEJOR PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

El premio tiene como finalidad **facilitar a los médicos colegiados** en las Illes Balears la **obtención del título de Doctor**. Con el patrocinio de la **Fundació Mutual Mèdica**.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2017/01/Poster-Becas-Mutual-2017.pdf>

### BECAS FUNDACIÓ BANCO SABADELL DE ROTACIÓ EXTERNA PARA MÉDICOS RESIDENTES

Facilitar a los médicos que realicen la residencia en hospitales de Balears la **formación**, al menos durante un mes, en **centros hospitalarios nacionales y extranjeros**, en el último año de la residencia o al terminar la misma.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2017/01/Poster-Rotacion-Externa-2017.pdf>

### BECAS DE INNOVACIÓN PARA MÉDICOS COLEGIADOS, EXCEPTO MIR

Tienen como objetivo facilitar a los médicos colegiados en las Illes Balears, excepto MIR, la **formación**, **durante al menos un mes**, en **centros sanitarios nacionales y extranjeros en técnicas diagnósticas o terapéuticas**.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2017/01/Poster-Beca-Innovacion-2017.pdf>

### I CERTAMEN DE CASOS CLÍNICOS PARA MÉDICOS RESIDENTES

La Fundació Patronat Científic convoca el I Certamen de Casos Clínicos de cualquier **especialidad médica o quirúrgica para médicos residentes**.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2017/01/I-Certamen-de-casos-clinicos-residentes.pdf>

### PREMIO CAMILO JOSÉ CELA DE HUMANIDADES MÉDICAS

Premio literario destinado a **honrar la especial relación que tuvo el Nobel con los médicos** a lo largo de su vida.

<http://www.comib.com/wp-content/uploads/2017/01/Diptico-Premio-Camilo-Jose-Cela-16-17.pdf>

# MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

[www.medicinabaleaar.org](http://www.medicinabaleaar.org)

## SUMARI

### EDITORIAL

- Medicamentos peligrosos** \_\_\_\_\_ 9  
Olga Delgado Sánchez

### ORIGINALS

- Efectos de la disrupción de las hormonas sexuales, tras la exposición prenatal y posnatal al Clordimeformo, sobre los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos en la corteza prefrontal de ratas macho y hembra** — 11-19

José Manuel García, Paula Moyano, María Teresa Frejo, María José Anadón, Miguel Andrés Capó, Gloria Gómez, Javier del Pino

- Análisis del origen y evolución de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral en la población adulta, temporada 2015-2016** — 20-25

Jordi Reina, Cristina Taboada, Joan Vidal, Melchor Riera, Javier Murillas, José Ignacio Ayestarán

- Utilidad en enfermería de diferentes índices antropométricos y analíticos para valorar la existencia de síndrome metabólico con los criterios NCEP ATPIII e IDF** — 26-34

María Gil Llinás, Pilar Estades Janer, Sheila García Agudo, Rosa González Casquero, Irene Campos González

- Programa de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares. Evaluación del período 2013-2016** — 35-42

Noemí Sansó, Estefanía Serratusell, Joan Llobera, Eusebi Castaño, Mercé Llagostera, Carlos Serrano, Antonia Rotger, Enric Benito

### ARTICLE ESPECIAL

- El Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears: els primers quinze anys** — 43-52

Joan Bargay-Lleonart, Lourdes de la Vega Llompart, Francesca M. Cifre-Gual, Joan B. Soriano i membres del CEI-IB

### ESTUDI DE CASOS

- Varón africano de 49 años, SIDA, que acude a URGA por fiebre y convulsiones** — 53-57

Adelaida Rey, Héctor Rodrigo, Pilar Salvà, Elena Delgado, Paula Carrillo, Manuel del Río Vizoso





# ¿Qué profesional puede tener 45 años de edad y 90 de experiencia?

La respuesta es Banca March

La experiencia de un profesional no está únicamente en su edad, sino también en la edad de la firma para la que trabaja.

Y 90 años de experiencia es lo que ofrecen los profesionales de Banca March.

90 años gestionando patrimonios y demostrando entre otras cosas, que la prudencia no está reñida con la rentabilidad.

 **BancaMarch**

# MEDICINA • BALEAR

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

[www.medicinabaleaer.org](http://www.medicinabaleaer.org)

## CONTENTS

### EDITORIAL

- Hazardous drugs** \_\_\_\_\_ 9  
Olga Delgado Sánchez

### ORIGINALS

- Effects of sex hormones disruption, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, on monoaminergic neurotransmitters systems in female and male rat's prefrontal cortex** \_\_\_\_\_ 11-19

José Manuel García, Paula Moyano, María Teresa Frejo, María José Anadón, Miguel Andrés Capó, Gloria Gómez, Javier del Pino

- Analysis of the origin and evolution of acute respiratory infections of viral etiology in the adult population, 2015-2016 season** \_\_\_\_\_ 20-25

Jordi Reina, Cristina Taboada, Joan Vidal, Melchor Riera, Javier Murillas, José Ignacio Ayestarán

- Usefulness in nursing of different anthropometric and analytical indices to assess the existence of metabolic syndrome with the NCEP ATP III and IDF criteria in Spanish Mediterranean population** \_\_\_\_\_ 26-34

María Gil Llinás, Pilar Estades Janer, Sheila García Agudo, Rosa González Casquero, Irene Campos González

- Palliative Care Program of the Balearic Islands. Evaluation of the period 2013-2016** \_\_\_\_\_ 35-42

Noemí Sansó, Estefania Serratusell, Joan Llobera, Eusebi Castaño, Mercé Llagostera, Carlos Serrano, Antonia Rotger, Enric Benito

### ARTICLE ESPECIAL

- The Research Ethics Committee of the Balearic Islands: the first fifteen years** \_\_\_\_\_ 43-52

Joan Bargay-Leonart, Lourdes de la Vega Llompart, Francesca M. Cifre-Gual, Joan B. Soriano i membres del CEI-IB

### ESTUDI DE CASOS

- 49 years old african male, AIDS, attended in the emergency department because of fever and seizures** \_\_\_\_\_ 53-57

Adelaida Rey, Héctor Rodrigo, Pilar Salvà, Elena Delgado, Paula Carrillo, Manuel del Río Vizoso

Haz algo grande por tu salud



# #Duerme 1HoraMás

En Asisa somos expertos en salud y sabemos que el sueño es vital para el buen funcionamiento de tu corazón, tu cerebro y todo tu organismo.

Los especialistas determinan que **una persona adulta necesita entre 7 y 9 horas diarias de sueño** para estar bien.

Sin embargo, se estima que el 80% de los españoles duermen menos de este tiempo,

exponiéndose a **sufrir hipertensión, taquicardia, depresión, pérdida de memoria, sobrepeso y diabetes**, entre otros problemas. Y como sabes, **en Asisa solo nos preocupa tu salud. Por eso invertimos todos nuestros recursos en cuidarte**, incluido este anuncio en el que te aconsejamos que duermas una hora más todos los días.

Empresa Colaboradora:

**200**  
**AÑOS**

Asisa Palma de Mallorca.  
C/ Pere Dezcallar i Net, 10  
**asisa.es 901 10 10 10**

*Nada más que tu salud  
Nada menos que tu salud*

**asisa** 



## EDITORIAL

# Medicamentos peligrosos

*Hazardous drugs***Olga Delgado Sánchez***Jefe de Servicio de Farmacia  
Hospital Universitari Son Espases, Palma*

El término Medicamento Peligroso fue introducido en 1990 por la American Society of Hospital Pharmacy (ASHP) y define medicamentos con riesgo carcinogénico, teratogénico o genotóxico, entre otros. El Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) de Estados Unidos publica periódicamente un listado de Medicamentos Peligrosos, que se actualizó por última vez en 2016<sup>1</sup>.

NIOSH introdujo un cambio determinante en 2014<sup>2</sup> pues, hasta entonces, el listado consistía en una lista de medicamentos citostáticos, pero en este año añade un grupo de medicamentos peligrosos no antineoplásicos, citando medicamentos de uso muy generalizado en las instituciones sanitarias, que hasta ahora se han manipulado sin ninguna precaución especial. Este nuevo listado obligó a revisar el manejo de estos medicamentos en todas las organizaciones en las que se utilizaban, que, aunque ya manipulaban en condiciones de seguridad los tratamientos antineoplásicos, tuvieron que adaptarse e incluir estos medicamentos en un circuito que fuese seguro para el personal sanitario.

En Estados Unidos, la U.S. Pharmacopeia Convention (USP) Chapter <800> se ha publicado específicamente para establecer los estándares que se deben seguir para el manejo de Medicamentos Peligrosos en el entorno sanitario<sup>3</sup> y que incluyen todo el circuito, desde el transporte a la administración, de forma que se garanti-

ce un manejo seguro con protección para los trabajadores y para el medio ambiente.

En España el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo publicó en septiembre de 2016 su Documento Técnico "Medicamentos Peligrosos: medidas para su preparación y administración"<sup>4</sup> en el que se detalla un listado positivo de medicamentos peligrosos utilizados en nuestro país, lo que ha constituido un hito, siendo el primer país que adapta la publicación de NIOSH a la situación de su propio entorno.

Por lo tanto, hay normas de manipulación muy concretas, lo que es necesario es información y formación, para incorporar las prácticas seguras en las organizaciones sanitarias, y no es suficiente con realizar procedimientos seguros, también es necesario tener un proceso de implantación, seguimiento y supervisión del cumplimiento de las normas.

Es necesario comprender que no existen riesgos nuevos, pero sí de que estamos en un nuevo escenario, que implica nuevas prácticas, nuevos estándares y nuevos equipamientos que garanticen un manejo seguro tanto para el paciente, como para el personal sanitario y para el medio ambiente, otro concepto nuevo que hasta ahora no se había tenido en cuenta, pero que sin duda afecta a la calidad de las prácticas asistenciales sanitarias.

## Bibliografía

1. NIOSH 2016. List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. 2016. [https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list\\_2016-161.pdf](https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf)
2. NIOSH 2014 NIOSH [2014] List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
3. General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. United States Pharmacopeia. USP 2016 <http://www.usp.org/usp-nf/notices/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare-settings>
4. Documento Técnico Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) del Ministerio de Empresa y Seguridad Social. Septiembre 2016. <http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.1f1a3bc79ab34c578c2e8884060961ca/?vgnextoid=37ea6cec26747510VgnVCM1000008130110aRCRD&vgnnextchannel=25d44a7f8a651110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD>



EL SEGURO DE AUTO  
DE A.M.A  
SEGUNDO MEJOR  
VALORADO DEL SECTOR

Fuente: Índice Stiga JUNIO 2016  
de Experiencia de Cliente ISCX

Hasta un

**60%\***  
bonificación

**en su seguro de Automóvil**

- ✓ NUEVOS SERVICIOS DE ITV Y GESTORÍA
- ✓ AMPLIA RED DE TALLERES PREFERENTES
- ✓ REPARACIÓN Y SUSTITUCIÓN DE LUNAS A DOMICILIO  
CON DESCUENTOS DE UN 50% POR NO SINIESTRALIDAD
- ✓ PÓLIZAS DE REMOLQUE
- ✓ LIBRE ELECCIÓN DE TALLER
- ✓ ASISTENCIA EN VIAJE 24 HORAS DESDE KILÓMETRO CERO
- ✓ PERITACIONES EN 24-48 HORAS
- ✓ RECURSOS DE MULTAS
- ✓ DECLARACIÓN DE SINIESTROS POR TELÉFONO E INTERNET



**www.amaseguros.com**  
**902 30 30 10**

**A.M.A. PALMA DE MALLORCA**

Barón de Pinopar, 10 Tel. 971 71 49 82 [pmallorca@amaseguros.com](mailto:pmallorca@amaseguros.com)

Síguenos en     

[\*] Promoción válida para presupuestos de nueva contratación, realizados hasta el 28 de febrero de 2017. No acumulable a otras ofertas. Consulte condiciones en su oficina provincial A.M.A.

# Effects of sex hormones disruption, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, on monoaminergic neurotransmitters systems in female and male rat's prefrontal cortex

*Efectos de la disrupción de las hormonas sexuales, tras la exposición prenatal y posnatal al Clordimeformo, sobre los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos en la corteza prefrontal de ratas macho y hembra*

**José Manuel García<sup>1</sup>, Paula Moyano<sup>1</sup>, María Teresa Frejo<sup>2</sup>, María José Anadón<sup>1</sup>, Miguel Andrés Capó<sup>2</sup>, Gloria Gómez<sup>1</sup>, Javier del Pino<sup>2</sup>**

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

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

## Correspondencia

Javier del Pino PhD

Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid

Departamento de Toxicología y Farmacología

Avda. Puerta de Hierro s/n · 28040, Madrid

Teléfono: 913 550 920

E-mail: jdelpino@pdi.ucm.es

Recibido: 21 – XI – 2016

Aceptado: 22 – XII – 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.11

## Abstract

**Introduction:** Chlordimeform, as well as other formamidine pesticides, has been described to induce permanent sex- and region-dependent 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 monoamine oxidase (MAO) inhibition. However, chlordimeform is a very weak MAO inhibitor, which suggest that other mechanism should be involved. In this regard, formamidines, in general, and chlordimeform, in particular, alter the serum levels of steroid hormones, which regulate the expression of enzymes that mediate the synthesis and metabolism of monoaminergic neurotransmitters systems. Therefore, an alteration of these hormones in the brain could mediate the effects observed.

**Objectives and methods:** In order to confirm that the formamidines produce permanent alterations of the monoamine neurotransmitter systems, through disruption of sex hormones in the brain, by alteration of the expression of the enzymes that synthesize and/or metabolize these neurotransmitters, we evaluated, in frontal cortex of male and female rats, the effect on the levels of testosterone and estradiol at 11 days of age, as well as the expression of MAO, COMT, BDH, TH, TRH, and AD enzymes at 60 days of age after maternal exposure to chlordimeform (5 mg/kg body weight).

**Results:** Chlordimeform induced a significant decrease in testosterone and estradiol levels in frontal cortex of rats at 11 days of age. We observed sex interaction with treatment in the content of T and E2. We determined a bigger increase in the expression of TH [35,66% (P<0,001)] and TRH [42,14% (P<0,001)] enzymes in males than in females. Chlordimeform treatment did not alter the expression of MAO, COMT, AD, BDH enzymes, but decreased the expression of the enzymes TRH TH in both males and females.

**Conclusions:** The present findings indicate that after maternal exposure to formamidines, in general, and chlordimeform, in particular, a permanent alteration of monoaminergic neurotransmitters, through alteration of the enzymes that synthesize these neurotransmitters, mediated by sex hormones disruption in frontal cortex is induced.

**Keywords:** Chlordimeform; formamidines; neurodevelopmental toxicity; TH; TRH; rats; human risk assessment

## Resumen

**Introducción:** Se ha descrito que el clordimeformo, así como otros plaguicidas formamídnicos, induce alteraciones permanentes de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos región y sexo dependiente. 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). Sin embargo, el clordimeformo es un inhibidor muy débil de la MAO lo que sugiere que otro mecanismo debería estar implicado. En este sentido, se ha descrito que las formamidinas en general y el clordimeformo en particular, alteran los niveles séricos de distintas hormonas las cuales regulan la expresión de las enzimas que sintetizan y metabolizan estos neurotransmisores. Por lo tanto, una alteración de estas hormonas a nivel cerebral podría mediar los efectos observados.

**Objetivos y métodos:** Con el objetivo de confirmar que las formamidinas produce alteraciones permanentes de los neurotransmisores monoaminérgicos, a través de la disrupción de las hormonas sexuales a nivel cerebral por alteración de la expresión de las enzimas que sintetizan y/o metabolizan estos neurotransmisores, se evaluaron los efectos, en la corteza frontal de ratas macho y hembra, sobre los niveles de testosterona y estradiol a los 11 días de edad, así como sobre la expresión de las enzimas MAO, COMT, BDH, TH, TRH, y AD 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 testosterona y estradiol en la corteza frontal de las ratas descendientes a la edad de 11 días. Se observó una interacción por sexo con el tratamiento en el contenido de T y E2. Además se observó una mayor expresión de las enzimas TH [35,66% ( $P < 0,001$ )] y TRH [42,14% ( $P < 0,001$ )] en los machos que en las hembras. El tratamiento con clordimeformo no alteró la expresión de las enzimas MAO, COMT, AD, BDH, pero disminuyó la expresión de las enzimas TH y TRH tanto en machos como en hembras.

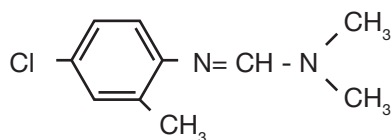
**Conclusiones:** Los presentes resultados indican que las formamidinas, en general, y el clordimeformo, en particular, inducen, tras la exposición maternal, una alteración permanente de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos en la corteza frontal, a través de la alteración de las enzimas que sintetizan estos neurotransmisores, mediada por la alteración de las hormonas sexuales.

**Palabras clave:** Clordimeformo; formamidinas; neurotoxicidad en el desarrollo; testosterona; estradiol; TH, TRH, ratas; evaluación del riesgo para el hombre

## Introduction

Formamidine pesticides have been reported to induce permanent alteration of brain development. In this regard, the formamidine compound amitraz has been described to produce the induction of permanent alterations on the development of central nervous system (CNS) such as those that affect monoamine neurotransmitter systems<sup>1</sup>. Moreover, chlordimeform [N2-(4-chloro-o-tolyl)-N1-N1-dimethylformamidine] (**Figure 1**), which is another member of formamidines family, has also been reported to induce permanent alterations of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems<sup>2,3</sup>. The mechanism by which these effects occur is not known.

**Figure 1:** Chlordimeform chemical structure (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>).



Currently, it is assumed that the monoaminergic neurotransmitters play a role during development, defined as "morphogenetic"<sup>4-7</sup>. Any change in the levels of catecholamines during development could have a profound effect on brain development, both structural and functional<sup>8</sup>. In this sense, monoamine oxidase (MAO) inhibition was among the first biochemical actions of the formamidines to be reported<sup>9-10</sup> and has been suggested as a possible mechanism of action, because neuronal MAO participates in metabolic inactivation of biogenic monoamines, which include the neurotransmitters serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), and dopamine (DA). However, chlordimeform is a very weak MAO inhibitor, which suggests other mechanisms are involved in these effects.

Alternatively, the changes in NE, DA and 5-HT and its metabolites levels observed in rats' brain after formamidines exposure could be attributed to a possible effect on sex steroid hormones that modulate the expression of enzymes such as tyrosine hydroxylase (TH), dopamine- $\beta$ -hy-

droxylase (DBH), tryptophan hydroxylase (TRH), MAO, catechol-O-methyltransferase (COMT), aldehyde dehydrogenase (AD), aldehyde reductase (AR) required for synthesis and metabolism of these neurotransmitters<sup>11-18</sup>. In this regard, chlordimeform is an endocrine disruptor that alters prolactin and adrenocorticotrophic hormones, among others<sup>19</sup>, and amitraz alters testosterone and estradiol serum hormone levels in rats<sup>20</sup>. Therefore, if chlordimeform, as well as other formamidine pesticides, alters sex hormones in the brains, this could mediate the effect observed on monoaminergic neurotransmitters systems.

According to all exposed above, we performed a study to establish if maternal exposure to formamidines during gestation and lactation induces permanent alterations on the enzymes that synthesize and metabolize 5-HT, NE and DA neurotransmitters in adult age, through sex hormones disruption. 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.

## Material 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. Eight pregnant Wistar rats were housed individually in polycarbonate cages and were assigned randomly to two experimental groups: a chlordimeform treatment group (n = 4) and a control group (n = 4).

### 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 that this dose was the higher one that did not cause weight loss or mortality, reduction of food or water intake as well as did not induce haematological modifications of other clinical histopathological signs of overt toxicity. 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 behaviour. 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 twenty-four pups, twelve males and twelve 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 PN11, for the analysis of testosterone and estradiol's brain levels and at PN 60, for the analysis of MAO A, MAO B, COMT, BDH, AD, TH and TRH gene expression, 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 frontal cortex was rapidly dissected out at 4°C<sup>21</sup>, since this brain region was previously describe to present sex differences in the effect observed on these neurotransmitters systems and to be one of the most affected<sup>2,3</sup>. 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.

#### **Estradiol and testosterone quantification**

Estradiol and testosterone content were measured in prefrontal cortex from treated animals in order to determine whether sex hormones are altered by chlordimeform exposure. Estradiol and testosterone content in the prefrontal cortex was measured using an enzyme immunoassay kit (Estradiol EIA Kit, Cayman Chemical Compa-

ny, MI, USA), according to the manufacturer's instruction. Tissues were homogenized in 300 µl of an equal mixture of ethyl acetate and 0.1 M phosphate-buffered saline. The homogenates were centrifuged at 21,000 g for 15 min at 4°C. The resulting mixture was then incubated in a MeOH/dry ice bath to solidify the aqueous phase (bottom) and the organic phase was eluted into a new tube. The ethyl acetate portion was collected and dried. The dried material was reconstituted in 120 µl EIA buffer, and 100 µl of the sample was used for EIA at duplicate. ELISA values were obtained (pg/ml) and corrected for weigh tissue (mg/ml), producing a final unit of pg/mg and presented as a percentage of the untreated control.

#### **Real-time PCR analysis**

The MAOA, MAOB, COMT, AD, TH, TRH and DBH expression was measured in frontal cortex tissue from control and chlordimeform treated animals in order to determine whether chlordimeform, through sex hormones disruption, alters permanently the expression of these enzymes. Total RNA was extracted using the Trizol Reagent method (Invitrogen, Madrid, Spain). The final RNA concentration was determined using a Nanodrop 2000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Madrid, Spain), and the quality of total RNA samples was assessed using an Experion LabChip (Bio-Rad, Madrid, Spain) gel. First-strand cDNA was synthesized with 1000 ng of cRNA by using a PCR array first strand-synthesis kit (C-02; SuperArray Bioscience, Madrid, Spain) in accordance with the manufacturer's instructions and including a genomic DNA elimination step and external RNA controls. After reverse transcription, QPCR was carried out using prevalidated primer sets (SuperArray Bioscience) for mRNAs encoding MAOA (PPR46359A), COMT (PPR06789A), AD (PPR43520B), TH (PPR45220F), TRH (PPR48244A), DBH (PPR52652A), and ACTB (PPM02945B). ACTB was used as an internal control for normalization. Reactions were run on a CFX96 using Real-Time SYBR Green PCR master mix PA-012 (SuperArray Bioscience). The thermocycler parameters were 95°C for 10 minutes, followed by 40 cycles of 95°C for 15 seconds and 72°C for 30 seconds. Relative changes in gene expression were calculated using the Ct (cycle threshold) method. The expression data are presented as actual change multiples<sup>22</sup>.

#### **Data analysis**

Statistical analysis of data was performed using a Statistics 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).

### Estradiol and testosterone quantification

Oral treatment with chlordimeform to dams during the gestation period from day 6 to day 21 and during lactation from day 1 to day 10 affected the content of T and E2 in the region of frontal cortex of rats offspring at the age of 11 days. The content of T (ng/g tissue) in the region of frontal cortex in the control group and treated group is presented in **table I**. The content of E2 (ng/g tissue) in the region of the frontal cortex of the control group and the treated group is presented in **table II**. The results expressed in **tables I** and **II** show that in 11 days old rats treated during gestation days 6-21 and during lactation days 1-10 through their mothers, a statistically significant loss of E2 and T content in the frontal cortex compared to control animals was pro-

duced. A sex interaction with treatment in the content of T and E2 was observed (**Figure 2**). In frontal cortex the loss observed of E2 content was 46.53% ( $P < 0.01$ ) and 57.39% ( $P < 0.001$ ) in males and females, respectively, and the loss in the content of T was 13.44% ( $P < 0.001$ ) and 20.70% ( $P < 0.001$ ) in males and females, respectively (**Figure 2**).

### Real-time PCR analysis

Oral treatment with chlordimeform to dams during the gestation period from day 6 to day 21 and during lactation from day 1 to day 10 affected the TH and TRH gene expression of rats offspring at the age of 60 days. In 60 days old rats treated during gestation days 6-21 and during lactation days 1 to 10 a decrease in the expression of TH and TRH enzymes in frontal cortex with respect to control animals was observed. No effect on gene expression of MAO, COMT, BDH and AD enzymes was observed (**Figure 3**). A sex difference in TH and TRH gene expression was observed, being higher the expression of TH [35,66% ( $P < 0,001$ )] and THR [42,14% ( $P < 0,001$ )] in males than females rats (**Figure 4**).

**Table I:** Tissue T (pg/ml) content determined in frontal cortex from male and female rats at 11 days of age treated with vehicle or chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

Frontal Cortex				
Animal	Control group Males	Treated group Males	Control group Females	Treated group Females
1	397,56	344,56	403,76	310,56
2	401,45	348,62	395,91	321,65
3	385,87	341,67	387,76	306,75
4	396,74	338,59	389,56	311,39
5	399,50	331,99	408,75	318,95
6	388,71	345,81	401,64	323,84
Mean ± SEM	394,97±2,54***	341,87±2,43*** (-13,44%)	397,90±3,38***	315,52±2,81*** (-20,70)

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 \*\*\* $P < 0.001$  levels compared with the control group.

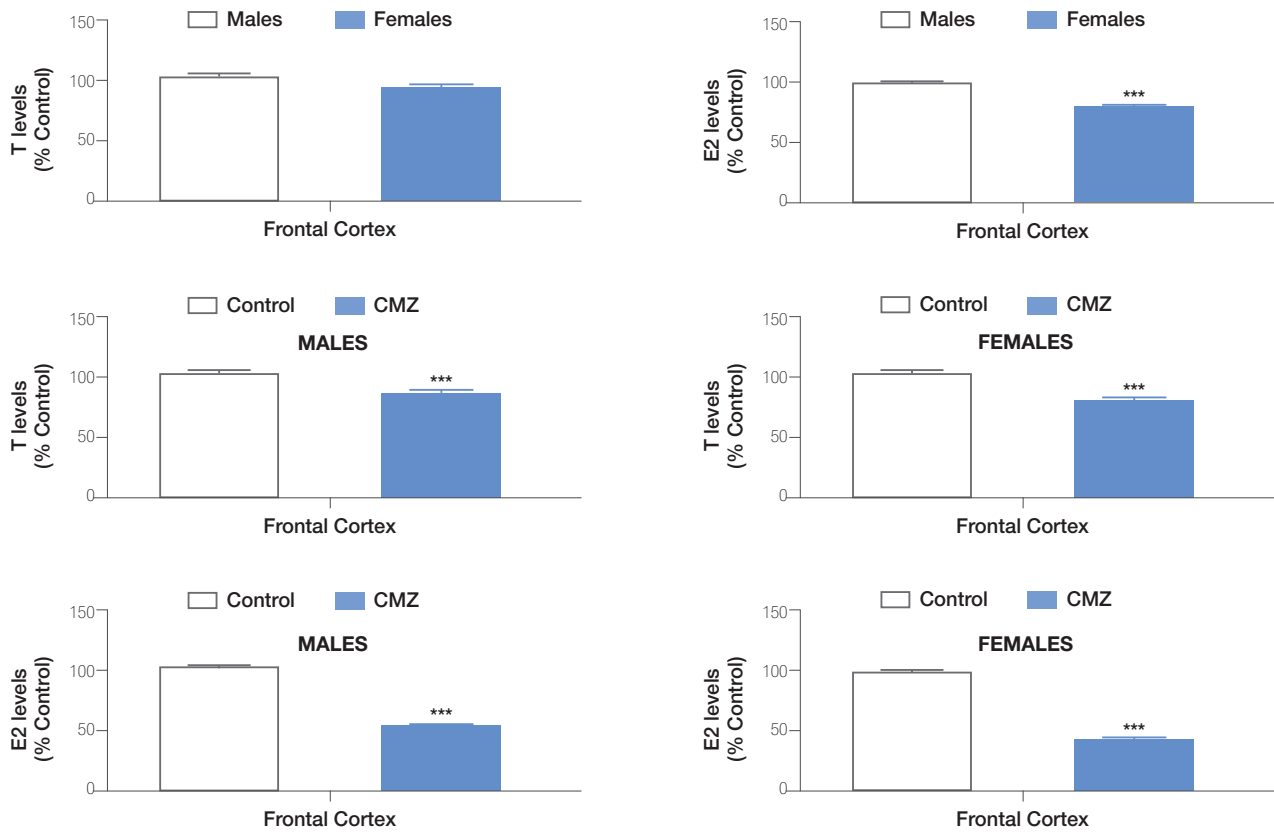
**Table II:** Tissue E2 (pg/ml) content determined in frontal cortex from male and female rats at 11 days of age treated with vehicle or chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).

Frontal Cortex				
Animal	Control group Males	Treated group Males	Control group Females	Treated group Females
1	132,56	73,98	128,65	55,44
2	133,65	69,44	125,74	51,76
3	136,59	64,32	131,78	48,87
4	129,54	75,93	129,75	60,76
5	128,65	72,59	134,87	57,53
6	131,72	67,62	126,64	56,89
Mean ± SEM	132,12±1,17***	70,65±1,76*** (-46,53%)	129,57±1,38***	55,21 ±1,74*** (-57,39%)

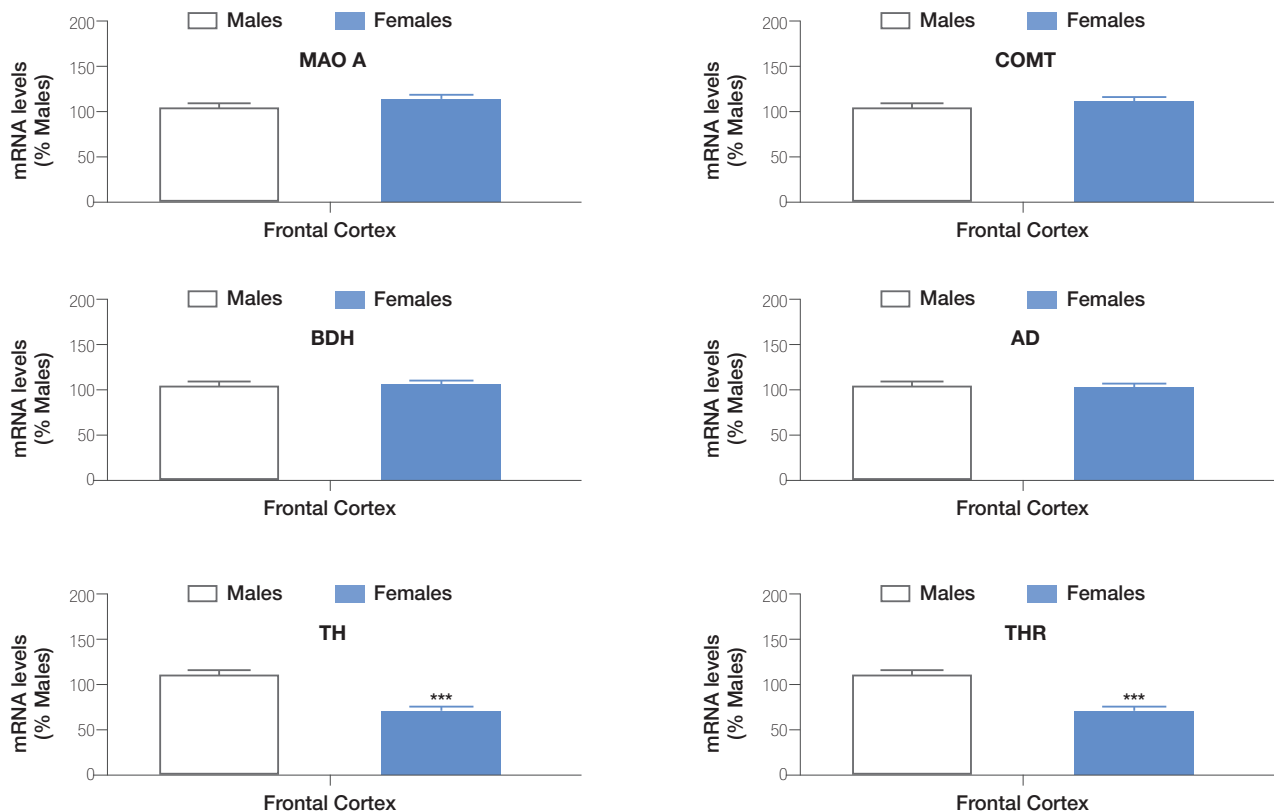
Values are mean ± S.E.M.; control animals (n= 6 males, n= 6 females); treated group (n= 6 males, n= 6 females). Statistical significance is reported for the \*\*\* $P < 0.001$  levels compared with the control group.



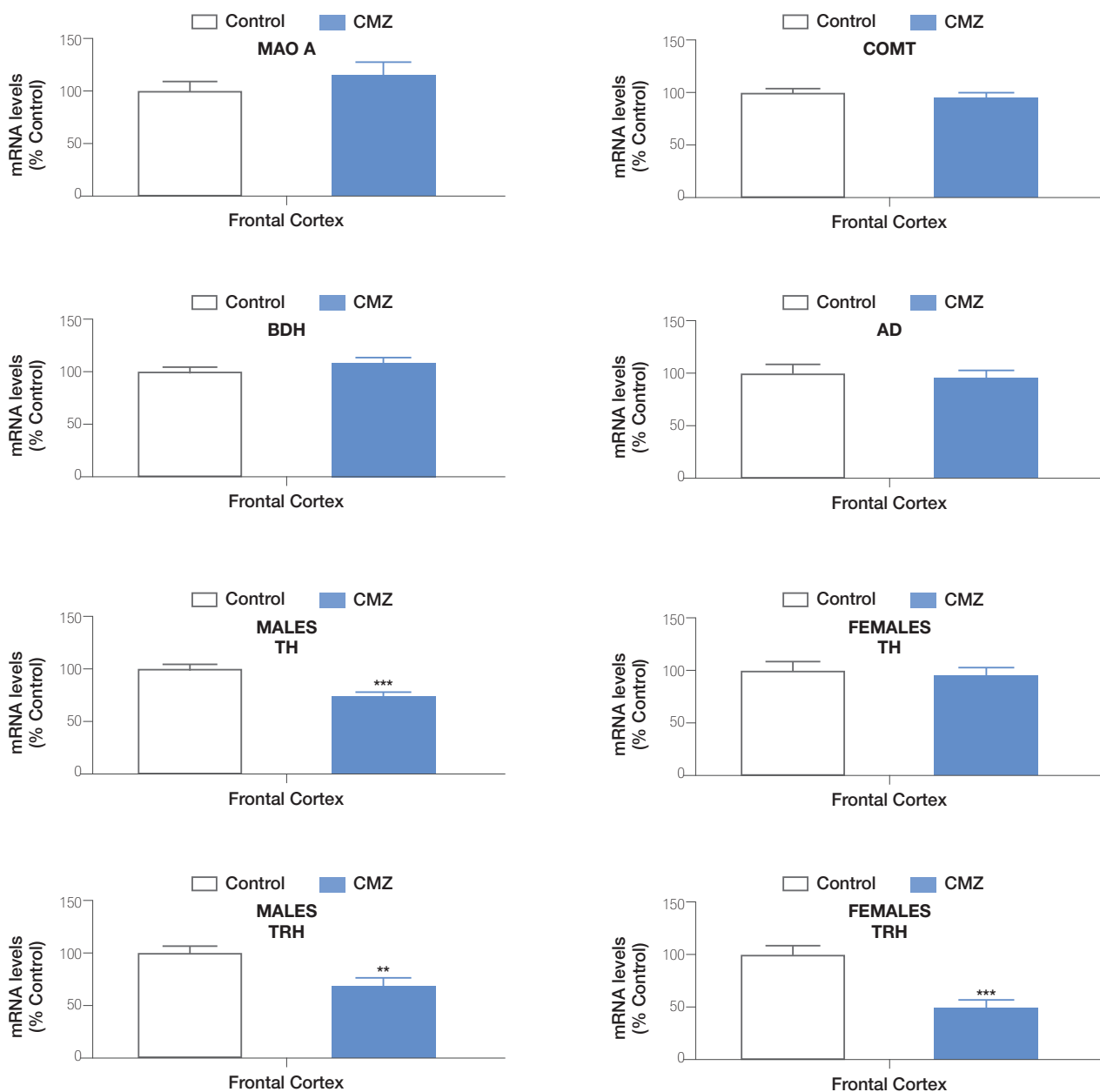
**Figure 2:** Tissue T and E2 (pg/ml) content determined in frontal cortex from male and female rats at 11 days of age treated with vehicle or chlordimeform (5 mg/kg bw orally on days 6 to 21 of pregnancy and 1 to 10 of lactation).



**Figure 3:** Sex difference results from real-time PCR targeting MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH genes after chlordimeform treatment in male and female rats. MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH gene expression was compared to male rats results. Each bar represents mean  $\pm$  SD of 6 samples. Levels were measured using QPCR. ACTB was used as an internal control. \*\*\* $p \leq 0.001$ , \*\* $p \leq 0.01$ , significantly different from males.



**Figure 4:** Results from real-time PCR targeting MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH genes after chlormimeform treatment in male and female rats. MAO, COMT, BDH, AD, TH y TRH gene expression was compared to controls. Each bar represents mean  $\pm$  SD of 6 samples. Levels were measured using QPCR. ACTB was used as an internal control. \*\*\* $p \leq 0.001$ , \*\* $p \leq 0.01$  significantly different from controls.



## Discussion

Developmental neurotoxicity involves alterations in behavior, neurohistology, neurochemistry and/or gross dysmorphology of CNS occurring in the offspring, because of chemical exposure of dams during pregnancy or lactation. Previous studies described that formamidines induce permanent alteration in developing monoamine neurotransmitter systems<sup>1-3</sup>. The mechanism by which these permanent effects on monoaminergic systems take place is unknown, but monoamine neurotransmit-

ters regulate brain development prior to assuming their roles as transmitters in the mature brain<sup>23-25</sup>, 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 5-HT, DA and NE 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 produc-

es in offspring at 30 days of age, a significant reduction of serotonergic innervation particularly in the frontal cortex<sup>26</sup>, but not in the dopaminergic and noradrenergic innervation, which suggests that besides MAO inhibition other mechanism should be implicated in the alteration observed. However, chlordimeform is a very weak MAO inhibitor<sup>27-29</sup>, but presents similar permanent regional and sexual dependent effects than amitraz, which is a potent MAO inhibitor<sup>9</sup>. These data suggest that MAO inhibition could not produce the alterations in monoaminergic neurotransmitters systems observed, confirming that other mechanisms are involved.

Otherwise, steroids play a role in the development of catecholamine systems<sup>30-33</sup>, and play a critical role in mammalian brain developmental of both genders<sup>34</sup>. 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 a decrease in T and E2 levels at PN11, which is the critical period of time when sexual differentiation takes place, in males and females rats' frontal cortex. This effect produced a permanent reduction of the TH and TRH gene expression, which catalyse the synthesis of monoaminergic neurotransmitters, at 60 days of age in males and females rats' frontal cortex. Previously, chlordimeform has been reported to disrupt different steroids hormones<sup>19</sup>, which support the effect observed. The origin of the sex hormones in the brain, could be from gonads or from endogenous synthesis, as previously described, whose contribution to the final effect depends on the region and sex steroid hormone<sup>35-38</sup>. Estradiol alters the levels of enzymes that synthesize DA, NE and 5HT, as well as those that degrade these neurotransmitters<sup>12,14,16,39-40</sup>. E2 elevated mRNA levels of TH, the first and major rate limiting enzyme in catecholamine biosynthesis<sup>40</sup> and enhanced TRH mRNA expression<sup>12</sup>. In addition, T and DHT regulated the synthesis and metabolism of monoamines<sup>17</sup>. In this sense, T and DHT increased TH protein and COMT, MAO-A and MAO-B mRNAs<sup>15</sup>. In the same way, DHT decreased neurotransmitter turnover of DOPAC/DA, MHPG/NE, and 5-HIAA/5-HT of gonadectomized animals<sup>13</sup>. These previous data support the effects observed on these enzymes after chlordimeform treatment, and so, on the monoaminergic neurotransmitters.

Furthermore, other possible mechanisms that may contribute to the permanent alterations observed on monoaminergic neurotransmitters systems could be a direct action of chlordimeform on neuronal cell replication, differentiation, axonogenesis and synaptogenesis and functional development of neurotransmitter systems, effects that could result in behavioural alterations observed in previous studies after developmental exposure to

chlordimeform<sup>41</sup>. The loss of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic projections could also play an important role in the behavioural alterations. In this regard, frontal cortex participates in the regulation of learning and memory processes<sup>42-45</sup>, 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 disorders<sup>46-49</sup>, among others, which could also be induced by formamidine exposure during development. Further studies are needed to test whether these other mechanisms described could be involved in the effects observed and to confirm that alteration of these neurotransmitter systems is the cause of some of these dysfunctions.

Given that the DA, 5-HT and NE systems alterations observed after chlordimeform exposure in the frontal cortex, striatum, and hippocampus was similar between them<sup>2,3</sup>, and was also the same as those affected by amitraz<sup>1</sup>, it could be inferred that the alteration in the expression of these enzymes, mediated through sex hormones disruption, is the mechanism by which these monoaminergic neurotransmitters are altered in these brain regions by chlordimeform and formamidines in general. Further studies are needed to confirm whether this mechanism and others, probably involved in these effects, are the same in all brain regions studied and for all formamidines.

## Conclusion

In summary, our results suggest that the mechanism by which the alterations in the development of the monoaminergic neurotransmitter systems in frontal cortex is mediated through disruption of estradiol and testosterone levels, which produced a permanent alteration of the expression of some of the enzymes that synthesize and metabolize these monoaminergic neurotransmitters. Further studies are required to check whether other hormones are also involved in these effects and to determine whether they act directly on expression of the affected enzymes or through induction of other genes that can regulate their expression. Otherwise, it should be determined whether there is a reduction in innervation in the regions affected that could also contribute to the effect observed. 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 mediated by endocrine disruption. 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 would like to thank Miguel Capo and Margarita Lobo, Professors of Toxicology from the Universidad Complutense de Madrid for their counseling during the preparation of the present work.

## References

- Del Pino J, Martínez MA, Castellano VJ, Ramos E, Martínez-larrañaga 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):145-52.
- García JM, Alias P, Frejo MT, Anadon 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): 21-6
- García JM, Frejo MT, Anadon MJ, Capo MA, Del Pino J. Permanent sexual and regional noradrenergic and dopaminergic systems impairment after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform. 2015; 30(3): 12-8.
- 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): 533-59.
- Levitt P, Harvey JA, Friedman E, Simansky K, Murphy EH. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci*. 1997; 20(6):269-74.
- 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):182-9.
- 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):401-4.
- 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):139-50.
- Aziz SA, Knowles CO. Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide chlordimeform and related compounds. *Nature*. 1973; 242:417-8.
- 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.
- De Souza Silva MA, Mattern C, Topic B, Buddenberg TE, Huston JP. Dopaminergic and serotonergic activity in neostriatum and nucleus accumbens enhanced by intranasal administration of testosterone. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009; 19 (1): 53–63.
- Donner N, Handa RJ. Estrogen receptor-beta regulates the expression of tryptophan hydroxylase 2 mRNA within serotonergic neurons of the rat dorsal raphe nuclei. *Neuroscience*. 2009; 163: 705–18.
- Handa RJ, Hejna GM, Lorens SA. Androgen inhibits neurotransmitter turnover in the medial prefrontal cortex of the rat following exposure to a novel environment. *Brain Res*. 1997; 751 (1): 131–8.
- Luine VN, Rhodes JC. Gonadal hormone regulation of MAO and other enzymes in hypothalamic areas. *Neuroendocrinology*. 1983; 36: 235–41.
- Purves-Tyson TD, Handelsman DJ, Double KL, Owens SJ, Bustamante S, Weickert CS. Testosterone regulation of sex steroid-related mRNAs and dopamine-related mRNAs in adolescent male rat substantia nigra. *BMC Neurosci*. 2012; 3: 95.
- Scardapane L, Cardinali DP. Effect of estradiol and testosterone on catecholmethyl transferase activity of rat superior cervical ganglion, pineal gland, anterior hypophysis and hypothalamus. *J Neurotrans*. 1977; 40: 81–6.
- Thiblin I, Finn A, Ross SB, Stenfors C. Increased dopaminergic and 5-hydroxytryptaminergic activities in male rat brain following long-term treatment with anabolic androgenic steroids. *Br J Pharmacol*. 1999; 126 (6): 1301–6.
- Lubbers LS, Zafian PT, Gautreaux C, Gordon M, Alves SE, Correa L, Lorrain DS, Hickey GJ, Luine V. Estrogen receptor (ER) subtype agonists alter monoamine levels in the female rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 122 (5): 310–7.
- 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; 69:257-68.
- Chou CP, Lu SY, Ueng TH. Modulation of serum concentrations and hepatic metabolism of 17 -estradiol and testosterone by amitraz in rats. *Arch Toxicol*. 2008; 82 (10): 729–37.

21. Glowinski J, Iversen LL. Regional studies of catecholamines in the rat brain-I. The disposition of [<sup>3</sup>H] norepinephrine, [<sup>3</sup>H] dopamine and [<sup>3</sup>H]DOPA in various regions of the brain. *J. Neurochem.* 1966; 13:655-69.
22. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001; 25: 402-8.
23. Whitaker-Azmitia PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharm. Rev.* 1992; 43:553-61.
24. Di Pino G, Moessner R, Lesch KP, Lauder JM, Persico AM. Roles for serotonin in neurodevelopment: more than just neural transmission. *Curr. Neuropharmacol.* 2004; 2:403-17.
25. Ansoorge 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.
26. 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):125-32.
27. Neumann R, Voss G. MAO inhibition, an unlikely mode of action for chlordimeform. *Experientia.* 1977; 33: 23-4.
28. Robinson CP, Smith PW. Lack of involvement of monoamine oxidase inhibition in the lethality of acute poisoning by chlordimeform. *J Toxicol Environ Health.* 1977; 3(3): 565-8.
29. Hollingworth RM. Chemistry, biological activity, and uses of formamidine pesticides. *Environ Health Perspect.* 1976; 14: 57-69.
30. 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.
31. Leret ML, Rua C, Garcia-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.
32. 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):738-42.
33. Pappas SS, Tieman 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.
34. 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): 223-35.
35. Hojo Y, Higo S, Ishii H, Ooishi Y, Mukai H, Murakami G, Komina-mi T, Kimoto T, Honma S, Poirier D, Kawato S. Comparison between hippocampus-synthesized and circulation-derived sex steroids in the hippocampus. *Endocrinology.* 2009; 150(11): 5106-12.
36. Robel P, Bourreau E, Corpéchet C, Dang DC, Halberg F, Clarke C, Haug M, Schlegel ML, Synguelakis M, Vourch C. Neuro-steroids: 3 beta-hydroxy-delta 5-derivatives in rat and monkey brain. *J Steroid Bioche.* 1987; 27(4-6): 649-55.
37. Zvain IH, Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology.* 1999; 140(2):880-7.
38. Zvain IH, Yen SS. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology.* 1999; 140(8): 3843-52.
39. Luine VN, Khylichevskaya RI, McEwen BS. Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Res.* 1973; 86: 293-306.
40. Serova L, Rivkin M, Nakashima A, Sabban EL. Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus. *Neuroendocrinology.* 2002; 75: 193-200.
41. Olson KL, Boush GM, Matsumura F. Behavioral effects of perinatal exposure of chlordimeform in rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1978; 20(6):760-8.
42. Cifariello A, Pompili A, Gasbarri A. 5-HT (7) receptors in the modulation of cognitive processes. *Behav Brain Res.* 2007; 195(1):171-9.
43. González-Burgos I, Feria-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res.* 2008; 172:603-23.
44. Lapid MD, Morilak DA. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience.* 2006; 137: 1039-49.
45. Dunnet SB, Meldrum A, Muir JL. Frontal-striatal disconnection disrupts cognitive performance of the frontal-type in the rat. *Neuroscience.* 2005; 135:1055-65.
46. Insel TR, Zohar J, Benkelf ATC, Murphy DL. Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990; 600:574-85.
47. Stein DJ, Hollander E, Liebowitz MR. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993; 5(1):9-17.
48. Riederer P, Sofic E, Konradi C, Kornhuber J, Beckmann H, Dietl M, Moll G, Herbenstreit G. The role of dopamine in control of neurobiological functions. In: Fluckiger E, Muller EE, Thomer MO. (Eds.), *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience. The Role of Brain Dopamine.* 1989. Springer. Berlin, pp. 1-17.
49. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav.* 2008; 94:121-35.

# Análisis del origen y evolución de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral en la población adulta, temporada 2015-2016

*Analysis of the origin and evolution of acute respiratory infections of viral etiology in the adult population, 2015-2016 season*

**Jordi Reina<sup>1</sup>, Cristina Taboada<sup>1</sup>, Joan Vidal<sup>2</sup>, Melchor Riera<sup>3</sup>,  
Javier Murillas<sup>3</sup>, José Ignacio Ayestarán<sup>4</sup>**

1. Unidad de Virología, Servicio de Microbiología. 2. Servicio de Urgencias.  
3. Sección de Enfermedades Infecciosas. 4. Unidad de Cuidados Intensivos.  
Hospital Universitario Son Espases

## Correspondencia

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología

Hospital Universitario Son Espases

Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca

E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 18 - X - 2016

Aceptado: 16 - I - 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.20

## Resumen

**Introducción:** Es importante conocer la procedencia y evolución de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en la población adulta y establecer lo antes posible el diagnóstico etiológico viral de las mismas, con el fin de determinar las áreas de sobrecarga de trabajo.

**Pacientes y método:** Se ha estudiado prospectivamente la procedencia y la evolución temporal de todos los pacientes adultos con sospecha clínica de IRA durante el período comprendido entre el 1 de Noviembre de 2015 y el 31 de Marzo de 2016. El hospital se ha dividido en tres áreas básicas: urgencias hospitalización y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La detección viral realizó con una técnica de amplificación genómica molecular tipo RT-PCR.

**Resultados:** Se han analizado 1265 muestras respiratorias; 726 (57.4%) fueron consideradas negativas y 539 (42.6%) positivas. En el mes de noviembre se procesaron 97 muestras (7.6%), en diciembre 123 (9.7%), en enero 265 (20.9%), en febrero 347 (27.4%) y en marzo 433 (34.2%). Los pacientes estudiados se distribuyeron al final del estudio de la siguiente forma: 457 (36.1%) de urgencias, 721 (56.9%) hospitalizados y 87 (6.8%) estaban en la UCI. Los virus gripales A y B representaron globalmente el 47.6% de todos los virus detectados (33.5% gripe A y 14.1% gripe B); también fueron los principales virus detectados en cada una de las áreas, 60.6% en urgencias, 36.9% en hospitalizados y 45.9% en la UCI. El rinovirus fue el segundo virus con mayor porcentaje de detección (21.5% de todos los casos). El tercer virus fue el virus respiratorio sincitial (VRS) con 69 casos (12.8%) (8.3% para el tipo A y 4.4% para el tipo B).

**Conclusiones:** Se ha observado un aumento progresivo y significativo del número de muestras respiratorias analizado desde el inicio del período invernal. La mayoría de pacientes con IRA son diagnosticados en urgencias y los principales virus implicados son los gripales y el rinovirus.

**Palabras clave:** Infecciones respiratorias agudas; adultos; virus gripales; rinovirus

## Abstract

**Introduction:** It is important to know the origin and evolution of acute respiratory infections (ARI) in the adult population and to establish as soon as possible the viral etiologic diagnosis of the same, in order to determine areas of work overload.

**Patients and method:** We prospectively studied the origin and the evolution of all adult patients with clinically suspected IRA during the period from November 1, 2015 and March 31, 2016. The hospital has been divided into three basic areas: emergency hospitalization and intensive care unit (ICU). Viral detection was performed using a technique of molecular genomic amplification type RT-PCR.

**Results:** We analyzed 1265 respiratory specimens; 726 (57.4%) were considered negative and 539 (42.6%) positive. In the month of November 97 samples (7.6%) in December 123 (9.7%) in January 265 (20.9%) in February 347 (27.4%) and in March 433 (34.2%) were processed. The patients studied were distributed at the end of the study as follows: 457 (36.1%) emergency, 721 (56.9%) hospitalized and 87 (6.8%) were in the ICU. Influenza A and B virus globally accounted for 47.6% of all viruses detected (33.5% 14.1% influenza A and influenza B); It was also the main virus detected in each of the areas, 60.6% in the emergency department, 36.9% and 45.9% hospitalized in the ICU. Rhinovirus was the second highest percentage of virus detection (21.5% of all cases). The third virus was respiratory syncytial virus (RSV) with 69 cases (12.8%) (8.3% for type A and 4.4% for type B).

**Conclusions:** We observed a progressive and significant increase in the number of respiratory samples analyzed from the beginning of winter. Most patients with ARI are diagnosed in the emergency room and the main influenza virus are involved and rhinovirus.

**Keywords:** acute respiratory infections; adults; influenza viruses; rhinovirus



## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) de etiología viral son una patología que afecta a la población general. Sin embargo debido al comportamiento estacional de algunos virus (Virus Respiratorio Sincitial y virus gripales) se producen cada año epidemias asociadas a los meses invernales<sup>1,2</sup>. Estas infecciones afectan preferentemente a la población infantil, sin embargo los adultos también presentan una elevada incidencia asociada a la circulación comunitaria de los principales virus respiratorios.

Este fenómeno epidemiológico determina un incremento muy importante en la llegada de pacientes adultos a las urgencias hospitalarias; el cuál se traduce en una necesidad de ingresos hospitalarios y generalmente un cierto colapso del sistema asistencial<sup>1,3</sup>. Algunas de estas infecciones presentan una mayor morbilidad y mortalidad y precisan del ingreso del paciente en unidades de cuidados intensivos (UCIs). Debido a la posibilidad de la aparición de infecciones nosocomiales es imprescindible realizar el diagnóstico etiológico de las IRAs con el objetivo de establecer sistemas de control y vigilancia<sup>4,5</sup>.

Por ello es muy importante conocer de forma prospectiva la procedencia (origen) y evolución a lo largo del tiempo de las IRAs en la población adulta y establecer lo antes posible el diagnóstico etiológico viral de las mismas, con el fin de determinar las áreas de sobrecarga de trabajo (demanda analítica) durante el período invernal y la rentabilidad de las muestras tomadas a estos pacientes en estas áreas sensibles.

## Pacientes y métodos

Se ha estudiado prospectivamente la procedencia y la evolución temporal de todos los pacientes adultos (>15 años) con sospecha clínica de IRA durante el período comprendido entre el 1 de Noviembre de 2015 y el 31 de Marzo de 2016.

El hospital se ha dividido en tres áreas básicas: Urgencias (pacientes que acudían a esta área fueran o no ingresados posteriormente), Hospitalización (pacientes ingresados sin muestra positiva previa) y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (ingresados en esta unidad sin muestra positiva previa).

Para su asignación a una determinada área hospitalaria sólo se ha considerado la positividad viral en la primera muestra respiratoria tomada al paciente. Por lo tanto sólo se ha considerado una sola muestra por paciente (la primera) positiva a un virus respiratorio. Es decir si el paciente fue atendido inicialmente en urgencias y la muestra fue negativa y posteriormente ingresó y si esta nueva muestra fue positiva se le consideró como de origen ingresado.

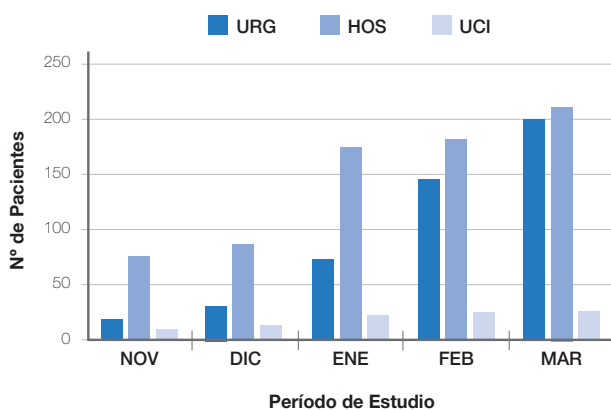
A todos los pacientes se les tomó un frotis faríngeo que fue remitido en un medio de transporte para virus. La detección viral se ha realizado mediante una técnica de amplificación genómica molecular tipo RT-PCR comercial que permite la detección simultánea y diferencia de 16 virus respiratorios diferentes (Allplex Respiratory Panel; Seegen, Corea del Sur)<sup>6</sup>.

Se ha considerado como positiva toda muestra que mostrara la presencia de algún virus respiratorio.

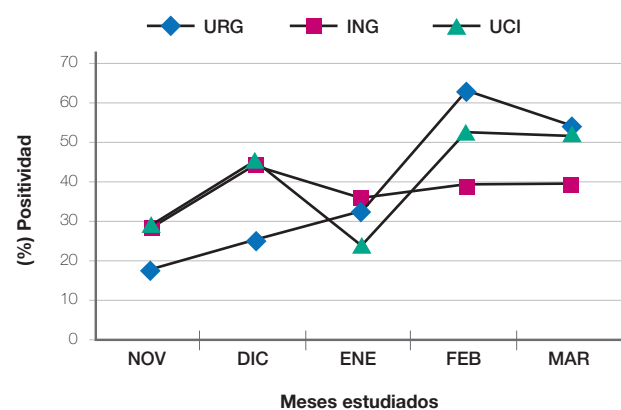
## Resultados

A lo largo del estudio se han analizado 1.265 muestras respiratorias; de ellas 726 (57.4%) fueron consideradas negativas y 539 (42.6%) positivas a virus respiratorio. En el mes de noviembre se procesaron 97 muestras (7.6%), en diciembre 123 (9.7%), en enero 265 (20.9%), en febrero 347 (27.4%) y en marzo 433 (34.2%). En la **figura 1** se expone la evolución del número de pacientes a lo largo del período de estudio en las tres áreas hospitalarias. Los pacientes estudiados se distribuyeron, al final del estudio, de la siguiente forma: 457 (36.1%)

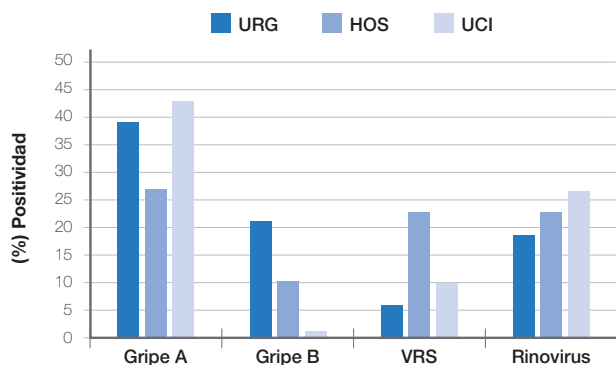
**Figura 1:** Evolución de la procedencia de los pacientes a lo largo del período de estudio.



**Figura 2:** Evolución de los porcentajes de positividad viral detectados a lo largo del período de estudio.



**Figura 3:** Porcentajes de positividad detectados en los principales virus respiratorios en cada una de las áreas analizadas.

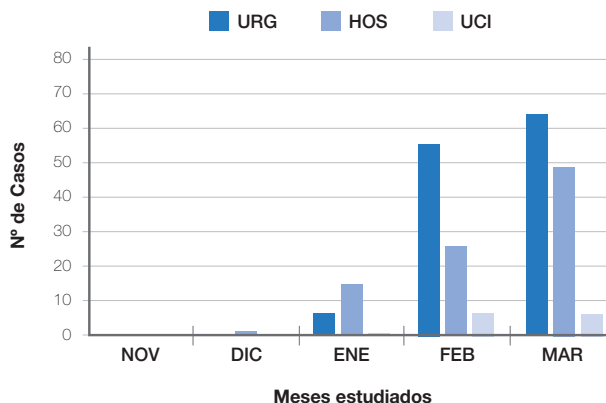


fueron atendidos de urgencias, 721 (56.9%) estaban hospitalizados y 87 (6.8%) estaban en la UCI.

De los 539 pacientes con diagnóstico definitivo de IRA de etiología viral, 229 (42.4%) eran de urgencias, 273 (50.6%) estaban hospitalizados y 37 (6.8%) estaban en la UCI. En la **figura 2** se exponen los porcentajes de positividad viral detectados en los pacientes atendidos en las tres áreas hospitalarias a lo largo de los 5 meses del estudio. El pico máximo de positividad global se alcanzó en el mes de febrero con el 49.6% de todos los pacientes estudiados.

Desde el punto de vista etiológico se han podido detectar en los pacientes los 16 virus respiratorios distintos que permite la tecnología, aunque con porcentajes muy variables. En la **tabla I** se exponen todos los virus detectados en función de la procedencia original de los pacientes. El 50.7% de todos los pacientes con infección viral estaban hospitalizados en el momento del diagnóstico, el 42.5% en urgencias y el 6.8% en la UCI. En los pacientes hospitalizados se detectó el 100% de todos

**Figura 4:** Procedencia de los casos de gripe en cada área estudiada en función del mes analizado.



los virus estudiados; el porcentaje fue del 68.7% en urgencias y del 50% en la UCI.

En la **tabla II** se presentan los diferentes virus detectados agrupados por géneros y áreas. Los virus gripales A y B representaron globalmente el 47.6% de todos los virus detectados (33.5% gripe A y 14.1% gripe B); también fueron los principales virus detectados en cada una de las áreas, 60.6% en urgencias, 36.9% en hospitalizados y 45.9% en la UCI. En esta temporada circuló de forma mayoritaria el virus gripal A (H1N1)pdm09 entre la población. El rinovirus fue el segundo virus con mayor porcentaje de detección, alcanzando el 21.5% de todos los casos; oscilando entre el 18.7% de urgencias y el 27% de la UCI. El tercer virus en importancia fue el virus respiratorio sincitial (VRS) con 69 casos (12.8%) (8.3% para el tipo A y 4.4% para el tipo B). Destacan los 49 casos de infección por VRS (17.9%) detectados en pacientes hospitalizados.

Globalmente el 60.6% de todas las infecciones respiratorias detectadas en los pacientes que acudieron a urgen

**Tabla I:** Virus detectados en los pacientes según el área de procedencia.

	Urgencias	Hospital	UCI	Total
Gripe A	91	74	16	181
Rinovirus	43	63	10	116
Gripe B	48	27	1	76
VRS-B**	13	27	5	45
Coronavirus OC43	16	20	2	38
VRS-A**	2	22	0	24
Metapneumovirus	7	9	1	17
Adenovirus	2	6	0	8
Parainfluenza 4	3	4	1	8
Coronavirus 229E	0	6	0	6
Parainfluenza 3	3	3	0	6
Coronavirus NL63	0	5	1	6
Parainfluenza 1	0	3	0	3
Enterovirus	1	2	0	3
Parainfluenza 2	0	1	0	1
Bocavirus	0	1	0	1
<b>Total</b>	<b>229 (42.5)*</b>	<b>273 (50.7)</b>	<b>37 (6.8)</b>	<b>539</b>

\*Porcentaje sobre el total de pacientes  
 \*\*VRS-B: virus respiratorio sincitial tipo B  
 \*\*\*VRS-A: virus respiratorio sincitial tipo A

**Tabla II:** Virus detectados en los pacientes según el área de procedencia.

	Urgencias	Hospital	UCI	Total
Gripe A	91 (39.7)*	74 (27.1)	16 (43.2)	181
Rinovirus	43 (18.7)	63 (23.0)	10 (27.0)	116
Gripe B	48 (20.9)	27 (9.8)	1	76
Coronavirus	16 (6.9)	31 (11.3)	3	50
VRS-B**	13 (5.6)	27 (9.8)	5	45
VRS-A***	2	22 (8.0)	0	24
Parainfluenza	6	11	1	18
Metapneumovirus	7	9	1	17
Adenovirus	2	6	0	8
Enterovirus	1	2	0	3
Bocavirus	0	1	0	1
<b>Total</b>	<b>229 (42.5)</b>	<b>273 (50.7)</b>	<b>37 (6.8)</b>	<b>539</b>

\*Porcentaje respecto al total de positivos del área considerada  
 \*\*VRS-B: virus respiratorio sincitial tipo B  
 \*\*\*VRS-A: virus respiratorio sincitial tipo A

**Tabla III:**  
Porcentajes de positividad frente a la gripe en diferentes servicios hospitalarios.

	Enero	Febrero	Marzo
MIR	47.1	31.1	74.1
NML	35.2	31.1	56.5
NEF	5.8	3.4	66.6
TRA	0	10.3	8.2
NEU	0	3.4	4.1
HEM	0	0	20.1
GIN	0	3.4	0

MIR: medicina interna-infecciosas; NML: neumología; NEF: nefrología; TRA: traumatología; NEU: neurología; HEM: hematología; GIN: ginecología.

cias estaban causadas por los virus gripales, el 59.9% de los hospitalizados por virus gripales (36.9%) y rinovirus (23%) y el 72.9% de los ingresados en la UCI por los virus gripales (45.9%) y Rinovirus (27%) (**Figura 3**).

Los casos de gripe presentaron una distribución variable en función de la localización hospitalaria (**Figura 4**). Así en enero el 30.7% de los casos procedían de urgencias, el 65.3% estaban hospitalizados y el 3.8% estaban en la UCI. En febrero las localizaciones fueron del 62.2%, 29.6% y 8.2%; y en marzo del 53.1%, 40.9% y 6% respectivamente. Los pacientes hospitalizados con gripe se distribuyeron en un número reducido de servicios, en el mes de enero el 47.1% de los pacientes ingresados en medicina interna-infecciosas presentaban gripe, porcentaje que alcanzó el 74.1% en marzo (**Tabla III**). Del mismo modo en neumología los porcentajes oscilaron entre el 35.2% y el 56.5%. Sólo se detectaron tres casos de gripe en embarazadas ingresadas.

## Discusión

Las IRAs de etiología viral son una patología de elevada incidencia durante los meses invernales. Algunos virus sólo se presentan en esta época en forma de epidemias anuales, como es el caso de la gripe. Por otro lado, otros virus se pueden detectar a lo largo de todo el año pero presentan picos de mayor incidencia en estos meses (adenovirus, rinovirus)<sup>1-4</sup>.

En general la sintomatología respiratoria de estos procesos es muy similar y difícilmente distinguible entre los diferentes virus. La gripe, por su expresión epidémica, quizás pueda presentar características clínicas diferenciales que permitan adelantar su diagnóstico<sup>7-9</sup>. A pesar de ello el diagnóstico definitivo de estos procesos patológicos debe basarse en las pruebas de laboratorio<sup>6,7,9</sup>.

Debido al carácter epidémico de estas infecciones, en especial de la gripe, debería intentar conocerse el patrón epidemiológico de la misma en una determinada área geográfica para poder implementar los diferentes recursos sanitarios para hacerles frente. La llegada masiva de pacientes con IRA, o cuadros gripales, acostumbra

a colapsar las urgencias hospitalarias y posteriormente dificultar los ingresos hospitalarios<sup>1,2</sup>.

En nuestro estudio prospectivo de 1.265 pacientes hemos podido comprobar como se produce un incremento significativo del número de pacientes que acuden al hospital con cuadros de IRA a partir de noviembre de cada temporada invernal. Así en este mes tan sólo se estudiaron el 7.6% de todos los pacientes atendidos, valor que alcanzó el 34.2% en marzo, pasando de 97 pacientes a 433 en este último mes.

Destaca que al final del estudio el 36.1% habían sido diagnosticados en urgencias, el 56.9% estando ya hospitalizados y el 6.8% cuando estaban ingresados en la UCI. El hecho de que la mayoría estuvieran hospitalizados en el momento del diagnóstico etiológico implica, inicialmente, o bien que no se les tomó ninguna muestra respiratoria en urgencias, dato que parece real ya que no consta en la historia clínica, o bien que la gravedad del cuadro respiratorio obligara al ingreso hospitalario y a realizar la toma de la muestra en este contexto. A favor de esta segunda probabilidad estaría el predominio del virus gripal A(H1N1)pdm09 en la temporada 2015-2016, que presenta una mayor morbilidad especialmente entre los adultos jóvenes<sup>10-13</sup>.

Globalmente hemos detectado un 42.6% de pacientes con una IRA de etiología viral, porcentaje muy semejante al comunicado por otros autores en adultos hospitalizados<sup>1,3,14,15</sup>. Sin embargo y como era de esperar los porcentajes de positividad han ido aumentando a medida que avanzaba la epidemia gripal. Así en el mes de febrero, pico de mayor incidencia, los porcentajes de positividad en las tres áreas hospitalarias alcanzaron los valores más elevados; en urgencias el 62.5% de los pacientes con IRA eran de causa viral, frente al 39.4% de los hospitalizados y el 52.2% de los ingresados en la UCI<sup>4,13,16</sup>. Sin embargo los porcentajes detectados en la UCI deben ser interpretados con precaución dado que sólo se han estudiado 37 pacientes con positividad viral.

Tal y como se ha mencionado la inespecificidad clínica de las IRAs en los adultos determina la necesidad del diagnóstico etiológico. La técnica molecular utilizada ha permitido detectar 16 virus respiratorios distintos, que sólo han podido encontrarse en alguno de los pacientes hospitalizados<sup>6</sup>. En los pacientes que acudían a urgencias se ha detectado el 68.7% de todos estos virus. Sin embargo el verdadero impacto sanitario se centró en los virus gripales (60.6%), la epidemia causada por el virus gripal A (H1N1) pdm09 podría ser la responsable de este dato<sup>12,13</sup>. Este tipo de virus afecta preferentemente a personas jóvenes sin patología previa y ancianos con enfermedades de base<sup>13</sup>. De todos ellos sólo el grupo con patología crónica cumple criterios de ingreso hospitalario, lo cual explica que sólo el 36.9% de los pacientes hospitalizados tuvieron gripe en el momento del diagnóstico viral<sup>4,12,13</sup>.

El segundo virus con mayor incidencia diagnosticado en urgencias fue el rinovirus (18.7%), coincidiendo con otros estudios<sup>1,2,17</sup>; este hecho confirma la inespecificidad clínica de las IRAs en el adulto<sup>17,18</sup>. El rinovirus es un virus muy ubicuo que se presenta a lo largo de todo el año en cuadros respiratorios generalmente autolimitados; sin embargo su incidencia en los meses invernales es inferior al resto del año<sup>18</sup>. La irrupción de los virus gripales y del virus respiratorio sincitial, en los niños, desplazan epidemiológicamente al rinovirus como agente etiológico hacia meses más cálidos<sup>2,9</sup>.

El análisis de los pacientes hospitalizados demuestra que el principal virus respiratorio responsable de su ingreso ha sido la gripe, ya que el 36.9% de estos pacientes presentaron esta infección (gripe A 27.1% y gripe B 9.8%). Es preciso señalar la menor morbilidad de la gripe ocasionada por el virus gripal tipo B ya que mientras el 20.9% de los pacientes que acudían a urgencias presentaban esta infección viral, sólo el 9.8% de los pacientes estaban ingresados por la misma. Los porcentajes de positividad frente a la gripe A y B observados en los tres meses de la epidemia muestran variaciones significativas en cada uno de los servicios hospitalarios. Al inicio de la epidemia los dos servicios con mayor ingreso por IRAs, medicina interna y neumología, presentaban un porcentaje de incidencia del 47.1% y 35.2% respectivamente. En el pico con mayor tasa gripal, marzo, los porcentajes ascendieron al 74.1% y 56.5% respectivamente. También destacan, este mismo mes, una incidencia del 66.6% en nefrología y un 20.1% en neurología, correspondiendo a pacientes sometidos a diálisis o trasplante renal. A lo largo del estudio se produjeron numerosos casos, probablemente de origen nosocomial, de modo que el número de servicios con pacientes con gripe alcanzó la docena. Además seis pacientes con ingresos traumatológicos programados ingresaron con cuadros gripales que se confirmaron en el momento de su hospitalización.

El rinovirus se ha constituido como el segundo virus respiratorio detectado en los pacientes hospitalizados con un 23% de los casos; la mayoría de ellos eran pacientes con patologías crónicas ingresados por exacerbación respiratoria de sus procesos previos<sup>12,17,18</sup>. Debe mencionarse el brote de IRA causado por el virus respiratorio sincitial en adultos; detectándose un total de 69 casos (12.8% sobre total de positivos), de ellos 15 (21.7%) se diagnosticaron en urgencias, 49 (71%) estando hospitalizados y 5 (7.3%) ingresados en la UCI. Las IRAs por el virus respiratorio sincitial eran hasta hace poco tiempo una entidad poco conocida debido fundamentalmente a la falta de un diagnóstico viral<sup>19,20</sup>. Los estudios realizados en adultos demuestran su patogenicidad sobre pacientes con patología crónica, especialmente respiratoria y cardíaca, y la posibilidad de desarrollar cuadros de distress que determinen su ingreso en la UCI<sup>4,18</sup>.

Los coronavirus han mostrado en este estudio ser uno de los grupos emergentes dentro de la etiología viral de las IRAs de los adultos<sup>21-23</sup>. Se han detectado 50 casos (9.2%), correspondiendo 31 (62%) a pacientes hospitalizados, 16 (32%) a pacientes de urgencias y 3 (6%) a pacientes de la UCI. La patología respiratoria causada por los coronavirus es bastante inespecífica y con baja morbilidad, afectando preferentemente a adultos de más de 60 años fumadores y con patologías respiratorias crónicas<sup>5,21-23</sup>.

Los principales virus detectados en la UCI, casi en exclusividad, han sido el virus gripal A (43.2%) y el rinovirus (27%), siendo entre ambos el 70.2% de todos los pacientes ingresados en esta unidad con infección viral grave. Estos datos son parecidos a los comunicados en otros estudios en los que se observa que la gripe es la principal causa de ingreso en la UCI en la época invernal<sup>4,13</sup>. Sus características clínicas y su especial morbilidad en pacientes con patología crónica determinan una mayor gravedad que se caracteriza por desarrollar cuadros de neumonía, insuficiencia respiratoria y distress<sup>12,13</sup>.

El análisis de la evolución de la positividad e ingresos en la UCI por infección respiratoria viral ha mostrado un ascenso progresivo, hasta alcanzar el 52% en los meses de febrero y marzo, asociado al incremento de la incidencia global de la gripe<sup>12,13</sup>.

En resumen en este estudio prospectivo se ha observado un aumento progresivo y significativo del número de muestras respiratorias analizado desde el inicio del período invernal. La mayoría de pacientes con infección respiratoria son diagnosticados en urgencias y los principales virus implicados son los gripales y el rinovirus. El análisis del origen, procedencia y evolución de las infecciones respiratorias agudas en el ámbito hospitalario permite detectar la prevalencia y distribución de las cargas de trabajo, pudiendo adaptar los recursos a las áreas de mayor demanda.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Yu X, Lu R, Wang Z, Zhu N, Wang W, Julian D et al. Etiology and clinical characterization of respiratory virus infections in adult patients attending an emergency department in Beijing. *PLoS ONE* 7(2):e32174.
2. Ren L, Gonzalez R, Wang Z, Xiang Z, Wang Y, Zhu T et al. Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1146-53.
3. Malhotra P, Luka A, McWilliams CS, Poeth KG, Schwartz R, Eifekey M et al. Clinical features of respiratory viral infections among inpatients at a major US tertiary care hospital. *South Med J* 2016; 109:481-6.
4. Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, Brun-Buisson C, Megarbane B, Chappert JL et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons. *Euro Surveill* 2015; 20(46), doi:10.2807/1560-7917.
5. Schnell D, Gits-Muselli M, Canel E, Lemiale V, Schlemmer B, Simon F et al. Burden of respiratory viruses in patients with acute respiratory failure. *J Med Virol* 2014; 86:1198-202.
6. Kim HK, Oh SH, Yun KA, Sung H, Kim MN. Comparison of Anyplex II RV16 with the xTAG respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1137-1141.
7. Reina J, Rubio R, Iñigo A, Giménez J y Red Centinela de Vigilancia de la Gripe (RCVG) de Baleares. Análisis de la especificidad de la definición de caso en el diagnóstico clínico de la gripe. *Medicina Balear* 2015; 30:12-5.
8. Choi SH, Chung JW, Kim HR. Clinical relevance of multiple respiratory virus detection in adult patients with acute respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2015; 53:1172-7.
9. Rappo U, Schuelz AN, Jenkins SG, Calfee DP, Walsh TJ, Wells MT et al. Impact of early detection of respiratory viruses by multiplex PCR assay on clinical outcomes in adult patients. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2096-103.
10. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus and influenza virus in older adults. *J Infect Dis* 2012; 206:56-62.
11. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1427-36.
12. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned?. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:223-63.
13. Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:242-6.
14. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 16;9(6):e99392.
15. Silva RC, Mendes S, Rojas MA, Amorim AR, Couceiro JN, Lupi O et al. Frequency of viral etiology in symptomatic adult upper respiratory tract infections. *Braz J Infect Dis* 2015; 19:30-5.
16. Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulergue P, Duval X et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: a three-year prospective multicenter study. *J Clin Virol* 2016; 79:68-73.
17. Miller EK, Linder J, Kraft D, Johnson M, Lu P, Saville BR et al. Hospitalizations and outpatient visits for rhinovirus-associated respiratory illness in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:734-43.
18. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:135-162.
19. Widmer K, Griffin MR, Zhu Y, Williams JV, Talbot HK. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus-associated emergency department and hospital burden in adults. *Influenza and Other Res Dis* 2014; 8:347-52.
20. Reina J, Iñigo A, Rubio R, López-Causapé C. El virus respiratorio sincitial como causante de infecciones respiratorias agudas en el adulto ¿Una enfermedad emergente?. *Rev Clin Esp* 2015; 215:418-9.
21. Greenberg SB. Update on rhinovirus and coronavirus infections. *Semin Resor Crit Care Med* 2011; 32:433-46.
22. Reina J, López-Causapé C, Busquets M, Morales C. Respiratory tract infections caused by human coronavirus (HCoVs) in Balearic Islands, 2013. *Medicina Balear* 2014; 29:37-9.
23. Reina J, López-Causapé C, Rojo-Molinero E, Rubio R. Características de las infecciones respiratorias agudas causadas por los coronavirus OC43, NL63 y 229E. *Rev.Clin.Esp.* 2014; 214:499-504.



# Utilidad en enfermería de diferentes índices antropométricos y analíticos para valorar la existencia de síndrome metabólico con los criterios NCEP ATP III e IDF en población mediterránea española

*Usefulness in nursing of different anthropometric and analytical indices to assess the existence of metabolic syndrome with the NCEP ATP III and IDF criteria in Spanish Mediterranean population*

**María Gil Llinás<sup>1</sup>, Pilar Estades Janer<sup>1</sup>, Sheila García Agudo<sup>2</sup>,  
Rosa González Casquero<sup>3</sup>, Irene Campos González<sup>4</sup>**

1. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Servei de Salut de les Illes Balears. Hospital Son Llàtzer.

2. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Servicio Balear de Prevención.

3. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Servei de Salut de les Illes Balears. Hospital de Inca.

4. Enfermera. Hospital Son Llàtzer.

## Correspondencia

María Gil Llinás

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Son Llàtzer

Crtra. de Manacor, Km 4. 07198 - Palma de Mallorca

Teléfono: 871 20 22 76

E-mail: mgil@hsl.es

Recibido: 14 – XI – 2016

Aceptado: 29 – XII – 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.26

## Resumen

**Introducción:** El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones metabólicas relacionadas con el estilo de vida, factores genéticos y ambientales que aumentan el riesgo padecer una enfermedad cardiovascular.

**Objetivos:** Determinar la utilidad de diferentes índices relacionados con el riesgo cardiovascular en la predicción de SM.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal en 61283 trabajadores del área mediterránea. Los índices estudiados son: índice de masa corporal, índice ponderal, índice cintura/altura, índice cintura/cadera, índice de volumen abdominal, índice de adiposidad corporal, índice de adiposidad visceral, índice de forma del cuerpo, índice de redondez del cuerpo, índice de conicidad, cholíndex, producto de acumulación de lípidos e índices aterogénicos. El SM se determina con los criterios NCEP ATP III e IDF. Se determinan las curvas ROC y los puntos de corte de cada uno de los índices que mejor predicen el SM.

**Resultados:** Los índices que mejor predicen el SM con los criterios NCEP ATP III son el índice aterogénico triglicéridos/HDL, índice de adiposidad visceral y producto de acumulación de lípidos, mientras que si empleamos los criterios IDF los mejores resultados se obtienen con índice de redondez del cuerpo, índice cintura altura, índice de volumen abdominal y producto de acumulación de lípidos. Los peores resultados se obtienen con el índice de forma del cuerpo.

**Conclusiones:** Los índices analizados son útiles para predecir la aparición de SM y podrían ser una alternativa para calcular SM. Al ser fáciles de obtener y baratos son especialmente útiles en los niveles asistenciales primarios.

**Palabras clave:** Síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, índices antropométricos

## Abstract

**Introduction:** Metabolic syndrome (MS) is a set of metabolic disorders related to lifestyle, genetic and environmental factors that increase the risk of cardiovascular disease.

**Objective:** Determine the usefulness of different indices related to cardiovascular risk in predicting MS.

**Materials and methods:** Cross-sectional study in 61283 workers in the Mediterranean area. The indices studied are: body mass index, ponderal index, waist to height ratio, waist to hip ratio, abdominal volume index, body adiposity index, visceral adiposity index, body shape index, body roundness index, conicity index, cholindex, lipid accumulation product and atherogenic indices. The MS is determined by the NCEP ATP III and IDF criteria. ROC curves and cutoff points of each of the indices that best predict SM are determined.

**Results:** The indices that best predict the MS with the NCEP ATP III criteria are the atherogenic index triglycerides / HDL, visceral adiposity index and lipid accumulation product, whereas if we use the IDF criteria the best results are obtained with body roundness index, waist to height ratio, abdominal volume index and lipid accumulation product. The worst results are obtained with the body shape index.

**Conclusions:** The analyzed indices are useful in predicting the onset of MS and could be an alternative to calculate MS. Being easy to get and cheap they are especially useful in the primary care levels.

**Keywords:** Metabolic syndrome, cardiovascular risk, anthropometric indices



## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) causan gran morbimortalidad tanto en los países desarrollados como no desarrollados, así en los últimos años un 80% de las muertes por enfermedades cardiovasculares se han producido en países con renta media o baja, y la cifra no para de crecer.<sup>1</sup> El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de sufrir un evento cerebrovascular en un periodo determinado, generalmente 10 años, para su determinación se emplean generalmente escalas como Framingham o SCORE que están basadas en estudios de cohortes. Esta determinación del RCV es la base de la práctica totalidad de guías clínicas que se ocupan de la prevención cardiovascular. Otra forma de valorar el RCV es mediante la determinación del síndrome metabólico (SM) entendido como la presencia conjunta en una misma persona de diferentes factores de riesgo que van a aumentar considerablemente las probabilidades de que una persona sufra ECV. Son varios los criterios existentes para determinar la presencia o no de SM<sup>2</sup>, desde los más sencillos: NCEP ATP II o el de la International Diabetes Federation (IDF) que se basan en medidas antropométricas como perímetro de cintura, determinaciones clínicas como la tensión arterial o parámetros analíticos como triglicéridos, HDL colesterol o glucemia, hasta otros más complejos como los de la OMS que requieren la determinación de resistencia a la insulina o la excreción de albúmina urinaria o relación albúmina-creatinina, determinaciones estas que no siempre están al alcance de cualquier profesional sanitario de nivel primario.

En un intento de mejorar la predicción de ECV se han ido creando diferentes instrumentos, algunos de los cuales se presentan en este trabajo, que pudieran complementar a los ya existentes, entre ellos destacamos el Body Shape Index (ABSI) que algunos autores han visto que se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>3</sup>, el Visceral Adiposity Index (VAI) que guarda relación tanto con los niveles de grasa visceral,<sup>4</sup> como con diabetes tipo 2<sup>5</sup> y enfermedad arterial coronaria,<sup>6</sup> el Cholinex<sup>7</sup> y el Abdominal volumen index (AVI)<sup>6</sup> que se han relacionado también con enfermedad arterial coronaria, el Conicity Index (CI) que se asocia con riesgo coronario elevado<sup>8</sup> y mayor RCV,<sup>9</sup> la cintura hipertriglicéridémica (CHTG) que se ha relacionado entre otros con la diabetes tipo 2,<sup>10</sup> la enfermedad arterial coronaria<sup>11</sup> e incluso el infarto agudo de miocardio<sup>12</sup>. Por su parte el Body Roundness Index (BRI) se ha asociado con anomalías cardiometabólicas<sup>13</sup>, obesidad,<sup>14</sup> diabetes<sup>15</sup> y síndrome metabólico<sup>16</sup> mientras que el Body Adiposity Index (BAI) es un buen indicador de la grasa corporal<sup>17</sup> e incluso un buen predictor de SM.<sup>18</sup> El Lipid Accumulation Product (LAP) se ha asociado con factores de riesgo cardiometabólico.<sup>19</sup>

Al analizar la literatura científica se observa que los ín-

dices antes citados no han sido demasiado utilizados en la prevención cardiovascular aunque quizá puedan aportar valiosa información sobre la valoración del RCV. Por ello en este trabajo nos planteamos que utilidad tendrían estos nuevos índices que emplean pocas variables en su determinación para predecir la aparición o no de SM entidad que requiere un mayor número de variables para su diagnóstico, de manera que se pueda facilitar el trabajo de los profesionales sanitarios del nivel primario, especialmente de enfermería, que no siempre tienen acceso, o si lo tienen no siempre es fácil, a determinados parámetros clínicos y analíticos.

## Material y métodos

### Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal en 61.283 trabajadores (26.241 mujeres y 35.042 hombres) del área mediterránea española pertenecientes a diferentes sectores productivos.

### Protocolo de trabajo

La muestra se ha obtenido de los reconocimientos médicos realizados en las diferentes empresas participantes durante el periodo enero de 2012 y diciembre de 2015. Los trabajadores incluidos en este estudio pertenecen todos al mismo servicio de prevención por lo que la metodología empleada ha sido la misma en todos los casos y el laboratorio donde se han realizado las pruebas es el mismo. En las distintas unidades de Salud Laboral participantes se informó a cada trabajador, y a los Comités de Seguridad y Salud, según marca la legislación vigente, de las características y objetivos del estudio, y tras su aceptación mediante consentimiento informado se procedió a realizar una anamnesis lo más completa posible con: antecedentes personales y familiares, tratamientos seguidos, datos laborales y recogida de datos clínicos: peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera, tensión arterial, hábitos saludables, así como la analítica correspondiente.

### Criterios de inclusión

- Edades comprendidas entre 18 y 69 años.
- Pertenecer a alguna de las empresas adscritas al estudio.
- Aceptar participar y firmar el consentimiento informado.
- Aceptar el uso de los datos para estudios de investigación.

Se realizaron 61.530 reconocimientos médicos y se excluyeron del estudio a 247 personas, 138 por que no aceptaron participar y 109 por que no aceptaron ceder sus datos para estudios de investigación, por lo tanto el número total de personas que entraron en el estudio fue de 61.283.

### Determinación de variables

La altura y peso se determinaron mediante báscula-tallímetro homologada. El perímetro de cintura abdominal se calculó con una cinta métrica colocada paralela al suelo a nivel de la última costilla flotante, es decir, se mide el contorno del talle natural tomado entre la parte superior del hueso de la cadera (crestas ilíacas) y la costilla inferior, medido durante la respiración normal con el sujeto de pie y con el abdomen relajado. El perímetro de cadera se determina a nivel del mayor relieve de los glúteos casi siempre coincidente con el nivel de la sínfisis pubiana, el evaluador se sitúa al costado para comprobar que la cinta está colocada horizontalmente mientras que la persona está de pie con los pies juntos y sin contraer los muslos. La tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se determinaron tras un periodo de reposo de unos 10 minutos en decúbito supino empleando un esfigmomanómetro automático OMRON M3 calibrado.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos automatizados (para transformar los mg/dl de los triglicéridos en mmol se multiplica por 0,011).

El cHDL se determinó por precipitación con dextrano-sulfato Cl<sub>2</sub>Mg, el cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald (siempre que los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dl) y la glucosa por un método enzimático. La extracción de sangre se realizó en la misma sesión del reconocimiento médico y en el mismo lugar, tras un ayuno nocturno de 12 horas. Las muestras se remitieron al laboratorio de referencia y se procesaron en un máximo de 48-72 horas, conservándolas a una temperatura de -20°C.

Para determinar la existencia de síndrome metabólico se emplearon dos modelos: NCEP ATP III (National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III) que establecen síndrome metabólico cuando tres o más de los siguientes factores están presentes: perímetro de cintura mayor de 88 cm en mujeres y 102 en hombres, triglicéridos a partir de 150 mg/dl o tratamiento específico de esta alteración lipídica, presión arterial a partir de 130/85 mm Hg, HDL inferior a 40 mg/dl en mujeres o inferior a 50 en hombres o tratamiento específico, glucemia en ayunas a partir de 100 mg/dl o tratamiento específico de glucemia y el modelo de la International Diabetes Federation (IDF) que indican como factor necesario la presencia de obesidad central, definida como un perímetro de cintura a partir de 80 cm en mujeres y 94 cm en hombres, más al menos dos de los otros factores antes señalados para ATP III (triglicéridos, HDL, tensión arterial y glucemia).

El IMC se obtuvo mediante el índice de Quetelet:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)/altura}^2 \text{ (m)}$$

El ponderal index se obtuvo mediante la fórmula:

$$\text{PI} = \text{peso (kg)/altura}^3 \text{ (m)}$$

El abdominal volume index (AVI) se determinó mediante la fórmula:

$$\text{AVI} = [2 \text{ cm (p cintura)}^2 + 0,7 \text{ cm (p cintura-p cadera)}^2] / 1000$$

El body adiposity index (BAI) se determinó mediante la fórmula:

$$\text{BAI} = (100 \times \text{p cadera (m)/altura (m)} \times \sqrt{\text{altura}}) - 18$$

El Visceral Adiposity Index (VAI)<sup>20</sup> se calculó a partir de las siguientes fórmulas:

$$\text{Mujeres (perímetro cintura/(39,68+(1,89 IMC))} \\ \times (\text{triglic}/1,03) \times (1,31/\text{HDL})$$

$$\text{Hombres (perímetro cintura/ (36,58+ (1,89 IMC))} \\ \times (\text{triglic}/0,81) \times (1,52/\text{HDL})$$

El Body shape index (ABSI)<sup>3</sup> de la persona se calculó con la fórmula:

$$\text{ABSI} = \text{Perímetro de cintura (cm)/IMC}^{2/3} \times \text{peso}^{1/2} \text{ (kg)}$$

El Body Roundness index (BRI)<sup>21</sup> se determinó mediante la fórmula:

$$\text{BRI} = 364,2 - 365,5 \times \sqrt{1 - ((\text{p cintura}/2\pi)^2 / (0,5 \text{ altura})^2)}$$

El Conicity index (CI)<sup>8</sup> se calculó a partir de la fórmula

$$\text{CI} = \text{perímetro cintura (m)} / (0,109 \sqrt{\text{peso (kg)/altura (m)}})$$

El Cholesterol index<sup>7</sup> se determinó mediante la fórmula:

$$\text{Cholindex} = \text{LDL-HDL (si triglicéridos} < 400 \text{ mg/dl)} \text{ ó} \\ \text{LDL-HDL+TG/5 (si triglicéridos} \geq 400 \text{ mg/dl)}$$

El lipid accumulation product (LAP) se determinó mediante la fórmula:

$$\text{LAP} = \text{p cintura (cm)} - 65 \times \text{triglicéridos (mM)} \text{ en hombres} \\ \text{LAP} = \text{p cintura (cm)} - 58 \times \text{triglicéridos (mM)} \text{ en mujeres.}$$

Se calculan cuatro índices aterogénicos: colesterol total/HDL (índice de Castelli), LDL/HDL (índice de Kannel) y triglicéridos/HDL y colesterol total-HDL/HDL.

### Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, una vez comprobada la distribución normal mediante el método de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron el valor de la media y desviación estándar. Se calcularon las curvas ROC y se determinó el área debajo de la curva para cada uno de los paráme-

tros, se calculó la sensibilidad y especificidad de cada uno de los posibles puntos de corte de los diferentes parámetros para determinar la existencia o no de síndrome metabólico con los dos modelos. El punto de corte de una escala continua que determina la sensibilidad y especificidad más alta es aquel que presenta el mayor índice de Youden, calculado según la fórmula (sensibilidad + especificidad - 1).

En todos los casos la significación estadística se estableció para una  $p < 0.05$ . Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 20.0

## Resultados

Los valores medios de cada una de las variables tanto antropométricas como clínicas y analíticas y de los diferentes índices relacionados con RCV utilizados en este estudio se muestran en las **tablas I y II**. En la primera de ellas (**Tabla I**), la que hace referencia al SM con los criterios NCEP ATP III se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.0001$ ) en todos los parámetros analizados tanto en mujeres como en hombres.

En la **tabla II**, que muestra los valores medios de todos los parámetros analizados teniendo en cuenta la presen-

cia o no de SM con los criterios IDF también se observan diferencias estadísticamente significativas en todos los casos ( $p < 0.0001$ ) tanto en el caso de las mujeres como de los hombres.

El análisis de las curvas ROC en los hombres muestra que en ambos modelos de SM todos los parámetros estudiados presentan un área debajo de la curva superior ampliamente al 0,5 que es la línea de referencia. En concreto en el modelo NCEP ATP III el área va desde 0,676 obtenido con el ABSI hasta valores muy cercanos a 1 como son LAP (0,946), índice aterogénico triglicéridos/HDL (0,949) y VAI (0,953). En el modelo IDF los valores oscilan entre 0,640 del índice aterogénico LDL/HDL y 0,643 del Cholinindex hasta llegar por arriba a 0,932 del LAP, 0,937 del BRI e índice cintura altura y 0,946 del AVI. Los datos completos se muestran en la **figura 1** y en la **tabla III**.

Este mismo análisis en las mujeres también nos indica que todos los parámetros analizados superan ampliamente el valor de referencia de 0,5. En el modelo NCEP ATP III el área que se encuentra debajo de la curva varía entre 0,610 del ABSI por la parte baja y 0,923 del índice aterogénico triglicéridos/HDL, 0,932 del AVI y 0,942 del LAP. Con el modelo IDF los valores debajo de la curva oscilan entre 0,595 del ABSI a 0,924 del BRI, índice

**Tabla I:** Valores medios de cada variable en nuestra población según síndrome metabólico con los criterios ATP III

	Mujeres			Hombres		
	Sd mtb ATP III si (n=1089)	Sd mtb ATP III no (n=25152)	p	Sd mtb ATP III si (n=3195)	Sd mtb ATP III no (n=31847)	p
	media (dt)	media (dt)		media (dt)	media (dt)	
Edad (años)	47,06 (9,24)	38,90 (10,21)	<0.0001	45,96 (9,25)	39,47 (10,61)	<0.0001
altura (cm)	160,41 (7,13)	161,34 (6,49)	<0.0001	173,37 (7,45)	173,94 (7,01)	<0.0001
peso (kg)	81,80 (16,53)	64,24 (12,36)	<0.0001	93,51 (16,10)	79,91 (13,09)	<0.0001
p cintura (cm)	92,15 (13,48)	74,68 (8,99)	<0.0001	103,40 (10,86)	88,12 (8,41)	<0.0001
p cadera (cm)	106,85 (11,18)	97,19 (8,27)	<0.0001	106,16 (9,18)	99,72 (8,06)	<0.0001
TAS (mm Hg)	133,42 (17,29)	113,78 (14,45)	<0.0001	138,72 (16,34)	123,90 (14,94)	<0.0001
TAD (mm Hg)	82,52 (10,76)	69,91 (10,07)	<0.0001	84,67 (10,78)	75,00 (10,48)	<0.0001
Colesterol (mg/dl)	223,55 (39,77)	191,40 (35,69)	<0.0001	225,21 (41,44)	193,31 (37,52)	<0.0001
HDL (mg/dl)	46,51 (7,51)	55,36 (9,06)	<0.0001	42,03 (8,31)	51,48 (6,93)	<0.0001
LDL (mg/dl)	140,51 (39,89)	119,38 (36,59)	<0.0001	129,89 (44,08)	120,24 (36,77)	<0.0001
Triglicéridos (mg/dl)	185,73 (97,33)	83,36 (37,25)	<0.0001	274,94 (150,16)	108,66 (62,51)	<0.0001
Glucemia (mg/dl)	104,26 (34,32)	84,22 (12,96)	<0.0001	108,67 (39,58)	88,45 (16,67)	<0.0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,76 (5,97)	24,69 (4,63)	<0.0001	31,05 (4,62)	26,40 (3,97)	<0.0001
Ponderal index (kg/m <sup>3</sup> )	19,86 (3,92)	15,35 (3,04)	<0.0001	17,94 (2,78)	15,21 (2,43)	<0.0001
ICAltura	0,57 (0,08)	0,46 (0,06)	<0.0001	0,60 (0,06)	0,51 (0,05)	<0.0001
ICCadera	0,86 (0,11)	0,77 (0,08)	<0.0001	0,98 (0,09)	0,89 (0,08)	<0.0001
AVI	17,59 (4,96)	11,72 (2,79)	<0.0001	21,69 (4,36)	15,81 (3,01)	<0.0001
BAI	34,73 (6,02)	29,54 (4,64)	<0.0001	28,57 (4,03)	25,54 (3,71)	<0.0001
VAI	7,43 (4,75)	2,63 (1,35)	<0.0001	9,32 (6,14)	2,75 (1,82)	<0.0001
ABSI	0,0732 (0,0088)	0,0670 (0,0070)	<0.0001	0,0800 (0,0072)	0,0758 (0,0058)	<0.0001
BRI	4,99 (1,79)	2,76 (1,06)	<0.0001	5,43 (1,36)	3,54 (0,97)	<0.0001
Conicity index	1,19 (0,14)	1,09 (0,10)	<0.0001	1,30 (0,11)	1,20 (0,08)	<0.0001
Cholinindex	96,74 (43,08)	64,07 (41,18)	<0.0001	102,99 (54,32)	69,32 (39,72)	<0.0001
LAP	69,86 (49,15)	15,77 (12,62)	<0.0001	118,80 (78,58)	28,82 (24,49)	<0.0001
CT/HDL	4,92 (1,16)	3,57 (1,01)	<0.0001	5,60 (1,62)	3,84 (1,01)	<0.0001
LDL/HDL	3,12 (1,06)	2,26 (0,93)	<0.0001	3,27 (1,42)	2,41 (0,91)	<0.0001
TG/HDL	4,10 (2,38)	1,56 (0,80)	<0.0001	6,86 (4,32)	2,18 (1,39)	<0.0001
CT-HDL/HDL	3,92 (1,16)	2,57 (1,01)	<0.0001	4,60 (1,62)	2,84 (1,01)	<0.0001

Figura 1: Curvas ROC de cada variable para el screening de síndrome metabólico con los criterios ATPIII e IDF en hombres.

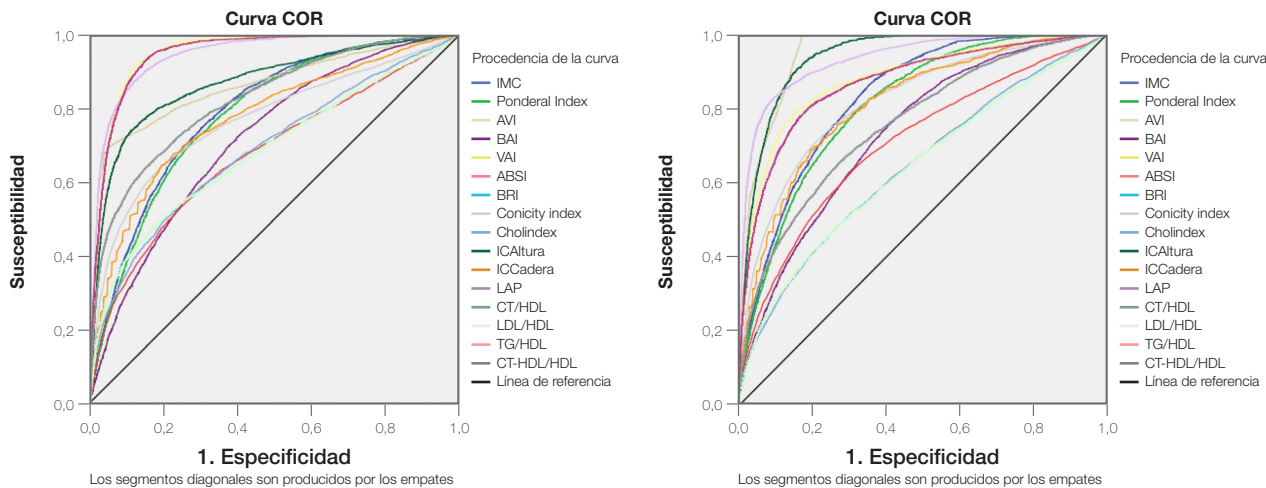
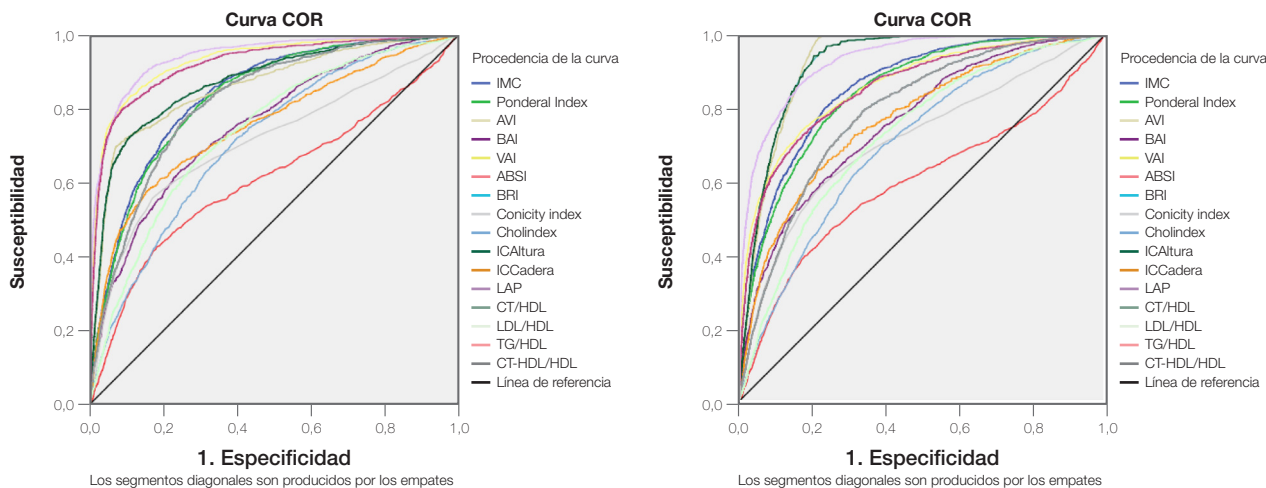


Figura 2: Curvas ROC de cada variable para el screening de síndrome metabólico con los criterios ATPIII e IDF en mujeres.



cintura altura, 0,926 del AVI y 0,931 del LAP. Los datos completos se muestran en la **figura 2** y en la **tabla III**.

La sensibilidad y la especificidad de una prueba se utilizan usualmente de forma simultánea como una medida conjunta del comportamiento de esa prueba diagnóstica, esto se debe a que son complementarias ya que al disminuir una aumenta la otra, por ello en esta situación hay que alcanzar un compromiso aceptable. Una de las soluciones propuestas es seleccionar el punto de corte que maximice la diferencia entre ambas, así el valor máximo de esta cantidad es el Índice de Youden y el punto de corte en la curva ROC correspondiente a este índice es, a menudo, seleccionado como el punto de corte óptimo de la prueba, por esta razón aunque el área debajo de la curva es el índice global más comúnmente usado el índice de Youden es también frecuentemente usado en la práctica médica.

El análisis de la sensibilidad, especificidad y consecuentemente del índice de Youden de los diferentes parámetros analizados en este trabajo muestra que para la

determinación del SM con el modelo NCEP ATPIII los parámetros que mejor se comportan, es decir los que presentan un mayor índice de Youden y por tanto mejor van a predecir la presencia o no de SM, son VAI (0,710 en mujeres y 0,797 en hombres), LAP (0,660 en mujeres y 0,710 en hombres) e índice aterogénico triglicéridos/HDL (0,630 en mujeres y 0,770 en hombres). Los valores completos de sensibilidad, especificidad e índice Youden del resto de parámetros analizados para este modelo en ambos sexos se presentan en la **tabla IV**.

Si nos centramos en el SM con los criterios IDF los parámetros analizados en este estudio que han mostrado un mejor comportamiento para predecirlo, es decir los que presentan valores de índice Youden más elevados, son AVI (0,750 en mujeres y 0,810 en hombres), BRI (0,730 en mujeres y 0,745 en hombres), índice cintura/altura (0,730 en mujeres y 0,710 en hombres) y LAP (0,650 en mujeres y 0,690 en hombres). Los valores completos de sensibilidad, especificidad e índice Youden del resto de parámetros analizados para este modelo en ambos sexos se presentan en la **tabla V**.

Tabla II: Valores medios de cada variable en nuestra población según síndrome metabólico con los criterios IDF.

	Mujeres			Hombres		
	Sd mtb IDF si (n=1539)	Sd mtb IDF no (n=24702)	p	Sd mtb IDF si (n=4103)	Sd mtb IDF no (n=30939)	p
	media (dt)	media (dt)		media (dt)	media (dt)	
Edad (años)	45,90 (9,34)	38,82 (10,21)	<0.0001	45,91 (9,56)	39,28 (10,56)	<0.0001
altura (cm)	160,88 (6,62)	161,33 (6,51)	<0.0001	174,01 (7,19)	173,87 (7,04)	<0.0001
peso (kg)	82,92 (15,55)	63,85 (12,01)	<0.0001	95,13 (14,84)	79,29 (12,73)	<0.0001
p cintura (cm)	91,80 (10,49)	74,39 (8,86)	<0.0001	104,56 (7,32)	87,52 (8,11)	<0.0001
p cadera (cm)	107,33 (10,67)	96,98 (8,10)	<0.0001	107,04 (8,76)	99,41 (7,90)	<0.0001
TAS (mm Hg)	131,93 (17,12)	113,52 (14,28)	<0.0001	137,85 (16,53)	123,58 (14,76)	<0.0001
TAD (mm Hg)	81,79 (11,15)	69,72 (9,93)	<0.0001	84,34 (10,72)	74,76 (10,38)	<0.0001
Colesterol (mg/dl)	217,78 (39,36)	191,17 (35,67)	<0.0001	218,20 (41,91)	193,30 (37,64)	<0.0001
HDL (mg/dl)	47,50 (8,20)	55,46 (9,03)	<0.0001	44,54 (8,52)	51,42 (7,05)	<0.0001
LDL (mg/dl)	139,26 (38,17)	119,07 (36,58)	<0.0001	127,16 (41,77)	120,32 (36,94)	<0.0001
Triglicéridos (mg/dl)	157,19 (92,71)	83,27 (37,65)	<0.0001	239,62 (149,64)	108,47 (62,94)	<0.0001
Glucemia (mg/dl)	99,88 (29,86)	84,13 (13,03)	<0.0001	105,44 (32,51)	88,29 (17,65)	<0.0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,06 (5,88)	24,55 (4,47)	<0.0001	31,39 (4,38)	26,21 (3,84)	<0.0001
Ponderal index (kg/m <sup>3</sup> )	19,99 (3,91)	15,26 (2,95)	<0.0001	18,09 (2,70)	15,11 (2,36)	<0.0001
ICAItura	0,57 (0,06)	0,46 (0,06)	<0.0001	0,60 (0,05)	0,50 (0,05)	<0.0001
ICCadera	0,86 (0,10)	0,77 (0,08)	<0.0001	0,98 (0,08)	0,88 (0,08)	<0.0001
AVI	17,33 (4,06)	11,63 (2,74)	<0.0001	22,03 (3,17)	15,59 (2,89)	<0.0001
BAI	34,74 (5,94)	29,44 (4,57)	<0.0001	28,71 (4,01)	25,43 (3,65)	<0.0001
VAI	6,23 (4,49)	2,61 (1,34)	<0.0001	7,88 (5,99)	2,74 (1,87)	<0.0001
ABSI	0,0726 (0,0089)	0,0700 (0,0069)	<0.0001	0,0803 (0,0067)	0,0757 (0,0058)	<0.0001
BRI	4,87 (1,50)	2,73 (1,04)	<0.0001	5,51 (1,07)	3,47 (0,93)	<0.0001
Conicity index	1,18 (0,13)	1,09 (0,10)	<0.0001	1,30 (0,09)	1,19 (0,08)	<0.0001
Cholindex	93,59 (41,04)	63,67 (41,18)	<0.0001	94,11 (50,98)	69,51 (40,25)	<0.0001
LAP	60,51 (45,03)	15,36 (12,10)	<0.0001	107,71 (75,67)	27,65 (22,46)	<0.0001
CT/HDL	4,71 (1,13)	3,56 (1,00)	<0.0001	5,11 (1,53)	3,86 (1,06)	<0.0001
LDL/HDL	3,03 (1,02)	2,25 (0,93)	<0.0001	3,00 (1,27)	2,42 (0,94)	<0.0001
TG/HDL	3,42 (2,24)	1,56 (0,81)	<0.0001	5,73 (4,19)	2,19 (1,47)	<0.0001
CT-HDL/HDL	3,71 (1,13)	2,56 (1,00)	<0.0001	4,11 (1,53)	2,86 (1,06)	<0.0001

Tabla III: Área debajo de la curva de cada variable para el screening de síndrome metabólico con los criterios ATPIII e IDF.

	criterios ATP III		criterios IDF	
	mujeres	hombres	mujeres	hombres
IMC	0,839 (0,828-0,850)	0,793 (0,785-0,800)	0,857 (0,849-0,866)	0,830 (0,824-0,836)
Ponderal index	0,832 (0,821-0,844)	0,784 (0,776-0,792)	0,845 (0,836-0,855)	0,811 (0,804-0,817)
AVI	0,862 (0,849-0,875)	0,860 (0,851-0,868)	0,926 (0,922-0,930)	0,946 (0,944-0,949)
BAI	0,756 (0,741-0,771)	0,716 (0,708-0,725)	0,762 (0,750-0,774)	0,734 (0,727-0,742)
VAI	0,932 (0,923-0,940)	0,953 (0,950-0,956)	0,863 (0,853-0,873)	0,878 (0,872-0,885)
ABSI	0,610 (0,590-0,630)	0,676 (0,665-0,686)	0,595 (0,578-0,612)	0,706 (0,697-0,715)
BRI	0,873 (0,862-0,885)	0,871 (0,863-0,878)	0,924 (0,919-0,928)	0,937 (0,935-0,940)
Conicity index	0,712 (0,694-0,730)	0,770 (0,760-0,780)	0,712 (0,697-0,727)	0,819 (0,812-0,826)
Cholindex	0,713 (0,698-0,728)	0,688 (0,678-0,699)	0,701 (0,689-0,714)	0,643 (0,634-0,653)
ICAItura	0,874 (0,862-0,885)	0,871 (0,863-0,878)	0,924 (0,919-0,928)	0,937 (0,935-0,940)
ICCadera	0,756 (0,739-0,772)	0,775 (0,765-0,784)	0,769 (0,756-0,781)	0,813 (0,806-0,820)
LAP	0,942 (0,935-0,950)	0,946 (0,943-0,950)	0,931 (0,926-0,937)	0,932 (0,928-0,937)
CT/HDL	0,821 (0,810-0,833)	0,824 (0,816-0,832)	0,788 (0,777-0,799)	0,757 (0,749-0,765)
LDL/HDL	0,739 (0,724-0,754)	0,684 (0,673-0,695)	0,726 (0,714-0,739)	0,640 (0,630-0,649)
TG/HDL	0,923 (0,914-0,932)	0,949 (0,946-0,952)	0,856 (0,845-0,866)	0,868 (0,862-0,875)
CT-HDL/HDL	0,821 (0,810-0,833)	0,824 (0,816-0,832)	0,788 (0,777-0,799)	0,757 (0,749-0,765)



**Tabla IV:** Puntos de corte, sensibilidad, especificidad e índice Youden de cada variable para el screening de SM con los criterios ATPIII.

criterios ATP III				
	Punto corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice Youden
<b>MUJERES</b>				
IMC	26,20	82,3	70,0	0,520
Ponderal index	16,30	82,1	69,5	0,520
AVI	12,40	83,3	69,3	0,530
BAI	30,50	74,9	61,0	0,360
VAI	3,60	87,6	83,4	0,710
ABSI	0,0689	64,4	47,8	0,122
BRI	3,25	8,02	76,5	0,585
Conicity index	1,10	70,0	60,6	0,306
Cholindex	72,00	72,7	59,0	0,317
ICAItura	0,50	82,0	76,8	0,590
ICCadera	0,78	73,8	60,0	0,340
LAP	18,40	96,0	70,1	0,660
CT/HDL	3,80	85,8	63,4	0,490
LDL/HDL	2,39	74,1	60,5	0,350
TG/HDL	1,75	92,2	70,6	0,630
CT-HDL/HDL	2,85	84,8	65,1	0,500
<b>HOMBRES</b>				
IMC	27,30	80,0	64,0	0,440
Ponderal index	15,70	79,0	63,3	0,420
AVI	16,90	83,5	67,8	0,510
BAI	26,10	72,3	60,1	0,320
VAI	4,20	91,9	87,8	0,797
ABSI	0,077	67,1	58,1	0,252
BRI	4,15	82,2	76,7	0,589
Conicity index	1,23	74,1	66,2	0,403
Cholindex	72,50	70,0	54,3	0,243
ICAItura	0,52	87,5	63,2	0,510
ICCadera	0,90	78,2	60,2	0,380
LAP	36,04	95,0	75,7	0,710
CT/HDL	4,00	82,8	60,9	0,440
LDL/HDL	2,45	67,7	55,4	0,230
TG/HDL	2,96	95,5	81,8	0,770
CT-HDL/HDL	3,00	82,2	60,9	0,430

**Tabla V:** Puntos de corte, sensibilidad, especificidad e índice Youden de cada variable para el screening de SM con los criterios IDF.

criterios IDF				
	Punto corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Índice Youden
<b>MUJERES</b>				
IMC	26,00	85,5	69,8	0,550
Ponderal index	16,00	85,2	67,2	0,520
AVI	13,20	94,6	80,8	0,750
BAI	30,40	75,2	60,3	0,360
VAI	3,00	81,5	72,3	0,538
ABSI	0,0689	64,4	46,2	0,106
BRI	3,25	94,6	78,4	0,730
Conicity index	1,10	70,2	61,2	0,314
Cholindex	74,00	69,5	62,1	0,316
ICAItura	0,50	90,6	81,9	0,730
ICCadera	0,78	77,1	60,0	0,370
LAP	18,00	95,0	70,0	0,650
CT/HDL	3,70	82,7	60,6	0,430
LDL/HDL	2,40	72,0	61,5	0,340
TG/HDL	1,62	86,0	64,8	0,510
CT-HDL/HDL	2,80	80,5	64,0	0,450
<b>HOMBRES</b>				
IMC	27,30	84,7	65,9	0,510
Ponderal index	15,60	83,0	63,4	0,460
AVI	18,06	98,5	82,9	0,810
BAI	26,21	72,0	62,4	0,340
VAI	3,50	82,5	79,5	0,620
ABSI	0,0775	68,5	62,9	0,314
BRI	4,30	90,7	83,8	0,745
Conicity index	1,23	79,5	68,1	0,476
Cholindex	65,00	70,7	46,5	0,172
ICAItura	0,53	96,2	75,0	0,710
ICCadera	0,90	84,0	61,9	0,460
LAP	37,75	89,8	79,5	0,690
CT/HDL	4,00	75,7	59,4	0,350
LDL/HDL	2,45	63,2	55,3	0,190
TG/HDL	2,40	86,3	70,2	0,570
CT-HDL/HDL	2,89	78,5	55,6	0,340

## Discusión

Algunos de los índices analizados en este trabajo han mostrado ser muy útiles para predecir la aparición de SM tanto con el modelo NCEP ATPIII como con el modelo IDF siendo los valores algo superiores con el modelo IDF. También se ha observado que los varones presentan valores más elevados que las hembras. Para la predicción del SM con el modelo NCEP ATPIII los más útiles son VAI, LAP y el índice triglicéridos/HDL con áreas debajo de la curva muy por encima de 0,9. Con el modelo IDF los que mejor se comportan son AVI, BRI, índice cintura/altura y LAP también con áreas debajo de la curva bastante mayores que 0,9.

Un estudio realizado en población china<sup>22</sup> mostró que el IMC podía ser un buen predictor de la aparición de SM con el modelo IDF encontrándose áreas bajo la curva de 0,812 en hombres y 0,719 en mujeres, valores bastante inferiores a los encontrados por nosotros en este traba-

jo. Otro estudio<sup>13</sup> también en población china mostró la utilidad del IMC como predictor del SM especialmente en mujeres.

El índice cintura altura (ICAIt), al igual que el IMC, es otro clásico indicador que se ha relacionado bastantes con alteraciones cardiometabólicas al igual que ocurre en nuestro trabajo. Un estudio iraní<sup>23</sup> muy reciente sugería usar el AVI y ICAIt en lugar de otros índices, ya que son más capaces de evaluar la acumulación de grasa en la zona abdominal y también con mayor exactitud el porcentaje de grasa corporal, que son indicadores de la enfermedad crónica. El anterior estudio chino<sup>22</sup> mostró que el ICAIt es el indicador que mejor se comportaba en hombres para determinar SM (área debajo de la curva 0,838 frente a 0,937 encontrada por nosotros) y algo peor en mujeres (área debajo de la curva 0,780 frente a 0,924 encontrada por nosotros). Un estudio colombia-

no<sup>24</sup> realizado en mujeres mostraba también que ICAIt se asociaba con SM. Existen estudios en poblaciones especiales, en este caso mujeres con ovario poliquístico<sup>25</sup> y sanas, en las cuales el ICAIt se ha propuesto como herramienta de cribado para la evaluación de resistencia a la insulina y el riesgo de SM, considerándose como un índice sensible, de bajo costo, no invasivo, simple y fácil de calcular.

El estudio realizado en Xinjiang<sup>22</sup> indicaba que el índice cintura cadera se podía considerar también un buen predictor del SM con el modelo IDF en varones (área debajo de la curva 0,781 que es inferior a la obtenida por nosotros en este trabajo 0,813) y algo menos en mujeres (área debajo de la curva 0,730 en su estudio y 0,769 en el nuestro).

Un estudio argentino<sup>25</sup> en mujeres jóvenes mostró que el VAI y el LAP eran marcadores eficaces para evaluar desordenes metabólicos como el SM asociado a la resistencia a la insulina, en este caso el punto de corte establecido fue en el caso del VAI de 2,19 que es bastante inferior al obtenido por nosotros tanto en el SM con el modelo NCEP ATP III (3,60) como IDF (3,19), además el índice de Youden en su caso fue de 0,533 mientras nosotros obteníamos valores de 0,710 con los criterios NCEP ATP III y 0,538 con los IDF. Con el LAP el punto de corte se estableció en 18,24 mientras nosotros lo determinamos en 18,40 con criterios NCEP ATP III y 18 con criterios IDF. El índice Youden del estudio argentino fue de 0,549 bastante inferior al obtenido por nuestro grupo (0,660 para NCEP ATP III y 0,650 para IDF), aunque debemos tener en cuenta que en este estudio el modelo de SM es el propuesto por la OMS que emplea criterios de selección diferentes. El VAI y el LAP también mostraron su eficacia diagnóstica elevada en población hindú<sup>26</sup> aparentemente sana y se consideró que podrían ser utilizados eficazmente como marcadores sustitutos para la detección de SM en población asintomática de Gujarat ya que se obtuvieron áreas debajo de la curva muy altas, 0,856 en el caso del VAI y 0,821 en el LAP, valores muy inferiores a los obtenidos en nuestro trabajo. El índice aterogénico triglicéridos/HDL también se ha mostrado como un indicador muy útil en este estudio con un área debajo de la curva de 0,821 muy por debajo igualmente de la obtenida por nosotros.

El BRI mostró en diversos estudios realizados en población china<sup>13,16</sup> que tenía una buena capacidad predictiva para identificar anomalías cardiometabólicas y SM, aunque los resultados obtenidos eran peores a los encontrados en nuestro estudio.

Peores resultados se han obtenido con BAI, con CI y con ABSI. En el caso del BAI un estudio chino<sup>16</sup> indicaba que los valores obtenidos con este índice no fueron superiores a los obtenidos con otros índices de obesidad

tradicionales para predecir SM, BAI mostró la capacidad de predicción más débil y no se asoció significativamente con la presencia de síndrome metabólico después de ajustar por posibles factores de confusión. Algo similar se encontró en otro estudio realizado en mujeres postmenopáusicas.<sup>27</sup> Sin embargo otro estudio realizado en profesionales de la salud<sup>28</sup> si ha asociado la presencia de SM con mayores valores de BAI. El estudio de Chen<sup>22</sup> mostró áreas debajo de la curva de 0,709 en hombres y de 0,699 en mujeres bastante inferiores a las obtenidas por nuestro grupo empleando cualquiera de los criterios de SM. Con el CI los resultados no fueron demasiado buenos en el estudio en mujeres postmenopáusicas<sup>27</sup> y mejores en el estudio con profesionales sanitarios.<sup>28</sup>

El ABSI en todos los estudios consultados<sup>13, 25, 29</sup> ha mostrado no ser un buen indicador predictivo de SM, algo similar ocurre en nuestro estudio donde pese a obtener áreas debajo de la curva generalmente superiores a 0,600, e incluso en algún caso por encima de 0,700 se puede considerar que globalmente es el indicador que peor se ha comportado.

No hemos encontrado ningún estudio que valore la relación entre AVI y SM por lo tanto no podemos compararlo con los resultados obtenidos por nosotros que han sido muy buenos con ambos modelos pero especialmente con el IDF. Tampoco hemos encontrado trabajos que relacionen Cholesterol/HDL con SM, aunque los resultados obtenidos por nosotros con este indicador muestran áreas debajo de la curva alrededor de 0,700.

En cuanto a los índices aterogénicos, además de lo mencionado anteriormente para triglicéridos/HDL, este índice ha mostrado valores elevados de áreas debajo de la curva en el estudio de Chen<sup>22</sup> (0,826 en hombres y 0,815 en mujeres). Por otra parte los valores más elevados de los índices colesterol/HDL y LDL/HDL<sup>28</sup> se han asociado a SM.

Como hemos podido ver la mayoría de los índices analizados en este trabajo son útiles para predecir la aparición de SM, por ello y teniendo en cuenta que estos índices son, en su mayoría, fáciles de calcular y no requieren de pruebas complejas y caras podrían ser una alternativa al modelo tradicional de cálculo de SM especialmente en los niveles asistenciales primarios o en aquellos países donde el acceso a determinadas pruebas es más difícil.

## Bibliografía

1. Leeder S. A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies. Columbia University, New York. 2004.
2. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
3. Krakauer NY, Krakauer JC. A new Body Shape Index predicts mortality hazard independently of Body Mass Index. *Plos One*. 2012;7(7):e39504.
4. Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Fereidoun A. Prognostic significance of the Complex "Visceral Adiposity Index" vs simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:20.
5. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Alnaamil AM, Sabico S, Al-Ajlan A, et al. Sensitivity of various indices in identifying cardiometabolic disease in Arab adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:101.
6. Patil VC, Parale GP, Kulkarni PM, Patil HV. Relation of anthropometric variables to coronary artery disease risk factors. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011; 15(1):31-7.
7. Akpınar O, Bozkurt A, Acartürk E, Seydaoglu G. A new index (CHO-LINDEX) in detecting coronary artery disease risk. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013; 13:315-9.
8. Gondin-Pitanga FJ, Lessa I. Anthropometric indexes of obesity as an instrument of screening for high coronary risk in adults in the city of Salvador-Bahia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;85(1):26-31
9. Motamed N, Perumal D, Zamani F, Ashrafi H, Haghjoo M, Saeedian FS, et al. Conicity Index and Waist-to-Hip Ratio Are Superior Obesity Indices in Predicting 10-Year Cardiovascular Risk Among Men and Women. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):527-34.
10. Amini M, Esmailzadeh A, Sadeghi M, Mehvarifar N, Amini M, Zare M. The association of hypertriglyceridemic waist phenotype with type 2 diabetes mellitus among individuals with first relative history of diabetes. *JRMS*. 2011; 16(2):156-64.
11. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, Wareham NJ, Kastelein JJP, Khaw KT, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *CMAJ*. 2010;182(13):1427-32.
12. Egeland GM, Igland J, Nygard O, Sulo G, Tell GS. Hypertriglyceridemic-waist phenotype is a useful global assessment tool for predicting acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2015;3:4
13. Tian S, Zhang X, Xu Y, Dong H. Feasibility of body roundness index for identifying a clustering of cardiometabolic abnormalities compared to BMI, waist circumference and other anthropometric indices: the China Health and Nutrition Survey, 2008 to 2009. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4642.j
14. Zhang N, Chang Y, Guo X, Chen Y, Ye N, Sun Y. A Body Shape Index and Body Roundness Index: Two new body indices for detecting association between obesity and hyperuricemia in rural area of China. *Eur J Intern Med*. 2016;29:32-6.
15. Chang Y, Guo X, Chen Y, Guo L, Li Z, Yu S, et al. A body shape index and body roundness index: two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in northeast China. *BMC Public Health*. 2015;15:794.
16. Liu PJ, Ma F, Lou HP, Zhu YN. Body roundness index and body adiposity index: two new anthropometric indices to identify metabolic syndrome among Chinese postmenopausal women. *Climacteric*. 2016 Jul 13:1-7.
17. López AA, Cespedes ML, Vicente T, Tomas M, Bennasar-Veny M, Tauler P, Aguilo A. Body adiposity index utilization in a Spanish Mediterranean population: comparison with the body mass index. *PLoS One*. 2012;7(4):e35281.
18. Zaki ME, Kamal S, Reyad H, Yousef W, Hassan N, Helwa I, et al. The Validity of Body Adiposity Indices in Predicting Metabolic Syndrome and Its Components among Egyptian Women. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(1):25-30.
19. Namazi Shabestari A, Asadi M, Jouyandeh Z, Qorbani M, Kelishadi R. Association of Lipid Accumulation Product with Cardio-Metabolic Risk Factors in Postmenopausal Women. *Acta Med Iran*. 2016;54(6):370-5.
20. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index. A reliable indicator of visceral function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4):920-2.
21. Thomas DM, Bredlau C, Bony-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity*. 2013;21(11):2264-71.
22. Chen BD, Yang YN, Ma YT, Pan S, He CH, Liu F, et al. Waist-to-Height Ratio and Triglycerides/High-Density Lipoprotein Cholesterol Were the Optimal Predictors of Metabolic Syndrome in Uighur Men and Women in Xinjiang, China. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Jun;13(5):214-20.
23. Ehrampoush E, Arasteh P, Homayounfar R, Cheraghpour M, Alipour M, Naghizadeh MM, et al. New anthropometric indices or old ones: Which is the better predictor of body fat?. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 S1871-4021(16)30201-6.
24. Mora-García GJ, Gómez-Camargo D, Mazonett E, Alario Á, Fortich Á, Gómez-Alegría C. Anthropometric parameters' cut-off points and predictive value for metabolic syndrome in women from Cartagena, Colombia. *Salud Publica Mex*. 2014;56(2):146-53.
25. Abruzzese GA, Cerrone GE, Gamez JM, Graffigna MN, Belli S, Lioy G, et al. Lipid Accumulation Product (LAP) and Visceral Adiposity Index (VAI) as Markers of Insulin Resistance and Metabolic Associated Disturbances in Young Argentine Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res*. 2016 Aug 29. [Epub ahead of print].
26. Joshi H, Shah K, Patel P, Prajapati J, Parmar M, Doshi D, et al. Novel indexes for diagnosing metabolic syndrome in apparently healthy Gujarati Asian Indians: a cross-sectional study. *QJM*. 2016 Apr 15. pii: hcw056.
27. Gadelha AB, Myers J, Moreira S, Dutra MT, Safons MP, Lima RM. Comparison of adiposity indices and cut-off values in the prediction of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Jul-Sep;10(3):143-8.
28. Vidigal Fde C, Ribeiro AQ, Babio N, Salas-Salvadó J, Bressan J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Feb 11;7:6.

# Programa de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares. Evaluación del período 2013-2016

*Palliative Care Program of the Balearic Islands. Evaluation of the period 2013-2016*

**Noemí Sansó<sup>1</sup>, Estefania Serratusell<sup>2</sup>, Joan Llobera<sup>3</sup>, Eusebi Castaño<sup>4</sup>,  
Mercé Llagostera<sup>5</sup>, Carlos Serrano<sup>5</sup>, Antonia Rotger<sup>5</sup>, Enric Benito<sup>6</sup>**

1. Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de las Islas Baleares.

2. Servei de Salut de les Illes Balears.

3. Unidad de Investigación. Atención Primaria de Mallorca. Ibsalut. IDISPA.

4. Conselleria de Salut de les Illes Balears.

5. Centro coordinador del Programa de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares. Ibsalut.

6. Consultor senior en Cuidados Paliativos. Portals Nous (Calvià).

## Correspondencia

Noemí Sansó

Universidad de les Illes Balears

Departamento de Enfermería y Fisioterapia

Carretera de Valldemossa Km. 7.5

E-mail: noemi.sanso@uib.es

**Recibido:** 17 – X – 2016

**Aceptado:** 21 – XII – 2016

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.35

*Las ideas tienen piernas...aunque son las personas las que las hacen andar*

## Resumen

La Conselleria de Salut de la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares (IB), define en el año 2013 el Programa de Cuidados Paliativos de las IB, con el objetivo de proporcionar a los pacientes con enfermedad crónica avanzada y a sus familiares, una atención integral, en cualquier nivel asistencial durante todo el proceso, basada en el reconocimiento del derecho a recibir el mejor tratamiento siguiendo criterios de eficiencia, equidad y calidad. Se utilizó para su elaboración una metodología participativa, consultando a los expertos y agentes implicados, mediante grupos nominales, métodos de consenso, uso de la técnica Delphi y entrevistas, además de apoyarse en la bibliografía científica disponible y en los estándares y recomendaciones nacionales e internacionales. El presente artículo recoge los principales resultados obtenidos a partir de la implementación del Programa, así como las líneas estratégicas aún vigentes, destacando las principales áreas de mejora con el propósito de servir de base para el diseño y planificación del Programa de Cuidados Paliativos para los próximos años.

**Palabras clave:** Cuidados paliativos, Planificación Regional, Evaluación de Programas y Proyectos en Salud

## Abstract

In 2013, the Health Department of the Balearic Islands (BI) Autonomous Government defined the Palliative Care Program of the BI. The main objective was to provide chronic advanced patients and their families a whole attention, at all care levels, during all the process. This attention is based on the right of patients to receive the best treatment, following efficiency, equity and quality criteria. A participative methodology was used to build up the Program, consulting experts and implied agents, through nominal groups, consensus methods and the use of the Delphi technique and interviews. Moreover, it was supported by the scientific literature available, and by national and international standards and recommendations. This article shows the main results of the Program implementation, as well as the main strategic lines, still in force. We also highlight the main areas for improvement, as the base for the design of new Palliative Care Programs.

**Keywords:** Palliative Care, Regional Health Planning, Program Evaluation

## Introducción

Desde hace varias décadas, los sistemas de salud occidentales, promueven la atención profesional y humanizada, orientada a dar respuesta a las necesidades de las personas –pacientes y familiares–, que se enfrentan a las últimas etapas de la enfermedad crónica avanzada y terminal.

A mediados de los años 70 varias resoluciones del Consejo de Europa comienzan a estimular el desarrollo de los cuidados paliativos (CP) en los países miembros<sup>1-3</sup>. La recomendación 24 del Consejo de Europa (2003) subraya, asimismo, que es una responsabilidad de los gobiernos el garantizar que los CP sean accesibles a todos los que los necesiten<sup>4</sup>. Esta recomendación insiste en la necesidad de desarrollar un marco político nacional coherente e integral para los CP que deben ser parte del sistema de cuidados de salud de los países y, como tal, un elemento de los planes de salud generales.

Como respuesta a estas recomendaciones, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el año 2001 las Bases para el desarrollo del Plan Nacional de Cuidados Paliativos, aprobadas por el Consejo Interterritorial el 18 de diciembre del año 2000<sup>5</sup>. El 10 de mayo de 2005, la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados aprobó una proposición no de Ley sobre cuidados paliativos<sup>6</sup>.

En diciembre de 2005, la Dirección General de la Agencia de Calidad organizó la Jornada «Cuidados Paliativos en el SNS: Presente y Futuro», inicio la elaboración de la Estrategia de Cuidados Paliativos del SNS que se publicó en el año 2007<sup>7</sup>.

En nuestra comunidad en septiembre de 2008 se constituyó el Comité Técnico de la Estrategia Balear de CP, liderado por Marta Verdguer primero y por Yolanda Muñoz después y, fruto de su esfuerzo, que contó con el apoyo de la Consellería de Salut y del llsalut, elaboró la primera Estrategia Balear de CP 2009-2014<sup>8</sup>.

En junio de 2011 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, fijó las líneas estratégicas de: divulgación, formación de profesionales, formación de cuidadores y sistemas de información y dotó a las comunidades autónomas de una importante financiación para su desarrollo.

En noviembre de 2011, un nuevo equipo profesional se hizo cargo de la Estrategia de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares. Desde la Consellería de Salut, integrando los recursos ya disponibles de las Direcciones Generales de Familia, Bienestar Social y Atención a personas en Situación Especial y la Dirección General de Gestión Económica y Farmacia, se promovió la creación de la Unidad de la Estrategia de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares (ECPIB), con la misión de pro-

mover la mejora de la atención al final de la vida en las Islas Baleares a través de la formación, la docencia, la investigación y la divulgación en CP, así como mediante la observación y seguimiento de la práctica clínica en este ámbito de atención.

Una primera acción del nuevo equipo fue realizar la III Jornada de la Estrategia de CP de 2012 de las Islas Baleares con la participación de clínicos, sanitarios y agentes del ámbito social referentes de toda la comunidad, para estudiar las prioridades de acción. Las conclusiones de esta Jornada pusieron de manifiesto la ausencia de recursos en algunas áreas y la inequidad en la atención en nuestra comunidad, concluyendo en la conveniencia de desarrollar un Programa de CP (PCPIB), para mejorar la accesibilidad de los CP en nuestra comunidad y reducir la variabilidad en la calidad de la atención. Así pues, la unidad de la ECPIB inició el proceso de elaboración del PCPIB, con el objetivo de proporcionar a los pacientes con enfermedad avanzada y a sus familiares, una atención integral, en cualquier nivel asistencial durante todo el proceso, basada en el reconocimiento del derecho a recibir el mejor tratamiento siguiendo criterios de eficiencia, equidad y calidad. Se utilizó para su elaboración una metodología participativa, consultando a los expertos y agentes implicados, mediante grupos nominales, métodos de consenso, uso de la técnica Delphi y entrevistas, apoyándose en la bibliografía científica disponible y en los estándares y recomendaciones nacionales e internacionales.

El Programa elaborado de forma participativa con 140 expertos clínicos se aprobó y presentó el mes de junio de 2013 y fue publicado en esta revista hace 3 años<sup>9</sup>. Desde entonces, el Centro Coordinador del Programa, con el apoyo de la Gerencia del llsalut y de su Dirección Asistencial de quien aquel depende, ha ido desarrollando el Programa, con la colaboración de las gerencias de las diferentes áreas.

En el último trimestre de 2016 se cierra una etapa del programa, que se planteó para el período 2013-2016 y se abre un nuevo período, las personas que han liderado la Estrategia y el Programa han cedido esta responsabilidad a un nuevo equipo. Parece una circunstancia favorable para hacer balance de una etapa y desde la experiencia de estos años, ofrecer propuestas para seguir desarrollando esta labor que a pesar de los logros obtenidos, se encuentra en los albores de su plena implantación.

Este artículo pretende, en el momento de cambio de liderazgo del programa, hacer balance de una etapa, evaluar el desarrollo del Programa conseguido en estos 3 años y proponer las líneas de desarrollo para el futuro más próximo.

Empezaremos por comparar los objetivos que se proponían en el artículo de Medicina Balear de 2013<sup>9</sup> y los logros o desarrollo de los objetivos propuestos.



Las líneas estratégicas del plan de acción se detallan en la **tabla I**.

**Tabla I:** Líneas estratégicas Programa de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares 2013-2016.

<b>Línea estratégica 1</b> Organización y coordinación
<b>Línea estratégica 2</b> Potenciación de la atención primaria como referente de los pacientes y de sus familiares en la atención de los cuidados paliativos
<b>Línea estratégica 3</b> Adaptación del nivel básico de cuidados paliativos
<b>Línea estratégica 4</b> Adaptación de recursos asistenciales especializados en cuidados paliativos
<b>Línea estratégica 5</b> Mejora de los sistemas de información
<b>Línea estratégica 6</b> Formación y capacitación de profesionales
<b>Línea estratégica 7</b> Acreditación, evaluación y seguimiento
<b>Línea estratégica 8</b> Información y sensibilización a profesionales y ciudadanos

El Programa se coordina mediante la creación del Centro Coordinador del PCPIB, que sustituye la Unidad de la ECPIB. Este depende de la Dirección Asistencial del Servicio de Salud de las Islas Baleares (Decreto 49/2014)<sup>10</sup>. Se propone un periodo de vigencia de 4 años, entre 2013 y 2016, y describe 30 acciones para dar respuesta a las 8 líneas estratégicas definidas.

## Resultados

Las acciones propuestas por el Programa que se han implementado durante el periodo 2013-2016 se detallan a continuación:

### Línea estratégica 1: organización y coordinación

Esta línea apostaba por la mejora de la organización y de la coordinación de la atención paliativa de las IB, de forma que bajo una coordinación única, se homogeneizaran los equipos específicos, disminuyera la variabilidad clínica y mejorara la cobertura, la continuidad de los cuidados y la calidad asistencial.

El Centro Coordinador del Programa ha sido el responsable de: velar por el cumplimiento de la ECPIB y realizar el seguimiento de sus objetivos; liderar el Programa; promover la cultura de evaluación interna y externa de los servicios especializados en CP; promover la investigación en CP; impulsar programas formativos para los profesionales de CP; y ejercer de interlocutor entre la administración y los servicios de atención de CP.

Para poder desarrollar las acciones que el Programa pretendía llevar a cabo, resultó fundamental la construcción de un sentimiento de pertenencia entre colectivo de profesionales de servicios específicos de CP. Hasta el momento de la puesta en marcha del Programa, los profesionales de CP que, cabe destacar, no disponen de especialidad sanitaria reconocida para ninguna de las disciplinas, buscaban el sentido de pertenencia como colectivo, celebrando encuentros bianuales de profesionales de las IB. Estas reuniones de carácter científico, han tenido también una importante vertiente emocional, se estrechaban lazos para formar una red informal de consulta y apoyo a la cual recurrir en las frecuentes dificultades que el trabajo conlleva. Por primera vez, con la creación del Centro Coordinador, este grupo de profesionales, contó con un nexo de unión formal entre todos ellos. No sólo era el ente que les representaba ante la administración sanitaria, luchando por mejoras estructurales para aumentar la cobertura de la atención paliativa, sino que mediante reuniones presenciales periódicas, ponía en común la realidad de cada servicio, elaborando protocolos y documentos de consenso (como el protocolo de sedación), destacando las buenas prácticas, buscando soluciones para las áreas de mejora, pactando objetivos y ofreciendo soporte y apoyo en todo momento. Así se construyó un sentido de pertenencia, un “nosotros”, que aglutinaba a los profesionales de CP que por primera vez se han sentido representados y apoyados por la administración sanitaria. Este sentimiento de pertenencia y la red de relaciones establecida, se ha considerado un importante estímulo por la mayoría de profesionales.

### Línea estratégica 2: potenciación de la Atención Primaria como referente de los pacientes y de sus familiares en la atención de los cuidados paliativos

El programa siguiendo las líneas de la Estrategia se centraba en la atención primaria (AP), y para reforzar el papel de sus profesionales, planteaba la creación de la figura del profesional referente (médico y enfermera) en cuidados paliativos (CP) en cada centro de salud, así como el establecimiento de un plan de formación avanzado en CP para estos referentes de cada equipo de AP.

Aprovechando la magnitud y carácter innovador del proyecto de creación de la figura de los profesionales referentes en CP, se decidió utilizar una metodología de ensayo clínico en el diseño, para garantizar la validez de los resultados, con el objetivo de evaluar el impacto de la intervención. Con la colaboración de la unidad de investigación de la Gerencia de AP de Mallorca, se solicitó al Instituto de Salud Carlos III una ayuda competitiva para la financiación del proyecto titulado “Evaluación del efecto de una intervención multidimensional en atención primaria en la identificación temprana del paciente paliativo y en el uso apropiado de recursos: Ensayo clínico aleatorizado por clúster”, proyecto que fue aprobado, se ha realizado la fase de intervención, incidiendo en la formación de los equipos y empoderamiento de un médico y una enfermera referente

en cada equipo de AP. Actualmente esta finalizando la fase de seguimiento y se procederá a su evaluación.

En respuesta a esta línea estratégica y en el marco de este proyecto de investigación se han formado referentes en 38 centros de atención primaria de las IB (66%). Durante los años 2013 y 2014 se identificaron a los profesionales referentes en CP de AP del sector sanitario de Tramuntana y a la mitad de los profesionales referentes del sector sanitario de Ponent y se les proporcionó formación avanzada que incluía formación específica por parte de los equipos de CP, y rotaciones por servicios especializados en CP. Durante el año 2015 se identificó y formó a la mitad de los referentes del sector sanitario de Migjorn, y a la totalidad del sector de Llevant y de las islas de Ibiza y Formentera. Durante el año 2016 se han identificado y formado los referentes de Atención Primaria de Menorca. Esta formación ha tenido una excelente acogida tanto por parte de los profesionales, como por la Unidad de Investigación y la gerencia AP. Contando con una estrecha colaboración que ha facilitado su implementación.

### Línea estratégica 3: adaptación del nivel básico de cuidados paliativos

Al igual que en AP, el programa proponía la creación de la figura de profesionales referentes de CP (médico y enfermera) en los servicios diurnos de los hospitales de las IB (neurología, medicina interna, oncología, hematología y urgencias), así como el establecimiento de un protocolo de sedación paliativa y una vía clínica de atención a los últimos días.

Durante los años 2013 y 2014 se realizó formación de los profesionales del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Inca. En 2015 se inició la colaboración con el Servicio de Neurología del hospital de referencia de las IB, organizando formación específica CP en el paciente neurológico. De la misma forma se trabajó durante el año 2015 con los servicios de oncología, cardiología y de urgencias extrahospitalarias (O61) llevando a cabo diversas acciones formativas.

Además, con el objetivo de incorporar la atención paliativa en el cuidado de las personas con enfermedad crónica avanzada, y a petición de los responsables de la Estrategia de Enfermedad Renal Crónica, se creó una comisión sobre tratamiento conservador de la Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA). Se realizaron diversas acciones formativas dirigidas a los profesionales de las unidades de nefrología de la Comunidad y se publicó una Guía ERCA-Pal, pionera en nuestro país<sup>11</sup>.

Durante este proceso, ha sido muy gratificante encontrar algunos profesionales selectos de la atención hospitalaria, provenientes de distintas disciplinas, con una sensibilidad hacia la necesidad de incorporar un modelo de atención centrado en las personas, más que en la enfermedad. Su interés en conocer el modelo de atención integral que ofrecen los CP, ha facilitado el introducir –todavía en sectores limitados–, la conciencia paliativa en la atención hospitalaria.

El programa también proponía extender el modelo de profesionales referentes en CP en las residencias geriátricas públicas o concertadas. En otoño de 2016 se ha iniciado la formación de estos referentes en la isla de Menorca, así como en el sector de Llevant; y se prevé extender la formación al resto.

### Línea estratégica 4: adaptación de recursos asistenciales especializados en cuidados paliativos

Partiendo del análisis de las necesidades de atención paliativa especializada, el PCPIB promovía una adecuación y mejora de los recursos especializados en la Comunidad. Se planteó la creación de las Unidades de Medicina Paliativa en cada sector que integrasen las ya existentes Unidades de Cuidados Paliativos (UCP) y las Unidades de Soporte Hospitalario (USH). Durante el segundo semestre de 2013 y el año 2014, se creó la Unidad de Medicina Paliativa del Sector Ponent, con la USH correspondiente ubicada en el Hospital Universitari Son Espases, dependiente del equipo de CP del Hospital General. Esta experiencia piloto deberá ser evaluada y reformulada en el futuro. En el mismo sector, se consolidó la UCP Pediátricos de referencia en la comunidad, la cuarta en nuestro país y que tiene un importante rol docente a nivel nacional.

En los sectores sanitarios de Migjorn y Llevant se crearon durante el año 2015 las USH del H. Son Llàtzer y del Hospital de Manacor, que se ocupan de la valoración y adecuación del plan de atención de los pacientes ingresados con enfermedades crónicas avanzadas.

En base a las recomendaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) para la estimación de los recursos especializados en CP, se planteó un aumento de los recursos que prestan la atención domiciliar especializada en CP en nuestra comunidad denominados equipos de soporte a la atención domiciliar (ESAD) y dependientes de AP. Durante el año 2015, se aumentaron los equipos pasando de 5 a 7 en la Isla de Mallorca, adaptándose así a los ratios establecidos por la SECPAL<sup>12</sup>.

En la **tabla II** pueden observarse los cambios realizados en las Islas Baleares en estos tres años, en cuanto a los recursos específicos en CP. Cabe destacar que los recursos presentes en la Comunidad en el año 2012, cuando se llevó a cabo el análisis de situación, a partir de la cual se diseñó el PCPIB, no difieren significativamente de los que se disponía en el año 2007 ya detallados en el trabajo publicado entonces en esta revista<sup>9</sup>.

### Línea estratégica 5: mejora de los sistemas de información

El PCPIB planteaba la necesidad de mejora de los sistemas de información sanitaria para facilitar la coordinación entre los diferentes recursos y garantizar la continuidad asistencial. Para mejorar y unificar los sistemas de información y el registro en la atención del paciente paliativo, se decidió desarrollar un entorno específico para el paciente paliati-

Tabla II: Evolución de los recursos específicos en cuidados paliativos en las Islas Baleares entre los años 2012 y 2016.

	Situación año 2012	Situación año 2016
<b>Equipos de Soporte de Atención Domiciliaria (ESAD)</b>	Mallorca: 5 microequipos Menorca: 2 microequipos Ibiza y Formentera: 2 microequipos	Mallorca: 7 microequipos Menorca: 2 microequipos Ibiza y Formentera: 2 microequipos
<b>Unidades de Cuidados Paliativos (UCP)</b>	2 UCP: ubicadas en el Hospital Joan March y Hospital General. Con un total de 40 camas	3 UCPS: ubicadas en el Hospital Joan March, Hospital General y Hospital San Juan de Dios. Con un total de 60 camas
<b>Equipos de Soporte Hospitalario (ESH)</b>	Ninguno	1 ESH en el Hospital Son Llàtzer 1 ESH en el Hospital Manacor
<b>Referentes en CP en los equipos de Atención Primaria</b>	Ninguno	Mallorca: 60 referentes (médicos y enfermeras) Menorca: 10 Ibiza: 14 Formentera: 2
<b>Unidades de Cuidados Paliativos Pediátricos (UCPP)</b>	Ninguno	1 UCPP que cuenta con 2 pediatras y 2 enfermeras además de psicóloga y trabajadora social a tiempo parcial

vo en la historia de salud, dentro del programa de atención del paciente con enfermedad crónica (PAPEC). Se elaboraron los requerimientos específicos mediante la creación de un grupo de trabajo multidisciplinar y de diferentes niveles asistenciales. El proyecto pese a la dedicación y esfuerzo de muchos profesionales, no se pudo implementar por falta de presupuesto y por no conseguir la integración automática de la información en la historia clínica electrónica general del paciente.

También dentro de esta línea estratégica 5, se ha trabajado en la aplicación de herramientas validadas de identificación del paciente paliativo y de clasificación de pacientes en función de su complejidad. Para sistematizar y unificar criterios entre los profesionales, se seleccionaron los cuestionarios NECPAL CCOMS-ICCO<sup>13</sup> e IDC-Pal<sup>14</sup>, favoreciendo su incorporación a la práctica clínica. Para facilitar la implementación de estas herramientas, se ha trabajado a diferentes niveles, cabe destacar la elaboración de videos formativos sobre su utilización, estos videos editados por el Centro Coordinador, utilizados durante los cursos de formación, han sido útiles para otros profesionales de otros equipos y otras comunidades, a través del canal que el Programa creó en Youtube.

#### Línea estratégica 6: formación y capacitación de profesionales

La mayoría de estas actuaciones se basaron en la formación, ya que sólo desde la mejora de las competencias en atención paliativa de los profesionales de la salud, conseguiremos garantizar una atención adecuada. La formación es estratégica para el PCPIB y la principal palanca de cambio, por ello las acciones formativas deben estar diseñadas de manera ajustada a las necesidades y enfocadas al desarrollo de las competencias necesarias para la atención paliativa. Así pues, la formación ha sido una línea prioritaria del Programa a la que se han

dedicado la mayoría de recursos económicos y muchas horas de preparación y coordinación. Aprovechando la entonces reciente publicación del Libro Blanco de la formación de la EAPC<sup>15,16</sup>, se creó un grupo de trabajo interdisciplinar, se definieron las 8 competencias básicas para profesionales de los servicios básicos y especializados de CP. Para cada competencia se establecieron diferentes niveles de intensidad de consecución de la misma. Así las competencias son únicas y compartidas para todos los profesionales, la diferencia radica en el nivel, siendo sensiblemente superior al resto para los profesionales de los servicios especializados en CP. A partir de estas competencias y en base a los objetivos docentes, se diseñaron las acciones del Plan de Formación.

En resumen: durante el periodo 2012-2016 se han llevado a cabo 63 acciones formativas, que suman casi 1.300 horas lectivas. En la formación han participado 2.568 profesionales, las valoraciones de satisfacción dieron una puntuación media de 3,61 sobre 4 puntos. En esta misma línea estratégica y para velar por la mejora y homogeneización de la formación de los residentes de todas las especialidades en ciencias de la salud, se creó una comisión que se reúne bianualmente donde participan los responsables de cada equipo que acoge los residentes y profesionales en formación y en la que se valora y comparte la experiencia docente y se proponen criterios de mejora.

#### Línea estratégica 7: acreditación, evaluación y seguimiento

Desde el Programa se proponía la necesidad de establecer sistemas de evaluación periódicos que permitieran el desarrollo del PCPIB siguiendo el ciclo de mejora continuada.

Se consensuaron y establecieron unos indicadores mínimos de seguimiento con el nivel básico y especializado de atención que se recogen anualmente como medida de seguimiento.

### Línea estratégica 8: información y sensibilización a profesionales y ciudadanos

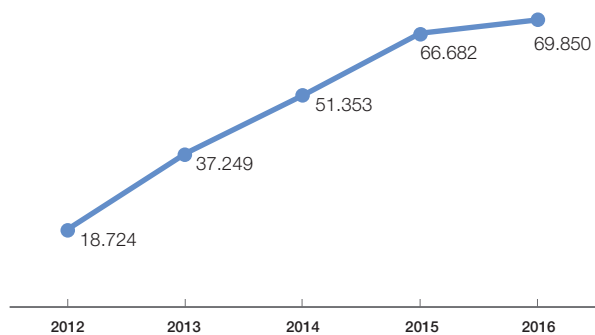
El PCPIB pretendía mejorar el nivel de información sobre el modelo de atención de CP que se ofrece a la población y a los profesionales de la salud y del ámbito social.

Durante los años 2012 y 2014 se organizaron la III y IV Jornada de la Estrategia de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares con un total de 377 asistentes. El Centro Coordinador del PCPIB tiene una página web <http://cuidadospaliativos.caib.es> como recurso de consulta para el profesional y usuario y es una herramienta de divulgación del modelo de atención y de sus recursos. En el **gráfico 1** puede observarse la tendencia positiva del número de visitas recibidas en la página.

Desde el Programa se ha dado soporte, a la celebración del Día internacional de los CP, y se ha participado ofreciendo la aportación del modelo de atención paliativa en otras jornadas de carácter científico, como el Día Internacional de la Enfermería.

Dentro de esta línea estratégica se elaboró, con la colaboración de la Asociación de Voluntarios de Cuidados Paliativos DIME, una *Guía de recomendaciones para el acompañamiento en los últimos días*<sup>17</sup>. Se trata del primer documento de estas características en nuestro país,

**Gráfico 1:** Número de visitas a la página web. Años 2012-2016.



Estimación realizada para el año 2016 sobre las visitas hasta día 15 de julio de 2016

dirigido a cuidadores, que aborda la descripción y manejo de los síntomas físicos habituales durante la fase de agonía, y los aspectos emocionales y espirituales.

Durante estos años, se ha fomentado la presencia del programa en redes sociales como *Youtube* y *Twitter* favoreciendo la divulgación de las noticias relacionadas con el PCPIB de forma ágil e inmediata.

La última actividad divulgativa ha sido la elaboración un vídeo documental, contando con la colaboración de la Asociación de Voluntarios de Cuidados Paliativos DIME y la Asociación de Profesionales de Cuidados Paliativos ILLESPAL.

Este vídeo divulgativo pretende dar a conocer el Modelo de Atención Paliativa a la población general. Su presentación se realizó en el Club Diario de Mallorca y contó con la presencia de la Consejera de Salud de las Islas Baleares. El vídeo ha sido reproducido en la televisión pública autonómica, así como en otros canales públicos y privados de ámbito local y se encuentra disponible en el canal Youtube del Centro Coordinador (<http://goo.gl/oxleO>), donde en el primer mes ha recibido más de 2000 visitas.

### Actuaciones transversales

El PCPIB ha promovido la creación de un marco legal que garantizara los derechos y los cuidados de las personas durante el proceso de morir. Y que recogiera igualmente los derechos y obligaciones de los profesionales y de las instituciones sanitarias que los atienden. Por iniciativa del equipo del Centro Coordinador del Programa y de acuerdo con la Dirección General de la que dependía la Estrategia se creó un equipo técnico multidisciplinar que incluía sanitarios, juristas y miembros de la administración que elaboró una propuesta de ley, que tras diversas vicisitudes y junto con el trabajo realizado por los diferentes grupos parlamentarios y el consenso que se promovió entre estos, se promulgó como la Ley 4/2015, de 23 de marzo, de derechos y garantías de la persona en el proceso de morir, aprobada por aclamación, es decir con el máximo consenso<sup>18</sup>. Esta ley ratifica, entre otros, el derecho a recibir atención paliativa al final de la vida y de su desarrollo normativo, se espera lograr una importante mejora en las garantías de la calidad de la atención paliativa en nuestra comunidad.

La promoción de la investigación, ha sido otra de las acciones transversales que ha estado presente durante todo el desarrollo del Programa. Así se han publicado en este periodo 15 artículos en revistas científicas (9 de los cuales indexados en el Journal Citation Report JCR)<sup>19-28</sup>, se han publicado diferentes manuales, se han escrito 4 capítulos de libro, así como se ha participado activamente mediante comunicaciones en congresos de ámbito nacional e internacional. Además se ha participado en 3 proyectos financiados<sup>29-31</sup> y se ha diseñado y financiado por el Programa, el estudio *Análisis descriptivo de los procedimientos recibidos en la última etapa de vida en el Hospital de Manacor*. Abriendo con este estudio una línea que esperamos sirva para evaluar la eficiencia –en términos de ahorro de sufrimiento y de coste económico– de los CP.

En cuanto a la financiación, el Programa ha contado con un sistema mixto, por un lado los recursos humanos destinados al Centro coordinador, han sido sufragados por el Servicio de Salud, las acciones derivadas de la actividad del Centro coordinador (formación, investigación y divulgación) han sido financiadas mediante unos fondos finalistas que destinó en el año 2011 el Ministerio de Sanidad para el desarrollo en cada una de las Comunidades Autónomas, de la Estrategia de Cuidados Paliativos. Además de los fondos propios provenientes del presupe-



to finalista mencionado, el Centro coordinador desde el primer momento ha buscado alianzas y sinergias que permitiesen la sostenibilidad de las actividades del Programa. De esta manera ha conseguido la colaboración de entidades externas, entre otras, la Gerencia de AP de Mallorca, Escuela Balear de Administraciones Públicas (EBAP), las gerencias de los diferentes hospitales públicos de las islas, Asociación APPROP, Asociación DIME, Asociación ILLESPAL, Colegio Oficial de Médicos de las Islas Baleares y el Sindicato SATSE. Gracias a estas colaboraciones, entre los años 2012 y 2015 el Programa ha asumido el 69,2 % del gasto directo de las acciones realizadas, asumiendo el 30,8% las entidades colaboradoras.

## Discusión y conclusiones

En nuestra comunidad, entre 2011 y 2016 se han dado unas circunstancias especiales que han permitido plantear, a través de un programa específico, que aquí se evalúa, el principio de un cambio importante en la mejora de la atención profesional y humanizada al proceso de morir.

Para resumir los cambios más significativos, conseguidos por el Programa en estos años diríamos que han sido: A) el considerable aumento de recursos específicos de CP consolidados y conseguidos en una época de crisis económica y de recortes sanitarios. B) la gran cantidad de profesionales que a través del programa han conocido el modelo de atención y han pasado a sentirse parte de la red de profesionales que participan en la atención directa y que lideran o son referentes de los CP en los servicios generales, de AP o hospitalarios. C) La incipiente penetración del modelo en algunos servicios diana de los hospitales de agudos, y equipos específicos como el O61. D) El establecimiento de criterios de identificación de paciente paliativo y de clasificación de paciente paliativo complejo y su inclusión en los sistemas de información que permite una identificación temprana de los paciente y unos criterios de derivación a servicios específicos que no existían al comienzo. E) Una inclusión de los equipos de CP en el circuito docente de nuevos profesionales sanitarios que permite un mejor conocimiento y difusión de los recursos y del modelo. F) El mejor conocimiento de la población y de los propios profesionales sanitarios de los recursos específicos. G) Haber podido dotar desde el Programa a los equipos de un soporte para la promoción de la atención experta y humanizada que hasta hace poco tenía como "medicina de segunda categoría". H) Habernos dotado como comunidad de una ley, aun por desarrollar, que permite garantizar los derechos de las personas, pacientes familiares y profesionales en el proceso de morir. I) Haber establecido las bases para una investigación orientada a la promoción de la medicina centrada en la persona. J) Finalmente pero no menos importante, la creación de una estructura- el Centro Coordinador del Programa de CP-, dentro del Ibsalut, dependiente de la dirección Asistencial que a través de

un decreto de Consejo e Gobierno consolida un equipo específico dedicado a la promoción y desarrollo de lo que hasta entonces era tan solo una estrategia.

### Cómo se ha podido hacer esto?

Nos parece oportuno valorar las condiciones –el nicho ecológico– que han permitido estos cambios. Lo que un momento dado fueron circunstancias favorables, la aprobación de una Estrategia Autonómica y la dotación económica excepcional llegada desde el Ministerio, juntamente con la dedicación y entrega de unos profesionales comprometidos, desde el conocimiento que supone el sufrimiento diario de las personas implicadas en el proceso, enfermos, familiares y profesionales, por ausencia de un modelo que cubra las necesidades de esta etapa de la vida.

### ¿Qué hay que hacer a partir de ahora?

A pesar de que la valoración en el cuarto año de implantación del PCPIB es claramente positiva, somos conscientes de todo lo que queda por hacer. Aunque la mayor parte de las acciones y objetivos que se planteaban han sido completados, algunos otros no han podido llevarse a cabo, bien por haber encontrado dificultades insalvables en el momento de la ejecución, bien por haber cambiado las circunstancias del entorno que propiciaban el planteamiento de objetivos o acciones diferentes. Así cabe destacar, entre las acciones aún vigentes como necesarias pero no ejecutadas, las siguientes: la mejora de la capacitación en atención paliativa de los profesionales sanitarios de las residencias geriátricas, la puesta en marcha de un programa de actuación en los servicios de urgencias hospitalarios y dependientes de AP que mejore la identificación y tratamiento del paciente paliativo, la mejora de la coordinación interniveles asistenciales, la creación de la figura de profesional referente en CP en los servicios hospitalarios con elevada prevalencia de pacientes crónicos avanzados y la mejora de los sistemas de información tanto para el manejo de los pacientes con necesidades de cuidados paliativos como en los sistemas de explotación de los datos de atención a estos pacientes. Se necesita un nuevo análisis de la situación que permita plantearse nuevas metas y acciones para los próximos años. La elaboración del nuevo programa, podrá definir líneas estratégicas de actuación, aunque a grandes rasgos, podemos apuntar la necesidad de seguir trabajando en la formación de los profesionales de la salud; la mejora de la identificación del paciente paliativo o en situación de cronicidad avanzada; la penetración del modelo de atención entre la población y comunidad sanitaria; el desarrollo de sistemas de información adecuados que permitan el seguimiento de indicadores de calidad asistencial en el paciente paliativo; la consolidación de la investigación como herramienta de evaluación de los proyectos en unos casos y, como motivación para la excelencia clínica siempre; y en el empoderamiento de la atención primaria como eje sobre el cual debe pivotar la atención al paciente paliativo, dando prioridad siempre que sea posible la atención en el domicilio del paciente.



## Bibliografía

1. Resolución 613 (1976) del Consejo de Europa sobre los derechos de los enfermos y moribundos. Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa, adoptada el 29 de enero de 1976.
2. Recomendación Rec 779 (1976) del Consejo de Europa sobre los derechos de los enfermos y moribundos. Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa, adoptada el 29 de enero de 1976.
3. Resolución (1995) sobre el respeto de los derechos humanos en la Unión Europea. Diario Oficial n.º C 132 de 28/04/1997 p. 0031.
4. Recomendación Rec (2003) 24 del Comité de Ministros de los estados miembros sobre organización de cuidados paliativos. Madrid: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. [http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/CUIDADOS\\_PALIATIVOS/opsc\\_est6.pdf.pdf](http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/CUIDADOS_PALIATIVOS/opsc_est6.pdf.pdf)
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Cuidados Paliativos. Bases para su desarrollo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.
6. Proposición no de Ley 14/02 sobre cuidados paliativos. Boletín Oficial de las Cortes Generales del Congreso de los Diputados, serie D, n.º 191 (25 abril de 2005).
7. Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2007.
8. Estratègia de Cures Pal·liatives de les Illes Balears 2009-2014. Conselleria de Salut. 2010.
9. Sansó N, Castaño E, Arbona E, Serra S, Llobera J, Benito E. Programa de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares. Medicina Balear. 2013; 28(3):49-55.
10. Decreto 49/2014, de 28 de noviembre de 2014, por el que se crea el Centro Coordinador del Programa de Cuidados Paliativos de las Islas Baleares. BOIB 163 de 29 de noviembre de 2014.
11. Buades J, Losada P, Bernabeu R, Roig L, Scheneider P, Sansó N, Santamaría J. Guía para el tratamiento conservador de pacientes con Enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Servei de Salut de les Illes Balears, 2015. Disponible en <http://cuidadospaliativos.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST3145Z190069&id=190069> (consultado el 13/12/2016).
12. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Libro blanco sobre normas de calidad y estándares de cuidados paliativos de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos. Madrid, 2012.
13. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X, Espauella J, Espinosa J, Figuerola M. Proyecto NECPAL CCOMS-ICO©: Instrumento para la identificación de personas en situación de enfermedad crónica avanzada y necesidades de atención paliativa en servicios de salud y social. Centro Colaborador de la OMS para Programas Públicos de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia, 2011. Accesible en: <http://www.iconcologia.net>
14. Martín-Roselló ML, Fernández-López A, Sanz-Amores R, Gómez-García R, Vidal-España F, Cía-Ramos R. IDC-Pal (Instrumento Diagnóstico de la Complejidad en Cuidados Paliativos) © Consejería de Igualdad, Salud y Políticas sociales. Fundación Cudeca, 2014. Accesible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/IDCPal>
15. Gamondi C, Larkin P, Payne S. Core competencies in palliative care: an EAPC White Paper on palliative care education- part 1. European Journal of palliative care 2013;20(2):86-91.
16. Gamondi C, Larkin P, Payne S. Core competencies in palliative care: an EAPC White Paper on palliative care education- part 2. European Journal of palliative care 2013; 20(3):140-1
17. Benito E, Moreno MC, García E, Gallardo S, Serratusell E, Llobera J, Llagostera M, Sansó N. Recomendaciones para el acompañamiento en los últimos días. Palma de Mallorca: 2015. Servei de Salut de les Illes Balears (lbsalut).
18. Ley 4/2015, de 23 de marzo, de Derechos y garantías de la persona en el proceso de morir.
19. Combes M, Estarellas M, Navarro M, Benito E. 2011 Año Europeo del Voluntariado: el voluntariado en cuidados paliativos. Med Pal. 2011;18(3): 85-86.
20. Benito E, Batiz J, Santamaría J. Conclusiones de la IX Jornada Nacional SECPAL Mallorca 2011. Med Pal. 2011; 18(2):43-45.
21. Grupo de Espiritualidad de la SECPAL. Los cuidados espirituales, entraña de los cuidados paliativos. Med Pal. 2011; 18(1):1-3.
22. Benito E, Oliver A, Galiana L, Barreto P, Pascual A, Gomis C, Barbero J. Development and Validation of a New Tool for the Assessment and Spiritual Care of Palliative Care Patients. Journal of Pain and Symptom Management. 2013.
23. Galiana L, Sansó N, Oliver A, Barreto P, Jiménez E, Pascual A, Benito E. Inner curriculum in palliative care professionals: A new instrument for self-care assessment. Palliative Medicine 2014; 28(6).
24. Sansó N, Galiana L, Oliver A, Jiménez E, Barbero J, Benito E. Inner curriculum in palliative care professionals: Differences among professional roles. Palliative Medicine 2014; 28(6).
25. Sansó N, Galiana L, Oliver A, Pascual A, Sinclair S, Benito E. Palliative Care Professional's Inner Life: Exploring the Relationships Among Awareness, Self-Care, and Compassion Satisfaction and Fatigue Burnout and Coping with Dead, Journal of Pain and Symptom Management. 2015.
26. Galiana L, Oliver A, Sansó N, Sancerni MD, Tomás JM. Mindful Attention Awareness in Spanish Palliative Care Professionals. European Journal of Psychological Assessment. 2015.
27. M. Belén González Gragera, Joan Santamaría Semís, Raquel Rodríguez Quintana, María Iglesias González y Joaquim Julià i Torras. "Adicción frente a pseudoadicción". Medicina Paliativa 2015;22(Supl.1).
28. Benito E, Gomis C, Barbero J. Implementing spiritual care at the end of life in Spain. European Journal of Palliative Care. 2016;23(2).
- 29- Estudio: *Adaptación cultural y validación psicométrica de la versión española del SPICT*, promovido por la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Gallego de Salud, código 2014/563
30. Proyecto FIS *Evaluación del efecto de una intervención multidimensional en AP en la identificación temprana del paciente paliativo y en el uso apropiado de recursos: Ensayo clínico aleatorizado por cluster*. Código P114/01336.

# El Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears: els primers quinze anys

*The Research Ethics Committee of the Balearic Islands: the first fifteen years*

**Joan Bargay-Lleonart<sup>1</sup>, Lourdes de la Vega Llompart<sup>2</sup>, Francesca M. Cifre-Gual<sup>2</sup>,  
Joan B. Soriano<sup>3</sup>, i membres del CEI-IB<sup>4</sup>**

1. *President del CEI-IB* 2. *Oficina de Secretaria Administrativa del CEI*  
3. *Vice-President del CEI-IB* 4. *Apèndixs (pàgs. 47-52)*

## Correspondencia

Joan B. Soriano

Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears (CEI-IB)

Direcció General de Salut Pública i Consum. Conselleria de Salut

C/ de Jesús, 38A - 07010 Palma

Teléfono: 971 17 73 83

E-mail: ceic\_ib@caib.es

**Recibido:** 10 – X – 2016

**Aceptado:** 28 – XII – 2016

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.43

## Resum

La recerca biomèdica és una activitat indispensable per generar coneixement, prendre millors decisions clíniques i contribuir al progrés del sistema sanitari. La evidència indica que els metges investigadors obtenen millors resultats clínics en els seus pacients. Però, tota investigació clínica en pacients ha de ser regulada i monitoritzada, per evitar errors del passat i excessos. Des-de mitjans del segle XX, es va fer palès la necessitat per als científics clínics, universitats i associacions professionals de desenvolupar un consens sobre les millors pràctiques ètiques en moltes àrees de la investigació científica a realitzar en humans, i diversos tractats i convencions crearen els actuals Comitès d'Ètica de la Investigació.

Aquest article especial commemora els primers quinze anys d'activitat del Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears (CEI-IB) durant el període 2001-2015. En total, s'han avaluat 1.437 protocols de recerca, i se presenten les tendències respecte l'origen dels seus promotors, els centres i serveis de realització. Se revisa la documentació i requisits necessaris per la revisió dels protocols, els procediments normalitzats de treball, i s'aporten els enllaços web d'interès. Finalment, se posa de manifest la seva actualitat en l'àmbit de la recerca dins de les Illes Balears, i se plantegen breument les oportunitats futures.

**Palabras clave:** Comitè d'Ètica, Illes Balears, Investigació

## Abstract

Biomedical research is an essential activity to generate knowledge and make better clinical decisions, and it contributes to the progress of the health system. Growing evidence indicates that medical researchers obtain better clinical outcomes in their patients. But, all clinical research in patients must be regulated and monitored, to avoid past mistakes and excesses. Since mid twentieth century, the need for clinician scientists, universities and professional associations to develop a consensus on the best ethical practices in many areas of scientific research performed on humans became clear, and various treaties and conventions originated the current Research Ethics Committees.

This special article is commemorating the first fifteen years of the Research Ethics Committee of the Balearic Islands (*Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears (CEI-IB)*) during the period 2001-2015. In total, 1,437 research protocols have been evaluated, and trends are presented regarding the origin of its promoters, and the conduct at centers and by which services. It reviews the documentation and requirements for the review of protocols, standard operating procedures, and is also listing web links of interest. Finally, it highlights the current status of research in the Balearic Islands, and future opportunities are briefly identified.

**Keywords:** Ethics Committee, Balearic Islands Research

## Introducció

Aquest article especial commemora els primers quinze anys d'activitat del Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears (CEI-IB)<sup>1</sup> durant el període 2001-2015, amb l'objectiu de resumir la seva trajectòria i resultats, posar de manifest la seva actualitat, i encetar la discussió i plantejament de les oportunitats futures.

## Introducció històrica

Després de diversos accidents i abusos durant i després de la Segona Guerra Mundial, àmpliament documentats als mitjans de comunicació, i que provocaren una gran alerta e incertesa internacional, es va fer palès que era necessària una regulació més estricta de la recerca mèdica. L'any 1953 els Instituts Nacionals de Salut a Maryland, USA, estableixen per primera vegada que qualsevol estudi en humans ha de ser aprovat prèviament per un Comitè responsable de la seva protecció. Podríem dir que aquest va ser el primer Comitè Ètic d'Investigació. Després d'una dècada, el 1964, es va adoptar la Declaració d'Hèlsinki<sup>2</sup>, segons la qual no s'ha de permetre cap experiment que comporti un risc que es consideri important per al subjecte. Més tard, el 1978 es va publicar l'Informe Belmont<sup>3</sup>, i es van adoptar els seus principis fonamentals en la investigació en subjectes humans. L'informe Belmont, mitjançant els seus quatre principis ètics (justícia, no maleficència, autonomia i beneficència) esquematitza els punts bàsics pels quals s'ha de regir l'ètica de la investigació en humans (**Taula I**).

**Taula I.** Principis ètics de l'informe Belmont

Principi	Contingut
<b>Justícia</b>	Garanteix que els subjectes també es beneficiïn dels resultats i hi hagi una assignació justa dels recursos
<b>No maleficència</b>	Garanteix la protecció, seguretat i benestar dels subjectes
<b>Autonomia</b>	Garanteix el respecte a les persones i la seva llibertat per triar, i que siguin informats per persones competents sense coerció ni manipulació
<b>Beneficència</b>	S'ha de tenir en compte el benefici / risc per tal que el pacient pugui decidir en conseqüència

En l'àmbit de la recerca el principi d'autonomia és essencial: la participació ha de ser voluntària i la informació que rep el participant en un estudi ha de ser adequada. Avui dia la participació de cada persona sotmesa a l'experimentació es realitza a través del seu consentiment, concebut com a expressió dels seus drets humans en aquest terreny. Posteriorment a Belmont, apareixen nous codis i tractats en els quals el dret d'autonomia i voluntarietat de la persona pren una importància vital.

El 1989 es van publicar les Normes de la Comunitat Europea sobre la Bona Pràctica Clínica, que consideren

els aspectes ètics i les mesures de control de qualitat d'un projecte d'investigació clínica. El 1990 es publica a Espanya la Llei del Medicament, que regula la obligació d'informe previ d'un Comitè Ètic d'Investigació Clínica independent abans de l'inici de qualsevol assaig clínic. A partir d'aquelles disposicions, es va pretendre controlar que el disseny dels protocols d'investigació fos adequat, i igualment que la competència pràctica dels seus investigadors, el balanç positiu entre beneficis i riscos, un consentiment informat correcte, la selecció equitativa de subjectes, la protecció especial a individus de grups més vulnerables, i la compensació de danys causats.

Com a fruit de les distintes regulacions, s'albira una modificació en l'actitud que caracteritzava els participants en les investigacions fins a la data, ja que aquella va esdevenir activa, en contrast amb l'actitud passiva de les generacions prèvies. Resulta interessant veure com fins els anys 60 els investigadors estaven subjectes a pocs controls i normes, es pensava que no era assenyat imposar molts controls a la investigació amb humans, doncs d'aquesta manera es reprimiria la creativitat i es posarien entrebancs a la innovació. Avui en dia els investigadors estan subjectes a nombrosos reglaments i l'acte experimentació lliure pràcticament ha passat a la història en comparació a èpoques passades.

Segons el RD 223/2004 de 6 de febrer de 2004 els Comitès Ètics d'Investigació Clínica (CEIC) són comitès independents dels promotors de projectes d'investigació i dels investigadors, que tenen com a finalitat vetllar per la correcció des del punt de vista metodològic, ètic i legal de qualsevol projecte d'investigació que comporti algun risc físic o psicològic per a un ésser humà. Des d'un altre prisma són organismes públics formats per experts, que avaluen l'adequació metodològica, ètica i jurídica de protocols de recerca, i verifiquen el respecte als drets dels subjectes implicats. Aquests comitès compleixen una funció mediatra entre els subjectes que participen en les investigacions i els investigadors. Els Comitès Ètics, avaluen doncs els aspectes ètics, metodològics i jurídics, i emeten un dictamen que és vinculant. La funció dels Comitès és també la d'assegurar la protecció dels subjectes que participen en un assaig o investigació clínica. Entre les seves atribucions hi ha la de vetllar pel compliment dels preceptes que emanen de la guia per a la bona pràctica clínica (GBP) de la Conferència Internacional d'Harmonització (ICH).

Els CEI són necessaris per protegir la vida, la salut, la dignitat, la integritat, el dret a l'autodeterminació, la intimitat i la confidencialitat de la informació personal de les persones que participen en investigació.

## Origen i Missió del CEI-IB

El Govern de les Illes Balears crea el CEI-IB mitjançant el Decret 132/2000 de 15 de setembre<sup>4</sup>, amb la missió de

vetllar per la protecció dels drets, la seguretat i el benestar dels participants en investigacions sobre éssers humans, oferint garantia pública al respecte.

El CEIC-IB va sorgir de la fusió dels Comitès d' Investigació Clínica que existien a les hores a la Comunitat Balear (Hospital Son Dureta i Complex Hospitalari de Mallorca), i entraren a formar part del mateix els membres dels anteriors Comitès que voluntàriament ho varen sol·licitar. La reunió de constitució i acreditació per part de la Conselleria de Sanitat i Consum fou l'estiu de 2001. Aquest Comitè té caràcter únic en la Comunitat Autònoma Balear, amb la finalitat de garantir als ciutadans que participen en els processos d' investigació un marc comú de respecte als principis de seguretat, fiabilitat i confidencialitat, independentment del centre en el que es realitzi la recerca. Així mateix l'existència d'un sol Comitè acreditat, facilita l'homogeneïtat de les avaluacions i l'unificació de criteris en la presa de decisions.

Des de que es va crear, hi ha hagut nombroses modificacions de la normativa que regula els assajos clínics amb medicaments i productes sanitaris, així com les investigacions biomèdiques sobre éssers humans o el seu material biològic<sup>5</sup>. A més, el CEIC-IB assoleix l'avaluació de projectes d'estudi de fàrmacs ja comercialitzats per assessorar la Conselleria de Salut, seguint les directrius sobre estudis post-autorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà de l'Agència Espanyola del Medicament, dependent del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat. A partir de 2011 el Comitè Ètic d' Investigació Clínica va passar a nomenar-se Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears (CEI-IB), en compliment de la nova llei d'investigació biomèdica de 2007.

Les funcions principals del CEI-IB són: Avaluació dels aspectes metodològics, ètics i legals dels estudis. Això inclou la valoració del protocol, de la idoneïtat de l'equip investigador, de l'adequació de les instal·lacions, de la informació als participants, dels sistemes de compensació i de l'existència d'assegurança, avaluar les modificacions rellevants dels assaigs autoritzats, i realitzar un seguiment de l'assaig des del seu inici.

## Procediments normalitzats

Els procediments de treball dels CEI se sustenten en la legislació vigent de la Unió Europea, de l'Estat Espanyol

i de la nostra Comunitat Autònoma, així com en les normes de bona pràctica clínica que, des del punt de vista legal, ètic i metodològic, emparen els drets individuals de les persones que voluntàriament participen en la investigació clínica, alhora que promouen que els estudis d'investigació es duiguin a terme sota propostes metodològiques que vetllin per una adequada relació benefici/risc; que les expectatives del benefici presumiblement obtingut compensin els riscos o les molèsties previsibles, per la credibilitat de les dades obtingudes i per la conveniència o necessitat de l'estudi.

Els procediments normalitzats i un llistat de documents com requisits o addicionals es presenta en l'**Apèndix 1**, i les plantilles dels mateixos estan disponibles a la web<sup>6</sup>.

## Resum d'activitat

Durant el període de 15 anys de l'any 2001 al 2015 s'han avaluat al CEI Illes Balears un total de 1.437 protocols de recerca, amb una mitjana de 95,8 per any (**Taula II**).

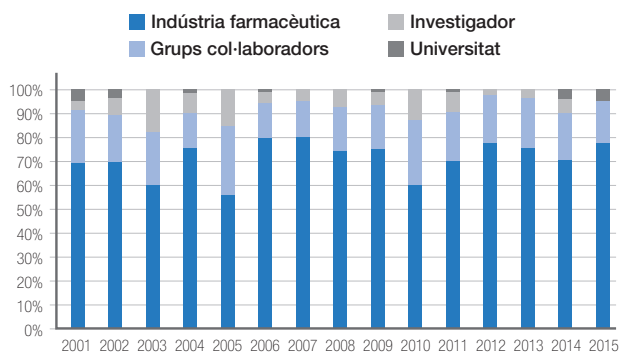
L'activitat ja va ser molt elevada el primer any, amb 86 protocols, i el creixement d'activitat investigadora a Balears va ser significatiu fins a l'any 2007, amb un màxim de 127 estudis. A partir del 2007 s'observa un relatiu descens del nombre de protocols rebuts, situant-se la xifra en l'últim quinquenni entre 72 i 90 protocols anuals. Cal ressaltar que el percentatge d'aprovació general és del 81%, tot i que hi ha dues etapes ben diferenciades: durant la primera dècada el percentatge d'aprovació era només del 70%, mentre en els cinc anys següents s'estabilitza al voltant del 92% (**Taula II**).

Pel que fa al promotor dels estudis, i encara que amb certa variabilitat anual (**Figura 1**), la indústria farmacèutica va ser el finançador de la majoria dels protocols (72%), seguit pels Grups Col·laboradors (20%), Investigadors Individuals (7%) i la Universitat (1%).

Respecte a àrees mèdiques i quirúrgiques específiques, Oncologia Mèdica representa el 30% del total d'assaigs clínics presentats amb 417 estudis, seguit per Hematologia amb 137 (10%) i Endocrinologia amb 126 (9%). A més distància es troben Microbiologia amb 74 (5%), Cardiologia amb 71 (5%), Neurologia amb 60 (4%), Medicina Intensiva amb 58 (4%) i Pneumologia amb 53 (4%). Finalment cal ressaltar la recerca realitzada en l'àmbit

**Taula II:** Evolució del nombre dels estudis presentats en els darrers 15 anys i el resultat (total presentats, aprovats, denegats, pendents, i cancel·lats).

Any	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Aprovats</b>	68	55	64	60	89	85	85	88	106	92	69	73	78	83	66
<b>Denegats</b>	12	9	6	7	8	9	3	3	4	3	4	4	2	3	2
<b>Pendents</b>	2	10	19	9	16	29	33	16	4	7	5	0	0	3	1
<b>Cancel·lats</b>	4	6	0	6	2	0	6	4	2	1	3	2	3	1	3
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>80</b>	<b>89</b>	<b>82</b>	<b>115</b>	<b>123</b>	<b>127</b>	<b>111</b>	<b>116</b>	<b>103</b>	<b>81</b>	<b>79</b>	<b>83</b>	<b>90</b>	<b>72</b>

**Figura 1:** Tipus de promotor dels estudis que s'han presentat en els darrers 15 anys.

de l'Atenció Primària, amb 37 protocols en total i un any singular, el 2006, amb un xifra record de 16 protocols avaluats (**Taula III**).

Finalment, respecte al centre organitzador, el binomi Hospital Son Dureta 623 (42%) i Hospital Universitari Son Espases 254 (17%) va ser el centre amb més activitat, amb el 59% d'estudis del CEI-IB, seguit per l'Hospital Son Llàtzer amb 361 (24%) i per l'Hospital de Manacor amb 52 (4%) i l'Hospital Can Misses amb 24 (2%).

## Projecció

La investigació biomèdica i en Ciències de la Salut es un instrument clau per a la millora de la qualitat i expectativa de vida dels ciutadans i per augmentar-ne el benestar. D'una banda els comitès d'ètica de la investigació han de garantir l'adequació dels aspectes metodològics, ètics i jurídics de les investigacions que impliquen intervencions en éssers humans o la utilització de mostres biològiques d'origen humà. La investigació clínica és una activitat imprescindible en el desenvolupament de nous fàrmacs i

**Taula III:** Tipus de serveis hospitalaris dels assajos clínics que s'han presentat en els darrers 15 anys (en la memòria 2015 consten només els darrers 5 anys).

Any	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Al·lèrgologia														1		1
Anatomia patològica					1					1	1					3
Anestesiologia		2	2	1	1	1			1	3		2	3	1		17
Angiologia i cirurgia vascular												1	1	1	2	5
Aparell digestiu	3	5	3	2	3	4	5	4	2	2	4		2	3	1	43
Cardiologia	6	2	5	9	5	4	7	8	6	6	2	3	3	3	2	71
Cirurgia general i digestiva	1		1	2	1	1	6	4	2		4		1	1		24
Dermatologia	1	2		2	4		1				1	2	1	1	3	18
Endocrinologia	2	4	5	2	9	12	10	8	17	15	9	4	10	6	13	126
Epidemiologia									1							1
Estomatologia		1		1												2
Farmàcia		1		1						1						3
Ginecologia	1	1	1						3	1		2				9
Hematologia	3	5	6	1	15	11	17	10	14	9	6	8	9	13	10	137
Immunologia	3															3
Infermeria		1														1
Malalties infeccioses						5	5	1	1	3		3	1		3	22
Medicina intensiva	9	7	6	6	3	3	4	3	2	5	3	1	3	2	1	58
Medicina interna	5	3	11	10	14	4	5	1	1	3	1	4	8	1	3	74
Microbiologia		1				1	2	1					1	1		7
Nefrologia	9	1		6	7	3	5	3	5	2	2	1		3	2	49
Nefrologia pediàtrica											2		1			3
Neurocirurgia									1	1				1	1	4
Neurologia	6	1	5	4	2	6	5	8	6	3	3	5	4	2		60
Neuropediatria									3	1						4
Oftalmologia		1	2		2	1			2			2	3			13
Oncologia mèdica	12	17	26	17	33	37	34	34	28	33	24	27	25	37	33	417
Oncologia pediàtrica									1		2			2	2	7
Otorinolaringologia	3	2	1			3	2	2			1	1	2			17
Pediatria	7	3	5	6	3	1		4	1	1	4	2		2		39
Pneumologia	3	1		2	2	2	6	3	7	5	3	3	4	10	2	53
Psicologia		1														1
Psiquiatria	2	6	3	4	5	3	2	5	3	2	1					36
Radioteràpia	1	2					1									4
Reumatologia	1	3		1	1	1		3	1	3		2	1	1		18
Traumatologia	1	1					1	1	1		1					6
Unitat d'investigació		1				1		1								3
Urgències	4	1	1	2	1		2			1	2				1	15
Urologia		2	5	2	2	3	3	6	2	3	6	3		1		38
<b>Atenció Primària</b>	2		1	3		16	5	2	2	2		3	1			37



productes sanitaris, així com pautes de tractament, procediments diagnòstics i terapèutics novedosos.

És una missió fonamental dels comitès ètics d'investigació procurar la realització correcta de la investigació clínica i vetllar per la protecció dels subjectes que participen en la investigació, tal com ho reconeixen la Declaració d'Hèlsinki i la normativa en la regulació dels assajos clínics. Durant aquests quinze anys tant els investigadors com els membres del CEI-IB, han tingut que adaptar-se a les nombroses modificacions de la normativa que regula el assajos clínics amb medicaments i productes sanitaris, així com en investigació biomèdica. La millora en el coneixement d'aquestes normes per part dels investigadors i promotors, així com la major relació entre aquests i els CEI són de capital importància per millorar la investigació en el seu àmbit ètic, científic, social i jurídic.

Com es reflecteix en aquest article, al llarg d'aquests 15 anys hi ha hagut una major conscienciació i coneixement de l'ús de les normes de bona pràctica clínica, que ha fet que el nombre de projectes aprovats superin el 90%. La formació continuada per part de totes les parts implicades en la investigació contribueix a que els estudis

tendeixin a l'excel·lència, i generin coneixement d'alta qualitat, contribuint a la prevenció i curació de les malalties i a la millora de la qualitat de vida de la població.

Per aconseguir-ho és imprescindible que la investigació clínica es desenvolupi en un entorn que garanteixi la protecció de les persones participants, en consonància amb la Declaració d'Hèlsinki i el Conveni del Consell d'Europa per a la protecció dels Drets Humans i la dignitat del ser humà amb respecte a les aplicacions de la biologia i la medicina.

## Agraïments

La tasca realitzada en el CEI-IB al llarg d'aquests 15 anys, amb més de 1000 avaluacions, ha estat possible gràcies als més de 100 membres que hi han participat (**Apèndix 3**)<sup>7</sup>.

Volem agrair especialment la col·laboració de la Secretaria Tècnica (Olga Delgado, Guillem Frontera, Maria Magdalena Salom, Isabel M. Borràs, Gemma Melero i Ana Aurelia Iglesias) pel seu esforç al llarg d'aquests anys.

## Apèndixs

### Apèndix 1: Llistat de documentació a presentar

El CEIB-IB té una sèrie de documents i plantilles a presentar:

Model de sol·licitud d'avaluació al CEI-IB; Model de sol·licitud d'exempció de taxes; Model d'informe de seguiment: inici; Model d'informe de seguiment: continuació; Model d'informe de seguiment: notificació de SUSAR; Model d'informe de seguiment: finalització; Model de procediment i material utilitzats per al reclutament dels subjectes de l'assaig; Model de firma del protocol per l'investigador principal; Model d'informe econòmic de l'assaig; Model de compromís de publicació dels resultats; Model d'idoneïtat de l'investigador principal i dels col·laboradors; Model de càrrega investigadora; Model de declaració de conflicte d'interessos; Model d'idoneïtat de les instal·lacions; Model de conformitat dels serveis implicats

### Apèndix 2: Llistat de membres

El CEIB-IB està format per metges, farmacèutics, infermers, representants de professions no sanitàries (entre el quals hi ha d'haver un llicenciat en Dret), representants de comissions d'investigació i representants de la Universitat de les Illes Balears.

Els membres actuals són els següents:

**President:** *Joan Bargay Leonart*. Metge, especialista en hematologia. Doctor en medicina i cirurgia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** *Joan B. Soriano*. Metge, especialista en epidemiologia. Doctor en medicina i cirurgia. Hospital Universitari Son Espases.

**Secretària:** *Gemma Melero Quiñonero*. Farmacèutica. Doctora en química. Conselleria de Salut.

**Vocals:** *Sebastián Albertí Serrano*. Biòleg. Doctor en biologia. Universitat de les Illes Balears. *Alberto Alonso Fernández*. Metge, especialista en pneumologia. Doctor en medicina i cirurgia. Hospital Universitari Son Espases. *Joan Maria Benejam Gual*. Metge, especialista en urologia. Doctor en ciències de la salut. Hospital de Manacor. *Miquel Bennasar Veny*. Infermer. Doctor en ciències biosociosanitàries. Universitat de les Illes Balears. *Bartolomé Bonet Serra*. Metge, especialista en pediatria. Doctor en biologia. Hospital Can Misses. *Isabel M. Borràs Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Espases. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Doctora en medicina i cirurgia. Hospital Son Llàtzer. *Andrés De la Peña Fernández*. Metge, especialista en medicina interna. Doctor en medicina i cirurgia. Hospital Son Llàtzer. *Fernando Do Pazo Oubiña*. Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Espases. *Magdalena Esteva Cantó*. Metgessa, especialista en medicina preventiva i salut pública. Doctora en medicina i cirurgia. Unitat d'Investigació d'Atenció Primària de Mallorca. *Miquel Fiol Sala*.

Metge, especialista en medicina intensiva. Doctor en medicina i cirurgia. Hospital Universitari Son Espases. **José Fuster Salvá.** Metge, especialista en oncologia mèdica. Hospital Universitari Son Espases. **Antoni Gamundí Gamundí.** Biòleg. Doctor en Biologia. Universitat de les Illes Balears. **Francisca Mas Busquets.** Advocada. **Laura Monserrat Calbó.** Advocada. Servei de Salut de les Illes Balears. **Pilar Mut Sanchís.** Metgessa, especialista en oncologia mèdica. Hospital Son Llàtzer. **Antònia Obrador Hevia.** Biòloga. Doctora en biologia. Institut d'Investigació Sanitària de Palma (IdISPa). **Jaume Orfila Timoner.** Metge, especialista en medicina interna. Hospital Universitari Son Espases. **Carmen Pata Iglesias.** Farmacèutica, especialista en bioquímica clínica. Doctora en farmàcia. Atenció Primària de l'Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera. **José Ignacio Ramírez Manent.** Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Doctor en Medicina i Cirurgia. Centre de Salut de Santa Ponça. **Pere Riutord Sbert.** Metge, especialista en estomatologia. Doctor en medicina i cirurgia. Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears. **Llorenç Socias Crespí.** Metge, especialista en medicina intensiva. Doctor en medicina i cirurgia. Hospital Son Llàtzer. **Cristina Villena Portella.** Biòloga. Doctora en biologia. Biobanc Pulmonar de l'Hospital Universitari Son Espases.

### Apèndix 3: Llistat històric dels membres del CEI de les Illes Balears des de l'any 2001 al 2016

#### 2001

**President:** *Joan Serra Devecchi.* Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Direcció General de Farmàcia de la Conselleria de Salut i Consum.

**Vicepresident:** *Eduard Guasp Sitjar.* Metge. Unitat CMBD del Servei de Salut de les Illes Balears. **Secretària:** *Olga Delgado Sánchez.* Farmacèutica, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta. **Vocals:** *Hernán Andreu Serra.* Metge, especialista en aparell digestiu. Hospital General. *Joan Bargay Leonart.* Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer. *Loreto Buades Feliu.* Infermera. Hospital Joan March. *Francisco Campoamor Landín.* Metge, especialista en farmacologia clínica. Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. *Miguel Carrera Lamarca.* Metge, especialista en pneumologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Jordi Caubet Biayna.* Metge, especialista en cirurgia maxil·lofacial. Hospital Universitari Son Dureta. *Juan Ernesto De Pedro Gómez.* Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Carles Dolz Abadía.* Metge, especialista en aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Miquel Fiol Sala.* Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Jordi Ibáñez Juvé.* Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Gabriel Lladó Vidal.* Advocat. Gestió de Personal del Servei de Salut de les Illes Balears. *Joan Llobera Cànaves.* Metge. Direcció General d'Avaluació i Acreditació de la Conselleria de Salut i Consum. *Adolfo Marqués Bravo.* Metge, especialista en ginecologia. Hospital Son Llàtzer. *Núria Matamoros Florí.* Metgessa, especialista en immunologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Juli Rifà Ferrer.* Metge, especialista en oncologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Josep Francesc Salvá Truyols.* Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Psiquiàtric. *Ángela María Tumbarello Casciola.* Assistenta social. Hospital Universitari Son Dureta.

#### 2002

**Presidenta:** *Olga Delgado Sánchez.* Farmacèutica, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta.

**Vicepresident:** vacant

**Secretari:** *Guillem Frontera Juan.* Metge, especialista en farmacologia clínica. Gabinet Tècnic de la Gerència d'Atenció Primària de Mallorca.

**Vocals:** *Joan Serra Devecchi.* Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Direcció General de Farmàcia de la Conselleria de Salut i Consum. *Núria Matamoros Florí.* Metgessa, especialista en immunologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Loreto Buades Feliu.* Infermera. Hospital Joan March. *Gabriel Lladó Vidal.* Advocat. Gestió de Personal del Servei de Salut de les Illes Balears. *Carles Dolz Abadía.* Metge, especialista en aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Joan Llobera Cànaves.* Metge. Direcció General d'Avaluació i Acreditació de la Conselleria de Salut i Consum. *Joan Bargay Leonart.* Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer. *Adolfo Marqués Bravo.* Metge, especialista en ginecologia. Hospital Son Llàtzer. *Francisco Campoamor Landín.* Metge, especialista en farmacologia clínica. Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. *Juli Rifà Ferrer.* Metge, especialista en oncologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Ángela María Tumbarello Casciola.* Assistenta social. Hospital Universitari Son Dureta. *Miquel Fiol Sala.* Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Jordi Caubet Biayna.* Metge, especialista en cirurgia maxil·lofacial. Hospital Universitari Son Dureta. *Jordi Ibáñez Juvé.* Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Juan Ernesto de Pedro Gómez.* Infermer. Universitat de les Illes Balears.

#### 2003

**Presidenta:** *Olga Delgado Sánchez.* Farmacèutica, especialista en farmàcia hospitalària. Subdirecció de Farmàcia del Servei de Salut de les Illes Balears. **Vicepresident:** *Joan Bargay Leonart.* Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Secretari:** *Guillem Frontera Juan.* Metge, especialista en farmacologia clínica. Gabinet Tècnic de la Gerència d'Atenció Primària de Mallorca

**Vocals:** *Joan Serra Devecchi.* Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta. *Gabriel Lladó Vidal.* Advocat. *Joan Llobera Cànaves.* Metge. Gabinet Tècnic de la Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. *Francisco Campoamor Landín.* Metge, especialista en farmacologia clínica. Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. *Juli Rifà Ferrer.* Metge, especialista en oncologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Miquel Fiol Sala.* Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Jordi Ibáñez Juvé.* Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Juan Ernesto de Pedro Gómez.* Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Mercedes Guibelalde Del Castillo.* Metgessa, especialista en oncologia pediàtrica. Hospital Universitari Son Dureta. *Carlos Fernández Palomeque.* Metge, especialista en cardiologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Carmen Santos de Unamuno.* Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Centre de Salut Camp Redó.

José Francisco Noguera Aguilar. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Carmel Bonnin Cortès*. Advocat.

## 2004

**President:** vacant

**Vicepresident:** *Joan Bargay Leonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Secretari:** *Guillem Frontera Juan*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Fundació Mateu Orfila.

**Vocals:** *Olga Delgado Sánchez*. Farmacèutica, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta. *Joan Serra Devecchi*. Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta. *Joan Llobera Cànaves*. Metge. Gabinet Tècnic de la Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Dureta. *Juli Rifà Ferrer*. Metge, especialista en oncologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Jordi Ibàñez Juvé*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Joan Ernest de Pedro Gómez*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Mercedes Guibelalde del Castillo*. Metgessa, especialista en oncologia pediàtrica. Hospital Universitari Son Dureta. *Carlos Fernández Palomeque*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Universitari Son Dureta. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Carmel Bonnin Cortès*. Advocat.

## 2005

**President:** *Joan Bargay Leonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** *Joan Serra Devecchi*. Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta.

**Secretària:** *Maria Magdalena Salom Castell*. Metgessa, especialista en medicina preventiva i salut pública. Direcció General d'Avaluació i Acreditació. Conselleria de Salut i Consum.

**Vocals:** *Olga Delgado Sánchez*. Farmacèutica, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Dureta. *Juli Rifà Ferrer*. Metge, especialista en oncologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Joan Ernest de Pedro Gómez*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Mercedes Guibelalde del Castillo*. Metgessa, especialista en oncologia pediàtrica. Hospital Universitari Son Dureta. *Carlos Fernández Palomeque*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Universitari Son Dureta. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Carmel Bonnin Cortès*. Advocat. *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut i Consum. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Eduardo Moitinho Puigserver*. Metge, especialista en aparell digestiu. Hospital Comarcal d'Inca. *Jesús Molina Mula*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Antoni Pons Biescas*. Químic. Universitat de les Illes Balears. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer.

## 2006

**President:** *Joan Bargay Leonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** *Joan Serra Devecchi*. Farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària. Hospital Universitari Son Dureta. **Secretària en funcions:** *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut i Consum. **Vocals:** *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Dureta. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Joan Ernest de Pedro Gómez*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Mercedes Guibelalde del Castillo*. Metgessa, especialista en oncologia pediàtrica. Hospital Universitari Son Dureta. *Carlos Fernández Palomeque*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Universitari Son Dureta. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Carmel Bonnin Cortès*. Advocat. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Jesús Molina Mula*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Antoni Pons Biescas*. Químic. Universitat de les Illes Balears. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. *Juan Antonio Pérez Artigues*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Atenció Primària de Mallorca. *Vicenç Juan Verger*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Atenció Primària de Mallorca. *Columba Suinaga Romero de Terreros*. Advocada. Associació Balear de Pares de Nins amb Trastorn de Dèficit d'Atenció amb i sense Hiperactivitat. *Bàrbara Marquès Domingo*. Advocada. Conselleria de Salut i Consum.

## 2007

**President:** *Joan Bargay Leonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** vacant.

**Secretària en funcions:** *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut i Consum.

**Vocals:** *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Dureta. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *Mercedes Guibelalde del Castillo*. Metgessa, especialista en oncologia pediàtrica. Hospital Universitari Son Dureta. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Jesús Molina Mula*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Antoni Pons Biescas*. Químic. Universitat de les Illes Balears. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. *Juan Antonio Pérez Artigues*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Atenció Primària de Mallorca. *Vicenç Juan Verger*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Atenció Primària de Mallorca. *Columba Suinaga Romero de Terreros*. Advocada. Associació Balear de Pares de Nins amb Trastorn de Dèficit d'Atenció amb i sense Hiperactivitat. *Bàrbara Marquès Domingo*. Advocada. Conselleria de Salut i Consum.

## 2008

**President:** *Joan Bargay Lleonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** vacant.

**Secretària en funcions:** *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut i Consum.

**Vocals:** *Fernando Barturen Fernández*. Metge, especialista en anesthesiologia. Policlínica Miramar. *Martín Bascuñana Serra*. Advocat. Conselleria de Salut i Consum. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Dureta. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *M<sup>a</sup> Aránzazu Gorospe Osinalde*. Metgessa, especialista en neurologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Mercedes Guibelalde del Castillo*. Metgessa, especialista en oncologia pediàtrica. Hospital Universitari Son Dureta. *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor. *Vicenç Juan Verger*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Hospital Son Llàtzer. *Bàrbara Marquès Domingo*. Advocada. Conselleria de Salut i Consum. *Jesús Molina Mula*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Juan Antonio Pérez Artigues*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Atenció Primària de Mallorca. *Antoni Pons Biescas*. Químic. Universitat de les Illes Balears. *Onofre Pons Sureda*. Metge, especialista en oncologia. Hospital Comarcal d'Inca. *Joana Maria Ramis Morey*. Farmacèutica. Conselleria de Salut i Consum. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació Caubet-Cimera. *Catalina Vadell Nadal*. Metge, especialista en oncologia. Hospital de Manacor.

## 2009

**President:** *Joan Bargay Lleonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** vacant.

**Secretària en funcions:** *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut i Consum.

**Vocals:** *Fernando Barturen Fernández*. Metge, especialista en anesthesiologia. Policlínica Miramar. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Dureta. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *M<sup>a</sup> Aránzazu Gorospe Osinalde*. Metgessa, especialista en neurologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Mercedes Guibelalde del Castillo*. Metgessa, especialista en oncologia pediàtrica. Hospital Universitari Son Dureta. *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor. *Vicenç Juan Verger*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Hospital Son Llàtzer. *Bàrbara Marquès Domingo*. Advocada. Conselleria de Salut i Consum. *Jesús Molina Mula*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Juan Antonio Pérez Artigues*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Atenció Primària de Mallorca. *Antoni Pons Biescas*. Químic. Universitat de les Illes Balears. *Onofre Pons Sureda*. Metge, especialista en oncologia. Hospital Comarcal d'Inca. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació Caubet-Cimera. *Catalina Vadell Nadal*. Metge, especialista en oncologia. Hospital de Manacor.

## 2010

**President:** *Joan Bargay Lleonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** vacant.

**Secretària en funcions:** *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut i Consum.

**Vocals:** *Carlos F. Alonso-Villaverde Lozano*. Metge, especialista en medicina interna. Hospital Son Llàtzer. *Fernando Barturen Fernández*. Metge, especialista en anesthesiologia. Policlínica Miramar. *Miquel Bennasar Veny*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Bartolomé Bonet Serra*. Metge, especialista en pediatria. Hospital Can Misses. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Dureta. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Dureta. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Mauro García Toro*. Metge, especialista en psiquiatria. Hospital Son Llàtzer. *Cristina Gil Membrado*. Advocada. Universitat de les Illes Balears. *M<sup>a</sup> Belén González Gragera*. Metgessa, especialista en oncologia. Hospital Son Llàtzer. *M<sup>a</sup> Aránzazu Gorospe Osinalde*. Metgessa, especialista en neurologia. Hospital Universitari Son Dureta. *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Carmen Pata Iglesias*. Farmacèutica, especialista en bioquímica clínica. Atenció Primària de l'Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera. *José Ignacio Ramírez Manent*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Centre de Salut de Calvià. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Aina Soler Mieras*. Metgessa, especialista en farmacologia clínica. Conselleria de Salut i Consum. *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació Caubet-Cimera. *Catalina Vadell Nadal*. Metge, especialista en oncologia. Hospital de Manacor. *Cristina Villena Portella*. Biòloga. Fundació Caubet-Cimera.

## 2011

**President:** *Joan Bargay Lleonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.



**Vicepresident:** vacant.

**Secretària:** *Gemma Melero Quiñonero*. Farmacèutica. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social.

**Vocals:** *Carlos F. Alonso-Villaverde Lozano*. Metge, especialista en medicina interna. Hospital Son Llàtzer. *Fernando Barturen Fernández*. Metge, especialista en anestesiologia. Policlínica Miramar. *Miquel Bennasar Veny*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Bartolomé Bonet Serra*. Metge, especialista en pediatria. Hospital Can Misses. *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Espases. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Espases. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Mauro García Toro*. Metge, especialista en psiquiatria. Hospital Son Llàtzer. *Cristina Gil Membrado*. Advocada. Universitat de les Illes Balears. *M<sup>a</sup> Belén González Gragera*. Metgessa, especialista en oncologia. Hospital Son Llàtzer. *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor. *José Francisco Noguera Aguilar*. Metge, especialista en cirurgia general i de l'aparell digestiu. Hospital Son Llàtzer. *Carmen Pata Iglesias*. Farmacèutica, especialista en bioquímica clínica. Atenció Primària de l'Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera. *José Ignacio Ramírez Manent*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Centre de Salut de Santa Ponça. *Llorenç Socias Crespí*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Aina Soler Mieras*. Metgessa, especialista en farmacologia clínica. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social. *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació Caubet-Cimera. *Cristina Villena Portella*. Biòloga. Biobanc Pulmonar de l'Hospital Universitari Son Espases.

## 2012

**President:** *Joan Bargay Leonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació d'Investigació Sanitària de les Illes Balears.

**Secretària:** *Gemma Melero Quiñonero*. Farmacèutica. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social.

**Vocals:** *Sebastián Albertí Serrano*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Alberto Alonso Fernández*. Metge, especialista en pneumologia. Hospital Universitari Son Espases. *Fernando Barturen Fernández*. Metge, especialista en anestesiologia. Policlínica Miramar. *Miquel Bennasar Veny*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Bartolomé Bonet Serra*. Metge, especialista en pediatria. Hospital Can Misses. *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social. *Bartolomé Burguera González*. Metge, especialista en endocrinologia. Hospital Universitari Son Espases. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Espases. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Magdalena Esteva Cantó*. Metgessa, especialista en medicina preventiva i salut pública. Unitat d'Investigació d'Atenció Primària de Mallorca. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Espases. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Mauro García Toro*. Metge, especialista en psiquiatria. Hospital Son Llàtzer. *Cristina Gil Membrado*. Advocada. Universitat de les Illes Balears. *M<sup>a</sup> Belén González Gragera*. Metgessa, especialista en oncologia. Hospital Son Llàtzer. *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor. *Javier Martín Broto*. Metge, especialista en oncologia. Hospital Universitari Son Espases. *Carmen Pata Iglesias*. Farmacèutica, especialista en bioquímica clínica. Atenció Primària de l'Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera. *José Ignacio Ramírez Manent*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Centre de Salut de Santa Ponça. *Pere Riutord Sbert*. Metge, especialista en estomatologia. Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears. *Llorenç Socias Crespí*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Cristina Villena Portella*. Biòloga. Biobanc Pulmonar de l'Hospital Universitari Son Espases.

## 2013

**President:** *Joan Bargay Leonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació d'Investigació Sanitària de les Illes Balears.

**Secretària en funcions:** *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor.

**Vocals:** *Sebastián Albertí Serrano*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Alberto Alonso Fernández*. Metge, especialista en pneumologia. Hospital Universitari Son Espases. *Feljo José Bauzá Martorell*. Advocat. Il·lustre Col·legi d'Advocats de les Illes Balears. *Miquel Bennasar Veny*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Bartolomé Bonet Serra*. Metge, especialista en pediatria. Hospital Can Misses. *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social. *Bartolomé Burguera González*. Metge, especialista en endocrinologia. Hospital Universitari Son Espases. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Espases. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Magdalena Esteva Cantó*. Metgessa, especialista en medicina preventiva i salut pública. Unitat d'Investigació d'Atenció Primària de Mallorca. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Espases. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Cristina Gil Membrado*. Advocada. Universitat de les Illes Balears. *Javier Martín Broto*. Metge, especialista en oncologia. Hospital Universitari Son Espases. *Pilar Mut Sanchís*. Metgessa, especialista en oncologia. Hospital Son Llàtzer. *Carmen Pata Iglesias*. Farmacèutica, especialista en bioquímica clínica. Atenció Primària de l'Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera. *José Ignacio Ramírez Manent*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Centre de Salut de Santa Ponça. *Pere Riutord Sbert*. Metge, especialista en estomatologia. Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears. *Llorenç Socias Crespí*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Cristina Villena Portella*. Biòloga. Biobanc Pulmonar de l'Hospital Universitari Son Espases.



## 2014

**President:** *Joan Bargay Lleonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació d'Investigació Sanitària de les Illes Balears.

**Secretària:** *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor.

**Vocals:** *Sebastián Albertí Serrano*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Alberto Alonso Fernández*. Metge, especialista en pneumologia. Hospital Universitari Son Espases. *Miquel Bennasar Veny*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Bartolomé Bonet Serra*. Metge, especialista en pediatria. Hospital Can Misses. *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Espases. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Magdalena Esteve Cantó*. Metgessa, especialista en medicina preventiva i salut pública. Unitat d'Investigació d'Atenció Primària de Mallorca. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Espases. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Cristina Gil Membrado*. Advocada. Universitat de les Illes Balears. *Pilar Mut Sanchís*. Metgessa, especialista en oncologia. Hospital Son Llàtzer. *Carmen Pata Iglesias*. Farmacèutica, especialista en bioquímica clínica. Atenció Primària de l'Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera. *José Ignacio Ramírez Manent*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Centre de Salut de Santa Ponça. *Pere Riutord Sbert*. Metge, especialista en estomatologia. Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Cristina Villena Portella*. Biòloga. Biobanc Pulmonar de l'Hospital Universitari Son Espases.

## 2015

**President:** *Joan Bargay Lleonart*. Metge, especialista en hematologia. Hospital Son Llàtzer.

**Vicepresident:** *Joan B. Soriano Ortiz*. Metge, especialista en epidemiologia. Fundació d'Investigació Sanitària de les Illes Balears. Hospital Universitari Son Espases.

**Secretària:** *Ana Aurelia Iglesias Iglesias*. Farmacèutica, especialista en farmàcia d'atenció primària. Hospital de Manacor.

**Vocals:** *Sebastián Albertí Serrano*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Alberto Alonso Fernández*. Metge, especialista en pneumologia. Hospital Universitari Son Espases. *Joan Maria Benejam Gual*. Metge, especialista en urologia. Hospital de Manacor. *Miquel Bennasar Veny*. Infermer. Universitat de les Illes Balears. *Bartolomé Bonet Serra*. Metge, especialista en pediatria. Hospital Can Misses. *Isabel M. Borrás Rosselló*. Metgessa, especialista en otorinolaringologia. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social. *Francisco Campoamor Landín*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Hospital Universitari Son Espases. *Esther Cardo Jalón*. Metgessa, especialista en neurologia pediàtrica. Hospital Son Llàtzer. *Andrés De la Peña Fernández*. Metge, especialista en medicina interna. Hospital Son Llàtzer. *Magdalena Esteve Cantó*. Metgessa, especialista en medicina preventiva i salut pública. Unitat d'Investigació d'Atenció Primària de Mallorca. *Miquel Fiol Sala*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Universitari Son Espases. *José Fuster Salvá*. Metge, especialista en oncologia mèdica. Hospital Universitari Son Espases. *José M<sup>a</sup> Gámez Martínez*. Metge, especialista en cardiologia. Hospital Son Llàtzer. *Antoni Gamundí Gamundí*. Biòleg. Universitat de les Illes Balears. *Cristina Gil Membrado*. Advocada. Universitat de les Illes Balears. *Francisca Mas Busquets*. Advocada. *Laura Monserrat Calbó*. Advocada. Servei de Salut de les Illes Balears. *Pilar Mut Sanchís*. Metgessa, especialista en oncologia. Hospital Son Llàtzer. *Antònia Obrador Hevia*. Biòloga. Institut d'Investigació Sanitària de Palma (IdISPa). *Jaume Orfila Timoner*. Metge, especialista en medicina interna. Hospital Universitari Son Espases. *Carmen Pata Iglesias*. Farmacèutica, especialista en bioquímica clínica. Atenció Primària de l'Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera. *José Ignacio Ramírez Manent*. Metge, especialista en medicina familiar i comunitària. Centre de Salut de Santa Ponça. *Pere Riutord Sbert*. Metge, especialista en estomatologia. Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears. *Gastón Pablo Rodríguez Dichico*. Metge, especialista en farmacologia clínica. Institut Mallorquí d'Afers Socials. *Llorenç Socias Crespi*. Metge, especialista en medicina intensiva. Hospital Son Llàtzer. Hospital Son Llàtzer. *Cristina Villena Portella*. Biòloga. Biobanc Pulmonar de l'Hospital Universitari Son Espases.

## Referències

1. Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears. CEI-IB [Accés el 8 d'abril de 2016 a: <http://www.ceisalut.caib.es>
2. Declaració de Helsinki de l'Associació Mèdica Mundial. Principis ètics per a les investigacions mèdiques en éssers humans. 1964.
3. Informe Belmont. Principis ètics i recomanacions per a la protecció de les persones objecte de l'experimentació. Comissió Nacional per a la Protecció de Persones Objecte de l'Experimentació Biomèdica i de la Conducta.
4. Decret 132/2000, de 15 de setembre, pel qual es crea el Comitè Ètic d'Investigació Clínica de les Illes Balears BOIB Núm. 117 de 2000 [Accés el 8 d'abril de 2016 a: <http://www.caib.es/sacmicrofront/noticia.do?idsite=274&cont=60498&lang=CA>]
5. Decret 146/2002, de 13 de desembre; article 10 del Reial Decret 223/2004, de 6 de febrer, i Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre.
6. PNT i documents CEI-IB <http://www.caib.es/sacmicrofront/contenido.do?mkey=M1202130754482125887208&lang=CA&cont=57065>
7. Llistat històric dels membres del CEI de les Illes Balears des de l'any 2001 al 2016 [Accés el 27 de juny de 2016 a: <http://www.ceisalut.caib.es>]

## ESTUDI DE CASOS

## Varón africano de 49 años, SIDA, que acude a URGA por fiebre y convulsiones

*49 years old african male, AIDS, attended in the emergency department because of fever and seizures*

**Adelaida Rey<sup>1</sup>, Héctor Rodrigo<sup>2</sup>, Pilar Salvà<sup>1</sup>, Elena Delgado<sup>3</sup>,  
Paula Carrillo<sup>2</sup>, Manuel del Río Vizoso<sup>3</sup>**

*1. Servicio de Medicina Interna 2. Servicio de Anatomía Patológica 3. Unidad de Hospitalización a Domicilio.  
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:** 3 – X – 2016

**Aceptado:** 26 – XII – 2016

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.53

### Resumen

Varón africano joven, diagnosticado de SIDA, mal cumplimentador, que ingresa en el hospital por fiebre, adenopatías dolorosas y convulsiones. Se detecta severa inmunosupresión y lesiones cerebrales y se trata de forma empírica con antimicrobianos de amplio espectro sin éxito, falleciendo durante la segunda semana de ingreso.

**Palabras clave:** SIDA, convulsión, lesión cerebral, adenopatías

### Abstract

Young african male with AIDS and poor compliance of treatment admitted to the hospital with fever, painful adenopathies and seizures. Blood test showed severe immunodepression and the CT scan detected brain lesions. He received broad spectrum antimicrobials with no success, dying during the second week of admission.

**Keywords:** AIDS, seizure, brain lesion, adenopathies

### Caso clínico

Varón africano de 49 años que vivía en España desde hacía 14 años, mal cumplimentador, diagnosticado de VIH C3 en 2008 asociado a nefropatía. En marzo de 2011 ingresó por toxoplasmosis cerebral que, como secuelas, dejó paresia braquial izquierda y crisis comiciales. En agosto de 2011 fue diagnosticado de meningitis tuberculosa con posterior diseminación pulmonar y urinaria por lo que recibió tratamiento con 4 fármacos, que realizó de manera correcta bajo tutela.

En junio de 2015 acudió a urgencias de nuestro hospital por fiebre y malestar general. Solicitó el alta voluntaria 10 días antes de otro hospital donde había ingresado para estudio de una tumoración submandibular. Durante su estancia en urgencias presentó un episodio convulsivo, estaba estuporoso, refería cefalea y dolor de una adenopatía submandibular. En la exploración física se objetivaron adenopatías submandibulares, supraclaviculares, axilares e inguinales dolorosas a la palpación.

Se le realizó analítica que mostró leucopenia a expensas de severa linfopenia, anemia normocítica, empeora-

miento de su función renal y PCR elevada; hemocultivos, urocultivo y coprocultivo que fueron negativos. Los predictores de inmunidad celular mostraban carga viral de 334.900 copias/ml y CD4 2 cel/uL (1%) con cociente CD4/CD8: 0.02.

La TAC craneal con contraste mostró lesiones intra y extra axiales. En la TAC toraco-abdomino-pélvico no se apreciaban adenopatías hiliares pero sí pequeñas adenopatías axilares y lesiones pulmonares parcheadas bilaterales en ambos ápex.

Durante su estancia en planta se inició antibioterapia con Daptomicina, Meropenem, Fluconazol y Septrim. Tras la negatividad de los hemocultivos se retiró antibioterapia y se sustituyó el fluconazol por voriconazol. Tras recibir el resultado del TAC cerebral y ante el empeoramiento de la paresia braquial izquierda, se inició Clindamicina, Pírimetamina, folínico y dexametasona sin mejoría, siendo exitus en el 11º día de ingreso.

## Discusión

Ante un paciente con infección VIH e inmunosupresión avanzada debemos plantearnos un diagnóstico diferencial con varias etiologías concomitantes, adecuadas a la epidemiología del paciente.

La glomerulopatía colapsante asociada al VIH (más frecuente en raza negra), nos explicaría la función renal alterada. Típicamente cursa con proteinuria severa, rápidamente progresiva hacia la insuficiencia renal y ecográficamente los riñones son hiperecogénicos y de dimensiones normales<sup>1</sup> –como en nuestro caso–. Por esta enfermedad renal crónica el valor de B2-microglobulina no es significativo, aunque sí hay estudios que han demostrado su valor pronóstico en infección VIH.

Tomaré la fiebre como signo guía principal. He excluido las enfermedades autoinmunes porque suelen diagnosticarse en la fase de recuperación inmune de la infección VIH. Se sabe que los linfocitos CD4 son importantes en la patogenia de sarcoidosis y lupus, por lo que es poco probable que nuestro paciente las padezca con la severa inmunosupresión actual.

El 25-40% de pacientes VIH desarrollan al menos una neoplasia a lo largo de su vida, siendo el 10% linfomas<sup>2</sup>. El linfoma no Hodgkin se ha relacionado con inmunosupresión grave y cargas virales de VIH elevadas. Es el tipo más frecuente, sobre todo el subtipo difuso de células grandes B<sup>3</sup>. Explicaría la bicitopenia, fiebre y adenopatías así como la afectación cerebral y pulmonar, aunque en ese caso sería raro no hallar adenopatías hiliares ni mediastínicas. El subtipo de linfoma primario de sistema nervioso central (SNC) podría explicarnos las lesiones cerebrales<sup>4</sup>, pero deberíamos buscar otra etiología para las adenopatías periféricas e infiltrados pulmonares.

La enfermedad de Castleman es un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos que ocurren entre los 40-50 años, más frecuentemente en varones no caucásicos. Cursan con fiebre, adenopatías, elevación de reactantes de fase aguda pero se suelen relacionar con cifras de CD4 nadir superior a 200 cels/uL y típicamente se encuentra hepatoesplenomegalia en la exploración física, lo que lo hace poco probable en nuestro caso.

En el Sarcoma de Kaposi, además del subtipo asociado a SIDA (habitualmente con CD4 inferiores a 100 cels/uL) existe un subtipo endémico de África, por lo que la población africana con infección VIH tiene una mayor incidencia, siendo en la era pre-TARGA el tumor pulmonar más frecuente<sup>5</sup>. Puede afectar a glándulas salivales y adenopatías locales o al SNC con lesiones homogéneas e hiperdensas en la TAC –como en nuestro paciente–. Es raro no encontrar lesiones cutáneas, aunque hasta un 15% de las formas pulmonares cursan sin ellas<sup>6</sup>.

Las neoplasias pulmonares tienen una mayor incidencia en la población VIH, con un riesgo relativo (RR) de 2.2-4.7

respecto a la población general. Haber padecido cualquier infección previa supone un factor de riesgo pero no se ha objetivado relación con la inmunosupresión.

Entre las infecciones mencionaremos bacterias, virus y hongos. Respecto a las bacterias hay que destacar las micobacterias atípicas, siendo *M. avium complex* y *M. kansasii* las más frecuentes. Ambas explicarían la afectación pulmonar, las adenopatías y la fiebre, pero apenas existen casos descritos de afectación de SNC<sup>7</sup>, lo que las hace poco probables.

La infección por *M. tuberculosis* podría explicar toda la clínica, aunque suele manifestarse con cifras de CD4 más elevadas y este paciente había recibido tratamiento antituberculostático supervisado durante 12 meses, lo que la convierte en menos probable.

Ciertas bacterias, como *Nocardia* y *Rhodococcus*, pueden invadir tejido pulmonar y SNC; también el *Actinomyces* (aunque este último suele hacerlo por contigüidad a través de afectación cutánea cérvico-facial), pero son altamente infrecuentes.

Entre los virus cabría destacar la encefalitis por *Citomegalovirus*, pero dado que nuestro paciente tenía carga viral indetectable la he descartado.

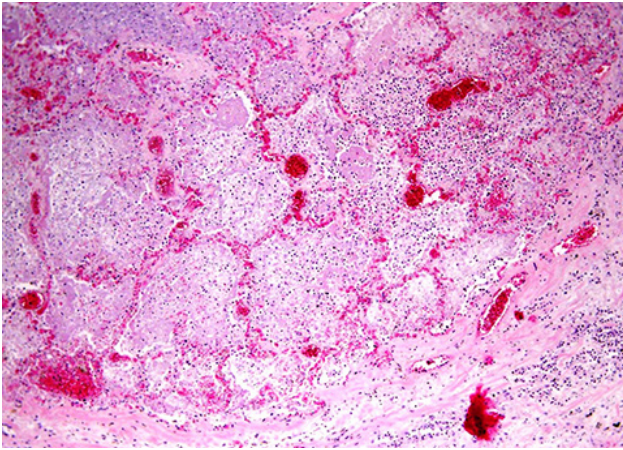
Entre los hongos destacaría el *Histoplasma capsulatum*, endémico en África, con potencial de causar infección diseminada a cualquier órgano, especialmente en individuos con CD4<100 cels/uL en los que puede cursar como un síndrome *sepsis-like*, con fallo multiorgánico y alta mortalidad. En la anatomía patológica es frecuente encontrar granulomas no caseificantes, y por TAC las lesiones cerebrales captan contraste<sup>8</sup>. Su tratamiento de elección sería la anfotericina B, no administrada a nuestro paciente probablemente por su función renal. Esta entidad nos explicaría todo el cuadro clínico y la mala evolución. Aún sin presentar la típica hepatoesplenomegalia ni adenopatías mediastínicas la considero una etiología muy probable.

El *Blastomyces* es más frecuente en EEUU pero también se han descrito casos en África. En su forma crónica los pacientes están asintomáticos y se encuentran lesiones pulmonares –infiltrados en ápex– y cerebrales –tanto intra como extra-axiales– aunque la afectación del SNC no supera el 5-10%<sup>9</sup>.

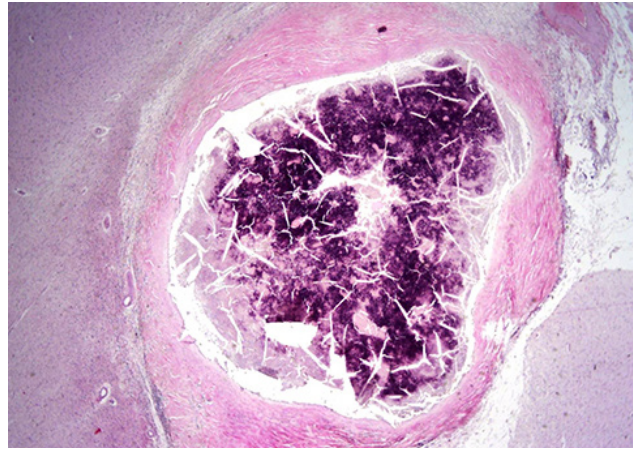
El *Criptococcus*, endémico de África Subsahariana afecta a individuos con CD4<100 cels/uL y cursa con fiebre, malestar general y cefalea. Su órgano diana más frecuente es el SNC<sup>10</sup>, con el criptococoma como lesión típica, localizada en espacio subaracnoideo o espacios perivasculares, distinto a las lesiones de nuestro caso. La aspergillosis invasiva aparece con CD4<50 cels/uL; su mayor factor de riesgo es haber padecido una infección oportunista previa. Hasta el 80% de los casos cursan con afectación pulmonar y aunque puede afectar al SNC, habitualmente es por contigüidad<sup>11</sup>.



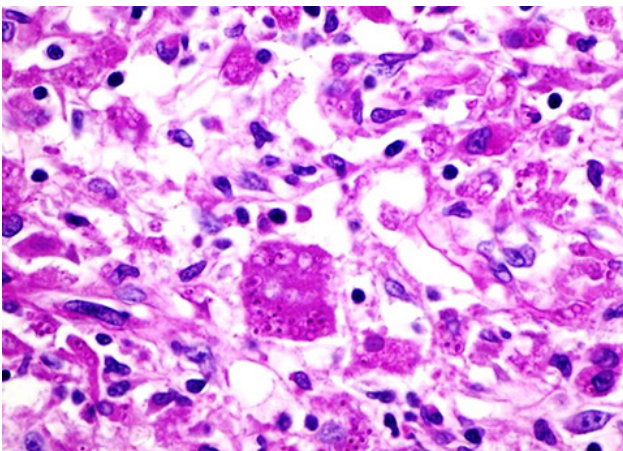
**Imagen 1.** Presencia de extenso edema alveolar con intenso infiltrado inflamatorio agudo de polimorfonucleares a nivel del espacio alveolar y del intersticio.



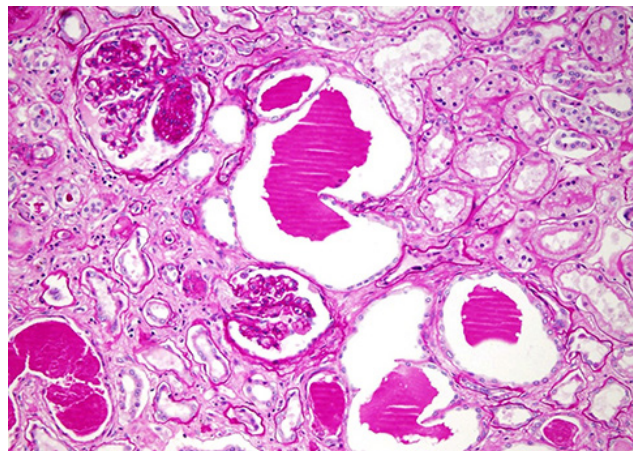
**Imagen 2.** Presencia de lesiones nodulares, bien delimitadas, con contenido necrótico calcificado y un halo pericapsular de infiltrado linfoplasmocitario crónico.



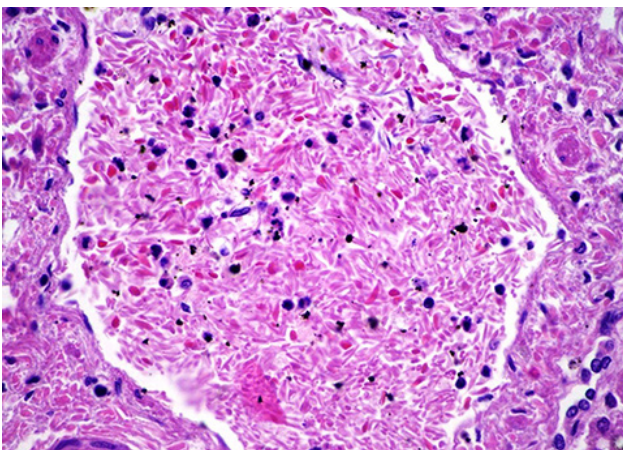
**Imagen 3.** Macrófagos cargados de microorganismos levaduriformes, con halo blanco perinuclear y gemaciones.



**Imagen 4.** Riñón con glomeruloesclerosis segmentaria y focal y cambios tubulointersticiales. Cambios de nefropatía asociada a VIH.



**Imagen 5.** Vena porta congestiva que muestran hematíes dismórficos de morfología falciforme.



La toxoplasmosis, entidad muy frecuente, con distribución mundial y hasta en un 30% por reactivación, tiene un diagnóstico de presunción basado en serología positiva, ausencia de profilaxis,  $CD4 < 100$  cels/uL, clínica compatible e imagen sugestiva por TAC (realce en anillo y edema). En caso de cumplirse todos ellos –como en nuestro paciente– la probabilidad diagnóstica asciende al 90%<sup>12,13</sup>.

La cisticercosis, endémica en África Subsahariana, afecta frecuentemente al SNC; los síntomas están directamente relacionados con la respuesta inmune del hospedador<sup>14</sup>, por lo que es poco probable en un paciente inmunosuprimido.

En resumen, considero que en este caso la etiología más probable es la histoplasmosis, coexistiendo toxoplasmosis cerebral. Sin datos suficientes para descartar vehementemente un linfoma, sarcoma de Kaposi o tuberculosis.

## Anatomía Patológica

Hombre adulto de raza negra que al examen macroscópico muestra empastamiento de la región cervical y submaxilar izquierda. A nivel de las cavidades internas, se observa en la región cervical izquierda un conglomerado adenopático indurado. Los pulmones, aumentados de tamaño, mostraban marcada congestión de predominio en lóbulos inferiores y un exudado de aspecto purulento al corte. El corazón pesaba 486g, presentando al corte un grosor del ventrículo izquierdo de 2cm, sin signos de is-

quemia. Presencia de esplenomegalia con peso de 577g. Mucosa colónica con presencia de aisladas placas y úlceras a nivel de colon transverso. El cerebro no presenta alteraciones relevantes externamente, pero a los cortes seriados se observan dos lesiones nodulares en lóbulo parietal y frontal derechos, encapsuladas y con contenido de aspecto necrótico calcificado. También se observaron a nivel de los núcleos de la base y de la protuberancia unas lesiones de coloración amarillenta mal definidas.

El estudio microscópico revela a nivel pulmonar, de forma generalizada un intenso infiltrado inflamatorio agudo de polimorfonucleares neutrófilos intra-alveolares y en el intersticio, sin observarse granulomas (**Imagen 1**). Con técnicas de PAS, Grocott y Ziehl-Neelsen no se observaron microorganismos. Se diagnostica de bronconeumonía bilateral aguda purulenta necrosante. A nivel cerebral, las lesiones del lóbulo frontal y parietal derechos descritas anteriormente, corresponden a lesiones necroinflamatorias, sin evidencia de microorganismos con tinciones especiales (**Imagen 2**). Las lesiones descritas en protuberancia y ganglios de la base se corresponden con nódulos necróticos con un ribete linfo-histiocitario, en el que se observan abundantes histiocitos que presentan en su citoplasma múltiples estructuras redondeadas, con halo blanco perinuclear, que tiñen con PAS y Grocott mostrando microorganismos levaduriformes intracitoplasmáticos con gemaciones, morfológicamente compatibles con *Histoplasma* (**Imagen 3**). Estos mismos microorganismos se observan también en el conglomerado adenopático cervical izquierdo y a nivel de las lesiones en la mucosa colónica. El diagnóstico fue confirmado por microbiología, obteniendo cultivo

positivo para *Histoplasma capsulatum* a nivel del líquido cefalorraquídeo y líquido ascítico. A nivel renal, destaca esclerosis segmentaria y focal sin hipertrofia podocitaria y cambios tubulares microquísticos compatibles con nefropatía por VIH (**Imagen 4**). En cuanto al sistema cardiovascular, el paciente presenta arterias coronarias con marcada aterosclerosis, así como presencia de placas de ateroma extensas a lo largo de toda la aorta torácica y abdominal. El corazón muestra hipertrofia miocitaria. Se observan signos de fallo multiorgánico/shock séptico generalizado (daño alveolar difuso, congestión esplénica, pancreatitis aguda, isquemia del área 3 de Rappaport). Como hallazgos incidentales se observa a lo largo de todo el estudio necrópsico, vasos congestivos que contenían hematíes dismórficos, con morfología alargada, falciforme (**Imagen 5**), y a nivel hepático la presencia de un nódulo bien delimitado constituido por proliferación ductular sobre un estroma fibroso en relación a un espacio porta, compatible con hamartoma peribiliar.

Los diagnósticos necrópsicos son:

1. Infección por VIH/C3 con infección diseminada por *Histoplasma*, bronconeumonía bilateral aguda purulenta necrosante, nefropatía asociada a VIH, lesiones necroinflamatorias residuales en córtex temporal derecho y parietal en paciente con antecedente de toxoplasmosis cerebral.
2. Shock séptico/fallo multiorgánico.
3. Signos de hipertensión arterial.
4. Hamartoma peribiliar.
5. Hematíes dismórficos (falciformes).



## Bibliografía

1. GESIDA-SEIMC. Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH. Julio 2014.
2. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT; Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:728.
3. Bower M, Fisher M, Hill T, Reeves I, Walsh J, Orkin C, Phillips AN, Bansi L, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Gazzard B, Leen C, Pillay D, Schwenk A, Anderson J, Porter K, Gompels M, Sabin CA; UK CHIC Steering Committee. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica* 2009; 94: 875.
4. Miranda G, Díaz C, Dellien H, Hermosilla H. Enfrentamiento imaginológico de las lesiones cerebrales en pacientes VIH. *Rev Chil Radiol* 2008; 14: 200.
5. Sigel K, Pitts R, Crothers K. Lung Malignancies in HIV infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37: 267.
6. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008; 8:190.
7. Leibowitz MR, MD, Currier J., MD. Overview of nontuberculous mycobacteria (excluding MAC) in HIV-infected patients. Oct 2016. UpToDate.
8. Hajjeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21 Supl 1:S108
9. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, Stratton CW, McKenzie S, Tapper ML, Chmel H, Bonebrake FC, Blum R, et al. Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116:847.
10. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13:64.
11. Baddley J, MD, MSPH. Epidemiology and clinical manifestations of pulmonary aspergillosis and invasive disease in HIV-infected patients. UpToDate 2016.
12. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO study groups. *Clin Infect Dis* 1999; 28:575.
13. Luft BJ, et al. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15:21.
14. Anand KS, Wadhwa A, Garg J, Mahajan RK. HIV-Associated neurocysticercosis. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015; 14 (2): 120.



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 M. Román Piñana  
M.I. Sr. José Tomás Monserrat  
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat  
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 Cabaní  
Excm. Sr. Macià Tomàs Salvà  
M.I. Sra. Juana M. 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. Sr. Josep F. Forteza Albertí  
M.I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé  
M.I. Sr. Joan March Noguera  
M.I. Sr. A. Arturo López González  
M. I. Sra. Pilar Roca Salom  
M. I. Sr. Javier Cortés Bordoy

---

## Acadèmics supernumeraris

---

M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro  
M.I. Sra. Marta Couce Matovelle



[www.ramib.org](http://www.ramib.org)

---

### **Protectors de la Reial Acadèmia**

---

Banca March  
Conselleria de Presidència  
ASISA  
Conselleria de Salut  
Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears  
Fundació Patronat Científic del Col·legi de Metges

---

### **Benefactors de la Reial Acadèmia**

---

Salut i Força

---

### **Patrocinadors de la Reial Acadèmia**

---

Clínica Rotger  
Metges Rosselló  
Grup Hospitalari Quirónsalud  
Societat Balear de Medicina Intensiva i Unitats Coronàries  
Col·legi Oficial d'Infermeria de les Illes Balears  
Associació Espanyola contra el Càncer a les Illes Balears

# MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

[www.medicinabaleaer.org](http://www.medicinabaleaer.org)