

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

Striatal alteration of monoaminergic neurotransmitters systems in rats, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, through testosterone and estradiol disruption

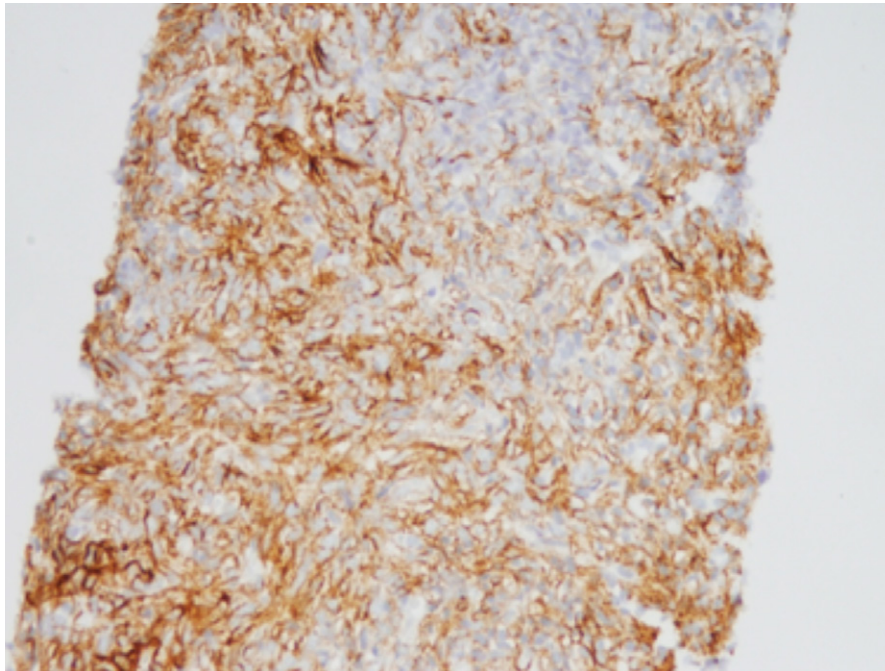
Odontología y síndrome de apneas-hipopneas del sueño.
Evidencias y necesidades para su integración

Mejorar la recuperación tras la cirugía cardiaca en un hospital de tercer nivel

Coste de la incapacidad temporal en una empresa
del sector socio-sanitario de España y variables relacionadas

Importancia de la sirtuina 3 en el estrés oxidativo y el cáncer

Varón de 73 años con masa mediastínica, linfopenia e hipogammaglobulinemia



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

Dialnet

latindex

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



www.ramib.org

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

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Disseny i maquetació

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

MEDICINA · BALEAR

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

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

CONSELL EDITORIAL

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

CONSELL CIÈNTIFIC

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

Amb la col·laboració de



G O I B
CONSELLERIA
PRESIDÈNCIA

Fundació
Patronat Científic



Col·legi de Metges
Illes Balears

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.medicinabalear.org

SUMARI

EDITORIAL

- Els nous estudis de grau d'Ontologia a la Universitat de les Illes Balears** ————— 9-11
Pere Riutord Sbert

ORIGINALS

- Alteración de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos en el cuerpo estriado de rata tras exposición pre y posnatal a clordimeformo por disrupción de las hormonas estradiol y testosterona** ————— 13-22

Paula Moyano, José Manuel García, María Teresa Frejo, María José Anadón, Miguel Andrés Capó, Andrea Flores, Adela Pelayo, Emma Sola, Javier del Pino

- Odontología y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Evidencias y necesidades para su integración** ————— 23-29

Antònia Barceló Bennassar, Mateu Soler Barceló, Pere Riutord Sbert

- Mejorar la recuperación tras la cirugía cardiaca en un hospital de tercer nivel** ————— 30-38

María Riera Sagrera, Rocío Amézaga Menéndez, Miguel A. Rodríguez Yago, Luis A. Rayo Ordóñez, Juan P. Martín del Rincón, Daniel Padrol Bagés

- Coste de la incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de España y variables relacionadas** ————— 39-46

Encarna Aguilar-Jiménez, M^{ra} Teófila Vicente-Herrero, Ángel Arturo López-González

REVISIÓ

- Importancia de la sirtuina 3 en el estrés oxidativo y el cáncer** ————— 47-52

Margalida Torrens-Mas, Pilar Roca, Jorge Sastre-Serra

ESTUDI DE CASOS

- Varón de 73 años con masa mediastínica, linfopenia e hipogammaglobulinemia** — 53-56

Manuel Díaz Cañestro, Javier Asensio Rodríguez, Adriana Quintero Duarte, Antoni Campins Rosselló, Rafael Ramos Asensio, 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

CONTENTS

EDITORIAL

- The new studies of Dentistry of the University of the Balearic Islands** ————— 9-11
Pere Riutord Sbert

ORIGINAL ARTICLES

- Striatal alteration of monoaminergic neurotransmitters systems in rats, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, through testosterone and estradiol disruption** ————— 13-22

Paula Moyano, José Manuel García, María Teresa Frejo, María José Anadón, Miguel Andrés Capó, Andrea Flores, Adela Pelayo, Emma Sola, Javier del Pino

- Dentistry and sleep apnea-hypopnea syndrome. Evidence and needs for integration** ————— 23-29

Antònia Barceló Bennassar, Mateu Soler Barceló, Pere Riutord Sbert

- To enhance recovery after cardiac surgery in a tertiary hospital** ————— 30-38

María Riera Sagrera, Rocío Amézaga Menéndez, Miguel A. Rodríguez Yago, Luis A. Rayo Ordóñez, Juan P. Martín del Rincón, Daniel Padrol Bagés

- Temporary disability cost in a balearic island social care company. Related variables** ————— 39-46

Encarna Aguilar-Jiménez, M^a Teófila Vicente-Herrero, Ángel Arturo López-González

REVIEW

- Role of sirtuin 3 in oxidative stress and cancer** ————— 47-52

Margalida Torrens-Mas, Pilar Roca, Jorge Sastre-Serra

CASE STUDIES

- 73 years old male with mediastinal mass, lymphopenia and hypogammaglobulinaemia** ————— 45-49

Manuel Díaz Cañestro, Javier Asensio Rodríguez, Adriana Quintero Duarte, Antoni Campins Rosselló, Rafael Ramos Asensio, 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

Els nous estudis de grau d'Odontologia a la Universitat de les Illes Balears

The new studies of Dentistry of the University of the Balearic Islands

Pere Riutord Sbert

Metge especialista en Estomatologia



L'Acadèmia Dental de Mallorca SL¹ (ADEMA) impartirà el grau d'Odontologia com escola adscrita a la Universitat de les Illes Balears² (UIB) la qual tindrà el control acadèmic, relació establerta mitjançant un conveni de col·laboració³ subscrit entre ambdues institucions i signat pel Conseller Delegat d'ADEMA, Diego González Carrasco i el Rector de la UIB, Llorenç, Huguet Rotger. Aquest centre docent de titularitat privada emetrà un títol de caràcter oficial i la seva validesa serà per a tot el territori nacional.

Es constituirà un patronat per al seu control i correspondrà al Rector de la UIB nomenar dos vocals, a més del Delegat i el Director de l'Escola, els quals hauran de ser professors amb vinculació permanent amb la UIB. El control acadèmic del centre serà competència del Delegat que sancionarà els criteris de valoració per a l'accés dels estudiants, les avaluacions de l'alumnat i intervindrà en la selecció del professorat. El Vicerector d'Ordenació Acadèmica constituirà les comissions per coordinar l'ensenyament i l'activitat del centre.

La Universitat tindrà coneixement dels pressuposts y de la memòria econòmica anual que elaborarà el centre i s'inclouran les partides pressupostàries a càrrec de l'escola adscrita per cobrir les retribucions complementàries que corresponguin al Director i al Delegat. Després de

cinc anys d'adscripció, el centre pot iniciar un expedient d'integració al Consell de Govern de la UIB que, en tot cas, ho elevarà al Consell Social per a la seva tramitació, el que implicaria un canvi de titularitat i la transmissió patrimonial completa dels béns del centre adscrit ADEMA a la UIB.

Això és el que obliguen els Estatuts de la UIB⁴ referent a les escoles adscrites, d'acord amb el Reial Decret 861/2010 de 2 de juliol⁵, pel que s'estableix l'ordenació dels ensenyaments universitaris oficials.

La proposta d'ADEMA a la UIB per a la constitució d'una escola adscrita, fou el primer pas a l'hora d'iniciar el procés. Es tracta d'una empresa privada coneguda del sector dental –imparteix des de fa anys els estudis per a l'obtenció dels títols d'Higienista dental, Auxiliar de clínica i Pròtesis dental, entre d'altres–, del qual el seu responsable, Diego González Carrasco, és una persona amb una trajectòria destacada a l'àmbit públic a l'haver ocupat càrrecs polítics rellevants, a més de ser empresari del sectors sanitari i de l'ensenyament privats.

El Consell de Govern de la Comunitat Autònoma de les Illes Balears (CAIB) va aprovar el procés per engegar el nou grau d'Odontologia a la UIB, publicat al BOIB 155

de 24 d'octubre⁶. El Consell de Direcció de la UIB, a la sessió ordinària de dia 21 de juny de 2016 va acordar aprovar la Comissió d'Elaboració i Disseny del títol de grau d'Odontologia⁷ (CED) del centre adscrit ADEMA, presidida per Antoni Aguiló Pons, Vicerector de Campus, Cooperació i Universitat Saludable, Josep A. Tur Marí, Director del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut, Joan E. De Pedro Gómez, Degà de la Facultat d'Infermeria i Fisioteràpia, Miquel Bennasar Veny, Director del Departament d'Infermeria i Fisioteràpia, José I. Iriarte Ortabe i Diego González Carrasco, d'ADEMA, i Pere Riutord Sbert, Col·laborador Honorífic del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut. La redacció del pla d'estudis del grau d'Odontologia⁸, les correccions indicades per l'ANECA i la seva aprovació definitiva per aquesta agència el passat dia 3 de gener de 2017, ha posat fi a un procés dut a terme pel CED.

El nou grau d'Odontologia estarà estructurat en tres-cents crèdits ECTS (European Credit Transfer and Accumulation System⁹), distribuïts en sis mòduls que es duran a terme en cinc cursos acadèmics. Mòdul I: Ciències biomèdiques bàsiques rellevants en Odontologia. Mòdul II: Introducció a l'Odontologia. Mòdul III: Patologia i terapèutica medicoquirúrgica general. Mòdul IV: Patologia i terapèutica odontològica. Mòdul V: Pràctiques tutelades i treball de fi de grau. Mòdul VI: Complementes de formació en Odontologia.

El 30% del professorat estarà format per doctors i el seu còmput total de temps de docència serà del 50%. El primer any d'implantació del grau, el centre disposarà d'un total de deu professors vinculats a la titulació i anirà progressivament ampliant la plantilla en funció de les necessitats de cada curs i de la naturalesa de les assignatures corresponents, fins aconseguir un quadre docent de vint-i-vuit professors a l'últim any d'implantació i cent cinquanta alumnes –trenta per curs–. La ràtio serà d'un professor per cada cinc alumnes.

Des d'una visió purament ocupacional, s'ha d'assenyalar el que ha transcendit a alguns mitjans de comunicació, en el sentit de que es podria originar una plètor professional de dentistes que a hores d'ara ja comença a manifestar-se a la nostra Comunitat, a més de la competència que podria suposar l'elevat nombre de pacients necessaris per a les pràctiques clíniques dels alumnes. Per altra banda també s'ha posat en dubte una possible inseguretat en relació a la qualitat que a priori podria generar una empresa privada, com a titular d'un centre adscrit sense una experiència prèvia –ADEMA– i l'emissió de les titulacions per part d'una universitat pública –UIB–, amb el que fa referència a la docència, al professorat i a la formació, encara que l'exposat estigui regulat per llei.

Des de la UIB és clar que el nombre de professionals no pot representar mai un criteri exclouent a l'hora d'ins-

taurar o mantenir uns estudis de grau; potser la majoria de titulacions que s'imparteixen s'haurien de suspendre si es tingués en compte aquesta condició. Tampoc pot admetre el prejudici de la manca de qualitat de la docència, de la formació i del professorat, tot i que és la UIB la que ha de vetllar per a la consecució d'aquests extrems, avaluats també per l'ANECA. A més, trenta alumnes per curs, com a màxim, tampoc genera una necessitat molt elevada de pacients que pugui desembocar amb una competència "deslleial", nombre que maneja una consulta odontològica d'una capacitat mitjana de pacients.

L'ideal d'una professió és que el balanç entre les jubilacions i les noves incorporacions estigui equilibrat, del contrari es cau en una situació de plètor professional amb les conseqüències negatives que provoca en quant a qualitat del servei, la competència desmesurada, l'atur, la subcontractació i la manca de recerca. Això és ben sabut encara que les universitats no ho tenen en compte. De fet, durant els vint anys previs a l'aprovació d'aquests nous estudis de grau d'Odontologia, la intenció de la comissió mixta CODIB-UIB sempre ha sigut formar en tècniques avançades als professionals de l'Odontologia, estimular la recerca i promocionar la docència i en cap cas augmentar el nombre de professionals.

El integrants del CED, coneixedors de la professió odontològica, de la instauració dels màsters odontològics a la UIB –implantologia oral, odontologia estètica i cirurgia oral–, de l'experiència dels primers anys a la Facultat d'Odontologia de Barcelona i de l'obertura de línies d'investigació odontològiques a la UIB –blanquejament dental, adhesió dentinària i regeneració tissular–, s'han implicat amb la redacció del pla d'estudis d'Odontologia amb un objectiu ben clar: la qualitat, tant amb el que fa a la formació i selecció de l'alumnat, a la preparació del professorat i als objectius docents, investigadors i de capacitació dels nous dentistes. Com entusiastes de la ciència en totes les seves vessants, tampoc han oblidat els interessos col·legials i professionals en la consecució, a priori, de tant noble iniciativa. És clar que hi haurà més dentistes a la nostra Comunitat, però també s'obriran noves portes a la consecució de millors professionals, donant pas a nous màsters, tesis doctorals i noves línies de recerca sempre pel bé dels pacients com a beneficiaris finals, de la mateixa manera que ha succeït amb tot el procés de creació de la Facultat de Medicina el passat any 2016.

De tots aquests extrems se'n va fer ressò el dia de la presentació del llibre "XX anys de docència i investigació odontològica a la UIB (1996-2016)"¹⁰ al CODIB, amb la presència del Rector de la UIB, Llorenç Huguet Rotger, del President del CODIB, Guillem Roser Puigserver, del President de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, Macià Tomàs Salvà, del Director del Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut, Jo-

sep A. Tur Marí, de la Directora General d'Accreditació, Docència i Recerca en Salut, Margalida Frontera Borrucó, de l'investigador clínic, Andrés Martínez-Jover, del Vicepresident del CODIB, Andreu Mesquida Riera, del President de l'Acadèmia Mèdica Balear, Jordi Reina Prieto, entre d'altres.

A l'espera de la concessió de les trenta places sol·licitades al Consejo de Universidades¹¹ i amb el vistiplau de les instal·lacions del centre per part de l'Institut Balear d'Infraestructures i Serveis Educatius¹² (IBISEC), la previsió és que el nou grau d'Odontologia d'ADEMA com escola adscrita a la UIB, iniciï les classes el proper curs acadèmic 2017/18.

Referències

1. ademaonline.es [internet]. Palma: Academia Dental de Mallorca SL. ADEMA. Escuela Oficial de Estudios Superiores. [citad 10 feb 2017]. Disponible a: <http://www.ademaonline.es/>
2. uib.cat [internet]. Palma: Universitat de les Illes Balears. UIB. [citad 10 feb 2017]. Disponible a: <http://www.uib.cat/>
3. uib.cat [internet]. Palma: Universitat de les Illes Balears. UIB. Convenis i Acords Marc. Conveni de col·laboració entre la Universitat de les Illes Balears i l'Academia Dental de Mallorca, SL, per a l'adscripció d'un centre a la Universitat. [citad 2 jun 2015]. Disponible a: <http://www.uib.cat/lauib/Convenis-i-acords/Convenis-i-acords-marc.cid398604>
4. diari.uib.es [internet]. Palma: Diari de la Universitat de les Illes Balears. DIARI UIB. Estatuts de la Universitat de les Illes Balears. [citad 10 feb 2017]. Disponible a: http://diari.uib.es/digitalAssets/135/135224_3_catala.pdf
5. boe.es [internet]. Madrid: Boletín Oficial del Estado. BOE. Real Decreto 861/2010, de 2 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales. [citad 3 jul 2010]. Disponible a: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/07/03/pdfs/BOE-A-2010-10542.pdf>
6. caib.es [internet]. Palma: Comunitat Autònoma de les Illes Balears. CAIB. Acord del Consell de Govern de 23 d'octubre de 2015 pel qual s'autoritza l'adscripció de l'Escola Universitària d'Odontologia ADEMA a la Universitat de les Illes Balears. [citad 24 oct 2015]. Disponible a: <http://www.caib.es/eboibfront/ca/2015/10390/571917/acord-del-consell-de-govern-de-23-d-octubre-de-2015>
7. pdf.investintech.com [internet]. Toronto. Consell de Direcció de la UIB, sessió ordinària de dia 21 de juny de 2016. Aprovació de la Comissió d'Elaboració i Disseny del títol del grau d'Odontologia (CED) del centre adscrit ADEMA. c2000 [citad 5 jul 2016]. Disponible a: <http://www.pdf.investintech.com/preview/c918901c-ef99-11e6-89aa-002590d31986/index.html>
8. sequa.uib.es [internet]. Palma: Servei d'Estadística i Qualitat Universitària. SEQUA. Pla d'estudis del grau d'Odontologia. Escola Adscrita ADEMA, d'acord amb el Reial Decret 861/2010 de 3 de juliol. [citad 24 oct 2015]. Disponible a: http://sequa.uib.cat/digitalAssets/345/345842_grau-dodontologia.pdf
9. ec.europa.eu [internet]. Europa. European Credit Transfer and Accumulation System. ECTS. [citad 10 feb 2017]. Disponible a: http://ec.europa.eu/education/resources/european-credit-transfer-accumulation-system_en
10. drive.google.com [internet]. Espanya. Riutord-Sbert P. XX anys de docència i investigació odontològica a la UIB (1996-2016). Palma. Edicions del Col·legi Oficial de Dentistes de Balears; 2016. [citad 9 feb 2016]. Disponible a: <https://drive.google.com/file/d/0B97afvE0JZD-c3RXSjZoM2hVQ0k/view>
11. portales.educacion.gov.ar [internet]. Madrid: Ministerio de Educación y Deportes. Consejo de Universidades. Secretaría de Políticas Universitarias. c2011 [citad 10 feb 2017]. Disponible a: <http://portales.educacion.gov.ar/spu/consejo-de-universidades/>
12. caib.es [internet]. Palma. Comunitat Autònoma de les Illes Balears. CAIB. Conselleria d'Educació i Universitat. Institut Balear d'Infraestructures i Serveis Educatius. [citad 10 feb 2017]. Disponible a: <http://www.caib.es/govern/organigrama/area.do?lang=ca&coduo=2744>



DESCUBRA NUESTRAS
**COBERTURAS
EXCLUSIVAS**
PENSADAS
PARA USTED
Y SU HOGAR

Hasta un

25%^{*}
dto.

en su Seguro de Hogar

LA LLAVE DE LA SEGURIDAD DE SU CASA

- ✓ MANITAS DEL HOGAR
- ✓ MANITAS DE ASISTENCIA
- ✓ MANITAS TECNOLÓGICO
- ✓ ASISTENCIA INFORMÁTICA



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

Striatal alteration of monoaminergic neurotransmitters systems in rats, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, through testosterone and estradiol disruption

Alteración de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos en el cuerpo estriado de rata tras exposición pre y posnatal a clordimeformo por interrupción de las hormonas estradiol y testosterona

Paula Moyano¹, José Manuel García¹, María Teresa Frejo², María José Anadón¹, Miguel Andrés Capó², Andrea Flores², Adela Pelayo³, Emma Sola³, Javier del Pino²

1. Department of Toxicology and Health Law, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Spain.

2. Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Veterinary, Complutense University of Madrid, Spain.

3. Department of Pathological Anatomy, Complutense University of 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: 23 – II – 2017

Aceptado: 4 – IV – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.13

Abstract

Introduction: Chlordimeform, as well as other formamidine pesticides, induce permanent sex- and region-dependent effects on development of monoaminergic neurotransmitter systems. 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, chlordimeform alters testosterone and estradiol levels in frontal cortex, which lead to a disruption of the enzymes' expression that mediate the synthesis and metabolism of monoaminergic neurotransmitters systems. Therefore, an alteration of these hormones and enzymes in the other brain regions altered could also 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 striatum, by alteration of the expression of the enzymes that synthesize and/or metabolize these neurotransmitters, we evaluated, in striatum 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 striatum 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 BDH [44,65% (P<0,001)] enzyme in females than in males. Chlordimeform treatment did not alter the expression of MAO and AD enzymes, but decreased the expression of the enzymes COMT, BDH, TH and TRH 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 striatum, is induced.

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

Resumen

Introducción: El clordimeformo, así como otros plaguicidas formamidínicos, induce alteraciones permanentes de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos de forma región y sexo dependiente. La inhibición de la monoamino oxidasa (MAO) por parte de estos compuestos, podría mediar estos efectos. 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 el clordimeformo altero los niveles de las hormonas testosterona y estradiol en la corteza frontal, lo que condujo a la alteración de la expresión de las enzimas que sintetizan y metabolizan estos neurotransmisores. Por lo tanto, una alteración de estas hormonas y enzimas en las otras regiones afectadas podría también mediar los efectos observados en las mismas.

Objetivos y métodos: Con el objetivo de confirmar que las formamidinas produce alteraciones permanentes de los neurotransmisores monoaminérgicos, a través de la interrupción de las hormonas sexuales a nivel del cuerpo estriado por alteración de la expresión de las enzimas que sintetizan y/o metabolizan estos neurotransmisores, se evaluaron los efectos, en el cuerpo estriado 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 el cuerpo estriado 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 la enzima BDH [44,65% (P<0,001)] en las hembras que en los machos. El tratamiento con clordimeformo no alteró la expresión de las enzimas MAO y AD, pero indujo una disminución en la expresión de las enzimas COMT, BDH, TH y TRH tanto en machos como en hembras.

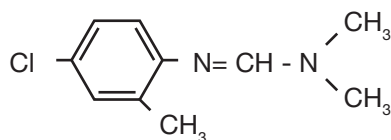
Conclusiones: Los presentes resultados indican que las formamidinas, en general, y el clordimeformo, en particular, inducen, tras la exposición maternal, una alteración permanente de los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos en el cuerpo estriado, a través de la alteración de las enzimas que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

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

Introduction

Formamidine pesticides as amitraz have been described to produce permanent alterations on the development of central nervous system (CNS) such as those that affect monoamine neurotransmitter systems¹. Chlordimeform [N2-(4-chloro-o-tolyl)-N1,N1-dimethylformamidine] (**Figure 1**), another member of formamidine pesticides family, has also been reported to induce permanent alterations of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems in a region- and a sex-dependent way^{2,3}.

Figure 1: Chlordimeform chemical structure (C₁₀H₁₃ClN₂).



The mechanisms by which these effects occur are not completely understood. Monoaminergic neurotransmitters play a role during development, defined as “morphogenetic”⁴⁻⁷. Changes in catecholamines levels during brain development may induce both structural and functional alterations⁸. Formamidines have been reported to inhibit monoamine oxidase (MAO)⁹⁻¹⁰, which participates in metabolic inactivation of the neurotransmitters serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), and dopamine (DA). Therefore, this action could mediate the effects observed on monoaminergic neurotransmitters. However, chlordimeform is a very weak MAO inhibitor, which suggest other mechanisms are involved in these effects.

Otherwise, formamidines are endocrine disruptors and particularly, chlordimeform and amitraz have been reported to alter serum hormone levels^{19, 20}. 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-β-hydroxylase (DBH), tryptophan hydroxylase (TRH), MAO, catechol-O-methyltransferase (COMT), aldehyde dehydrogenase (AD), aldehyde reductase (AR) required for synthesis and metabolism of these neuro-

transmitters¹¹⁻¹⁸. In this regard, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, a disruption in testosterone and estradiol levels in frontal cortex was observed, which lead to changes in the expression of TH and TRH²¹. Thus, these mechanisms could explain chlordimeform's, as well as other formamidine pesticides', effects observed on monoaminergic neurotransmitters systems.

Therefore, we performed a study to establish if maternal exposure to chlordimeform during gestation and lactation induces permanent alterations on the enzymes that synthesize and metabolize 5-HT, NE and DA neurotransmitters in striatum, at adult age, through sex hormones disruption, which could explain the effect observed on these neurotransmitters in a sex- and region-dependent way. Chlordimeform was chosen because it is the most representative compound of formamimidines family, 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 to MAO inhibition.

Materials and methods

Biological material

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

liminary 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 or 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 brain's testosterone and estradiol 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 striatum was rapidly dissected out at 4°C²², 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^{2,3}. 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 striatum from treated animals in order to determine whether sex hormones are altered by chlordimeform exposure. Estradiol and testosterone content in the striatum was measured using an enzyme immunoassay kit (Estradiol EIA Kit, Cayman Chemical Company, 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 striatum 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 (PPPR43520B), 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 multiples²³.

Data analysis

Statistical analysis of data was performed using a Statgraphics software, version Plus 4.1 for windows. Values are expressed as mean ± S.E.M. obtained from 12 animals, six males and six females, in each group (control and treated groups). For values combined for males and females, a two-way ANOVA with treatment × sex interaction was the initial test used. Where a significant treatment × sex interaction was detected, a separate Student's t test was carried out for each sex. The results were considered significant at P<0.05. Results significantly different from controls are also presented as change from control (%).

Results

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 striatum region of offspring rats at the age of 11 days. The content of T (ng/g tissue) in the region of striatum in the control group and treated group is presented in **table I**.

Table I: Tissue T (pg/ml) content determined in striatum 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	201,87	164,87	213,69	152,84
2	210,55	175,98	206,77	143,98
3	209,70	172,79	209,31	156,42
4	213,73	178,56	201,71	147,33
5	205,96	169,45	216,76	149,87
6	215,91	173,28	206,68	146,87
Mean ± SEM	209,62±1,88***	172,49±1,97*** (-17,71%)	209,15±2,20***	149,55±1,84*** (-28,50%)

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.

The content of E2 (ng/g tissue) in the region of the striatum 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 striatum compared to control animals was produced. A sex interaction with treatment in the content of T and E2 was observed (**Figure 2**). In striatum, the loss observed of E2 content was 48,01% (P<0,001) and 58,95% (P<0,001) in males and females, respectively, and the loss in the content of T was 17,71% (P<0,001) and 28,50% (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 COMT, BDH, TH and TRH gene expression of offspring rats 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 COMT [23,35% (P<0,01)], BDH [26,15% (P<0,01) and 60,64% (P<0,001) in males and females, respectively], TH [29,46% (P<0,01)] and TRH [43,24% (P<0,01)] enzymes

in striatum with respect to control animals was observed. No effect on gene expression of MAO, and AD enzymes was observed (**Figure 3**). A sex difference in BDH gene expression was observed, being higher the expression of BDH [44,65% (P<0,001)] enzyme in female than in male rats (**Figure 4**).

Discussion

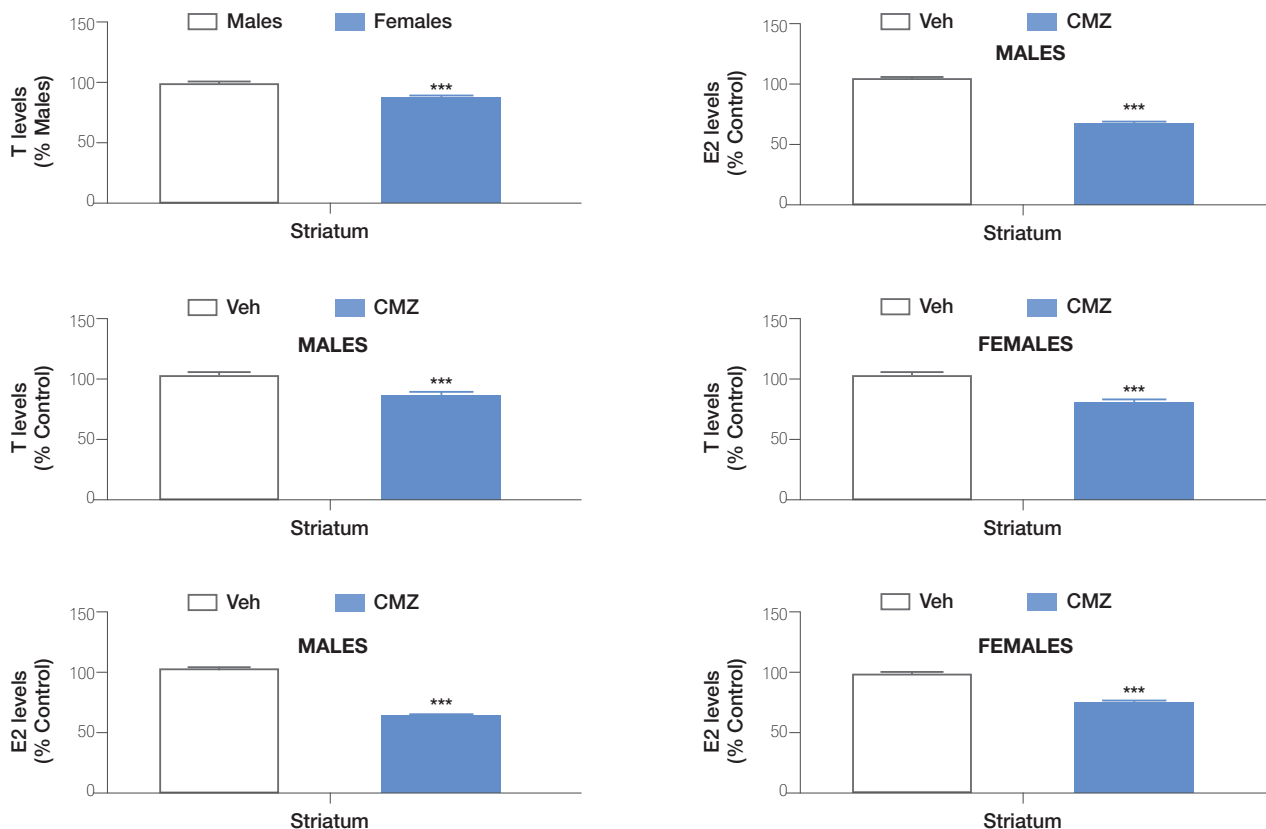
Chemical exposure of dams during pregnancy or lactation could induce developmental neurotoxic effects that include alterations in behaviour, neurohistology, neurochemistry and/or gross dysmorphology of CNS, which are manifest in the adulthood. Previous studies described that formamidines induce permanent alteration in developing monoamine neurotransmitter systems in a sex- and region-dependent way¹⁻³. Specifically, chlordimeform has been reported to induce an alteration of 5-HT, DA and NE neurotransmitters and their metabolites in a sex-dependent way in only the regions of frontal cortex, striatum and hippocampus^{2,3}. The mechanism by which these permanent effects on monoaminergic systems take place is not completely understood, but monoamine neurotransmitters

Table II: Tissue E2 (pg/ml) content determined in striatum 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	67,84	36,87	60,76	21,87
2	64,88	38,33	68,94	24,81
3	59,98	29,76	59,64	27,98
4	63,85	35,91	68,64	30,34
5	68,98	31,94	63,81	26,95
6	73,29	34,55	62,76	25,93
Mean ± SEM	66,47±1,88***	34,56±1,30*** (-48,01%)	64,09±1,60***	26,31±1,18*** (-58,95%)

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 striatum 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).



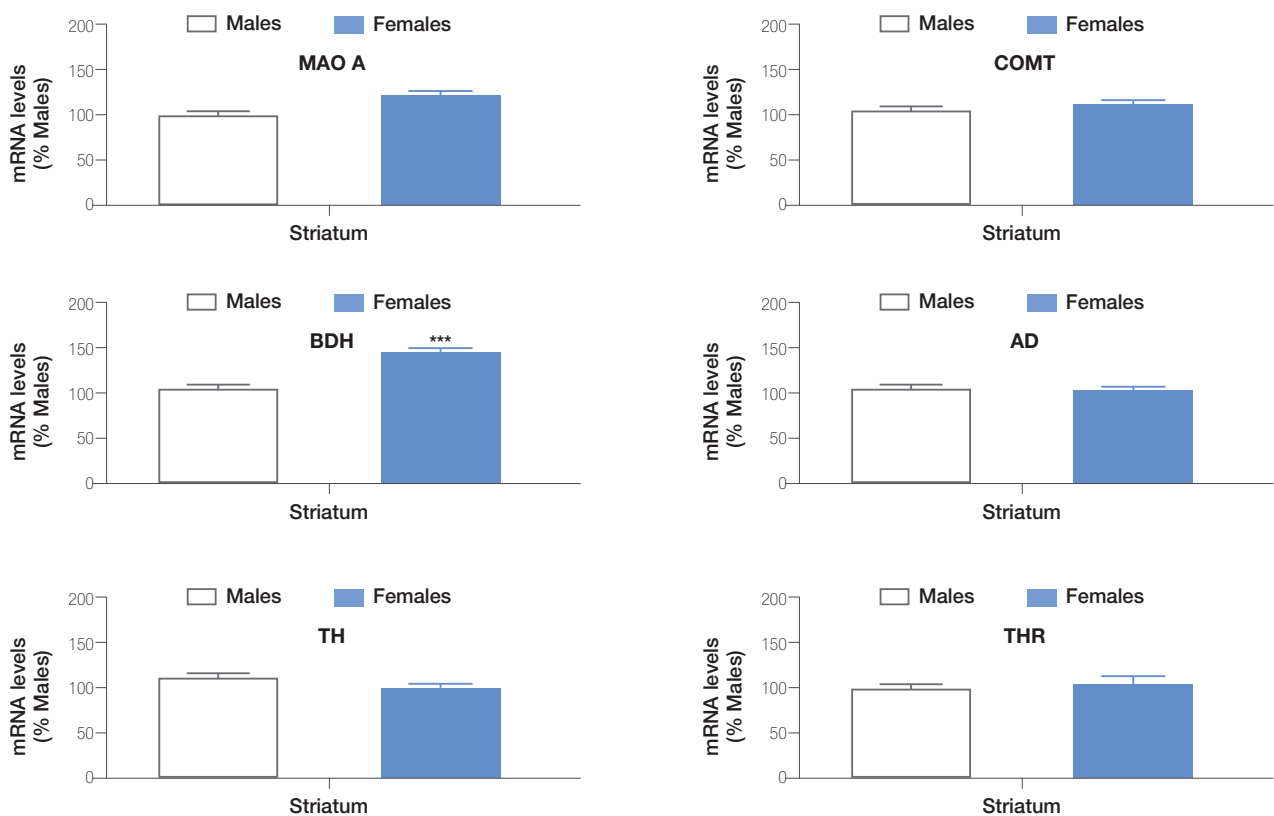
regulate brain development prior to assuming their roles as transmitters in the mature brain²⁴⁻²⁶, thus any circumstance that affects these neurotransmitters in the developing brain can alter the final structure and function of that brain. Since the endogenous levels of 5-HT, DA and NE are highly regulated 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 produces in offspring at 30 days of age, a significant reduction of serotonergic innervation particularly in the frontal cortex²⁷, 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 inhibitor²⁸⁻³⁰, but presents similar permanent regional and sexual dependent effects than amitraz, which is a potent MAO inhibitor⁹. 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 systems³¹⁻³⁴, and play a critical role in mammalian brain developmental of both genders³⁵. 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 male and female rats' brain. This treatment produced also a permanent reduction of the COMT, BDH, TH and TRH gene expression, which catalyse the synthesis and metabolism of monoaminergic neurotransmitters, at 60 days of age in male and female rats' striatum. Previously, chlordimeform has been reported to decrease T and E2 levels at PN11 and a reduction of the TH and TRH gene expression at PN60 in frontal cortex²⁰, which support the effect observed. The sex and region differences in the enzymes altered in this region correspond with the alteration observed on the monoaminergic neurotransmitters in this region, which could explain the effect observed.

Sex hormones' effect on monoaminergic and indolaminergic neurotransmitters in CNS includes synthesis, vesicular and/or synaptic release and metabolism regulation²⁶. The sex hormones provenance 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 hormone³⁷⁻⁴⁰. Estradiol alters the levels of enzymes that synthesize DA, NE and 5HT, as well as those that degrade these

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.

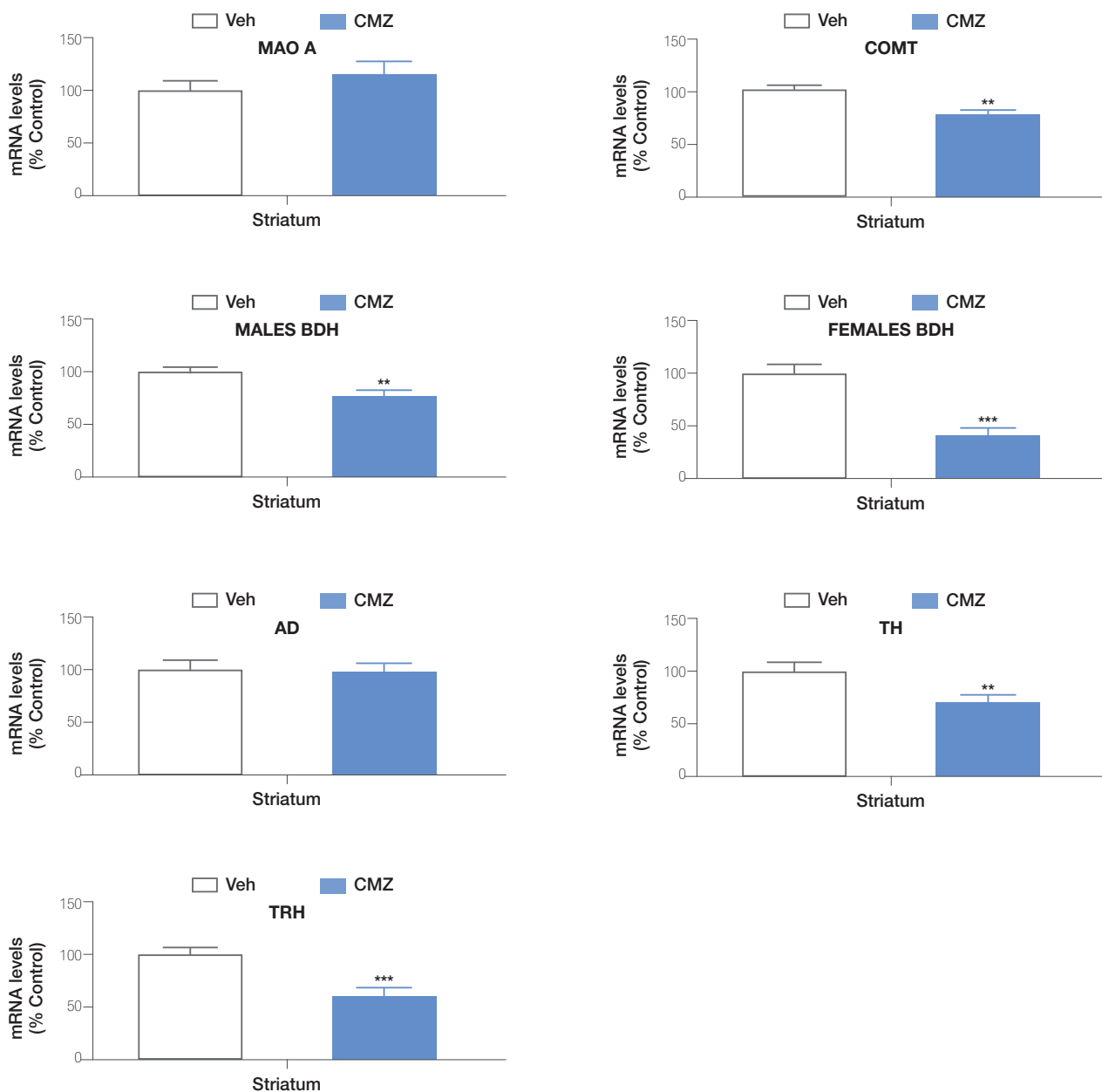


neurotransmitters^{12,14,16,41-42}. E2 elevated mRNA levels of TH, the first and major rate limiting enzyme in catecholamine biosynthesis⁴² and enhanced TRH mRNA expression¹². In addition, T and DHT regulated the synthesis and metabolism of monoamines¹⁷. In this sense, T and DHT increased TH protein and COMT, MAO-A and MAO-B mRNAs¹⁵. In the same way, DHT decreased neurotransmitter turnover of DOPAC/DA, MHPG/NE, and 5-HIAA/5-HT of gonadectomized animals¹³. These previous data support that the disruption in sex hormones observed, mediate the effects observed on these enzymes after chlordimeform treatment, and so, on the monoaminergic neurotransmitters. However, we cannot rule out that an alteration of monoaminergic neurotransmitters transporters, which have been shown to be regulated by estradiol⁴³⁻⁴⁶, might contribute to the effect observed.

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

chlordimeform⁴⁷. The loss of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic projections could also play an important role in the behavioural and motor alterations. In this regard, striatum participates in the regulation of motor control and learning and memory processes, among other actions⁴⁸⁻⁵¹, thus, it could be considered that these processes could be compromised by exposure during gestation and lactation to formamidines. Moreover, neural functions like affect, anxiety, mood, fear and cognitive function are modulated by estradiol, predominantly enhancing learning and memory, in addition to its well-documented role in reproduction⁵². Therefore, the neurotoxic effects observed by chlordimeform or amitraz exposure such as behavioral effects as hyperreactivity to external stimuli, aggressiveness, and motor incoordination, among others^{47,53}, could be mediated by the alteration observed in these neurotransmitters. Neurofunctional disorders such as schizophrenia, aggressive behaviour, autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder has been associated with imbalance in dopamine and other neurotransmitters in the developing brain⁵⁴⁻⁵⁹, so these alterations could also lead to development of some of these neurological disorders after formamidines exposure. Further studies are needed to test whether these other mechanisms described could be involved in the effects observed and to confirm that

Figure 4: 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 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.



alteration of these neurotransmitter systems is the cause of some of these dysfunctions.

DA, 5-HT and NE systems alterations observed after chlordimeform exposure in the frontal cortex, striatum, and hippocampus were similar between them^{2,3}. Moreover, the testosterone and estradiol hormone levels disruption produced after chlordimeform exposure in the frontal cortex and striatum was also similar, as well as the effect on monoaminergic neurotransmitters regulating enzymes gene expression, except for COMT and BDH. These results suggests that the mechanisms through which monoaminergic

neurotransmitters systems are altered in the brain regions affected after chlordimeform exposure is produced by the alteration in the expression of these enzymes, mediated through sex hormones disruption. In addition, the effects observed on DA, 5-HT and NE systems after amitraz exposures were also the same as those observed after chlordimeform exposure¹, suggesting that these mechanisms are the same in chlordimeform and amitraz in particular, and in 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 striatum 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. Moreover, it should be determined if these mechanism are the same in all formamidines and in all brain regions affected by them. 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 formamidine molecules with therapeutic application are being developed. 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 because they could lead to a better understanding of the mechanisms responsible for producing the neurotoxic alterations 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 Margarita Lobo, Professor of Toxicology from the Universidad Complutense de Madrid for her counseling during the preparation of the present work.

References

1. 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.
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Aziz SA, Knowles CO. Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide chlordimeform and related compounds. *Nature*. 1973; 242:417-8.
10. 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.
11. De Souza Silva MA, Mattem 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.
12. 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.
13. 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.
14. Luine VN, Rhodes JC. Gonadal hormone regulation of MAO and other enzymes in hypothalamic areas. *Neuroendocrinology*. 1983; 36: 235-41.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. García JM, Moyano P, Frejo MT, Anadón MJ, Capó MA, Gómez G, Del Pino J. Effects of sex hormones disruption, after prenatal and postnatal exposure to chlordimeform, on monoaminergic neurotransmitters systems in female and male rat's prefrontal cortex. *Medicina Balear* 2016; 31(3): 8-11.
21. 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.
22. Glowinski J, Iversen LL. Regional studies of catecholamines in the rat brain-I. The disposition of [3H] norepinephrine, [3H] dopamine and [3H] DOPA in various regions of the brain. *J. Neurochem*. 1966; 13:655-69.
23. 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.
24. Whitaker-Azmitia PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharm. Rev*. 1992; 43:553-61.
25. 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.
26. Ansorge MS, Morelli E, Gingrich JA. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviours in mice. *J. Neurosci*. 2008; 28(1):199-207.
27. 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.
28. Neumann R, Voss G. MAO inhibition, an unlikely mode of action for chlordimeform. *Experientia*. 1977; 33: 23-4.
29. 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.
30. Hollingworth RM. Chemistry, biological activity, and uses of formamidine pesticides. *Environ Health Perspect*. 1976; 14: 57-69.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Meyers B, D'Agostino A, Walker J, Kritzer MF. Gonadectomy and hormone replacement exert region- and enzyme isoform-specific effects on monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase activity in prefrontal cortex and neostriatum of adult male rats. *Neuroscience*. 2010; 165(3): 850-62
37. 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.
38. 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.
39. Zvain IH, Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology*. 1999; 140(2):880-7.
40. Zvain IH, Yen SS. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology*. 1999; 140(8): 3843-52.
41. 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.
42. 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.
43. Meyers B, Kritzer MF. In vitro binding assays using (3)H nisoxetine and (3)H WIN 35,428 reveal selective effects of gonadectomy and hormone replacement in adult male rats on norepinephrine but not dopamine transporter sites in the cerebral cortex. *Neuroscience*. 2009; 159(1): 271-82.
44. Rivera HM, Oberbeck DR, Kwon B, Houpt TA, Eckel LA. Estradiol increases Pet-1 and serotonin transporter mRNA in the midbrain raphe nuclei of ovariectomized rats. *Brain Res*. 2009; 1259: 51-8.
45. Yu PL, Wu CI, Lee TS, Pan WH, Wang PS, Wang SW. Attenuation of estradiol on the reduction of striatal dopamine by amphetamine in ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 2009; 108(6): 1318-24.
46. Le Saux M, Di Paolo T. Influence of oestrogenic compounds on monoamine transporters in rat striatum. *J Neuroendocrinol*. 2006; 18(1): 25-32.

47. Olson KL, Boush GM, Matsumura F. Behavioral effects of perinatal exposure of chlordimeform in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1978; 20(6):760-8.
48. Tewari A, Jog R, Jog MS. The Striatum and Subthalamic Nucleus as Independent and Collaborative Structures in Motor Control. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:17.
49. González-Burgos I, Feria-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res*. 2008; 172:603-23.
50. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor functions. *Biol Pharm Bull*. 2013; 36(9):1396-400.
51. Dunnet SB, Meldrum A, Muir JL. Frontal-striatal disconnection disrupts cognitive performance of the frontal-type in the rat. *Neuroscience*. 2005; 135:1055-65.
52. Jacome LF, Gautreaux C, Inagaki T, Mohan G, Alves S, Lubbers LS, Luine V. Estradiol and ER β agonists enhance recognition memory, and DPN, an ER β agonist, alters brain monoamines. *Neurobiol Learn Mem*. 2010; 94(4): 488-98.
53. Florio JC, Sakate M, Palemo-Neto J. Effects of amitraz on motor function. *Pharmacol Toxicol*. 1993; 73: 109-14.
54. Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist*. 2003; 9: 496-507.
55. Martineau J, Barthelemy C, Jouve J, Muh JP, Lelord G. Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects. *Dev. Med. Child Neurol*. 1992; 34: 593-603.
56. Robinson PD, Schutz CK, Macciardi F, White BN, Holden JJ. Genetically determined low maternal serum dopamine beta-hydroxylase levels and the etiology of autism spectrum disorders. *Am. J. Med. Genet*. 2001; 100; 30-6.
57. Volkmar FR. Pharmacological interventions in autism: theoretical and practical issues. *J. Clin. Child Psychol*. 2001; 30: 80-7.
58. 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.
59. Stein DJ, Hollander E, Liebowitz MR. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 1993; 5(1):9-17.

Odontología y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Evidencias y necesidades para su integración

Dentistry and sleep apnea-hypopnea syndrome. Evidence and needs for integration

Antònia Barceló Bennassar¹, Mateu Soler Barceló², Pere Riutord Sbert³

1. Grupo Apnea del sueño, Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears. 2. Odontólogo.

3. Colaborador honorífico, Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud, Universitat de les Illes Balears.

Correspondencia

Antònia Barceló Bennassar
Servicio de Análisis Clínicos, Planta 0/1, módulo J
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca
Teléfono: 649 456 264
E-mail: antonia.barcelo@ssib.es

Recibido: 25 - I - 2017

Aceptado: 5 - IV - 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.23

Resumen

Introducción: El síndrome de apneas-hipopneas del sueño SAHS es un trastorno frecuente e infradiagnosticado y con una elevada morbi-mortalidad asociada. En Odontología, la educación y formación en el diagnóstico de los trastornos del sueño y en el uso de terapias de aplicación oral, es limitado.

Material y métodos: Este estudio se ha basado en una revisión bibliográfica de los principales estudios publicados recientemente sobre la apnea-hipopnea del sueño.

Resultados: Los estudios publicados coinciden en señalar que el odontólogo se encuentra en una posición estratégica para contribuir al diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sueño. Por otra parte, son necesarios más estudios que valoren la eficacia de los tratamientos de aplicación oral en el síndrome de apneas del sueño y en las principales consecuencias asociadas al mismo.

Discusión: En esta revisión se resumen los principales resultados publicados hasta la fecha, en los que se evidencia la necesidad de una mayor formación y la importancia del odontólogo en el abordaje de esta patología.

Palabras clave: Apnea del sueño, dispositivo oral, tratamiento ortodóncico, aparato dental

Abstract

Introduction: Sleep apnea-hypopnea syndrome SAHS is a frequent and underdiagnosed disorder with a high associated morbidity and mortality. In dentistry, education and training in the diagnosis of sleep disorders and in the use of oral application therapies is limited.

Material and methods: This study has been based on a literature review of the most recently published studies.

Results: The published studies coincide in pointing out that the dentist is in a strategic position to contribute to the diagnosis and treatment of sleep disturbances. On the other hand, more studies are necessary that evaluate the effectiveness of the treatments of oral application in the syndrome of sleep apneas and in the main consequences associated with the same one.

Discussion: This review summarizes the main results published to date, which demonstrate the need for greater training and the importance of the dentist in the treatment of this pathology.

Keywords: Sleep apnea, oral appliance, orthodontic treatment, dental appliance

Introducción

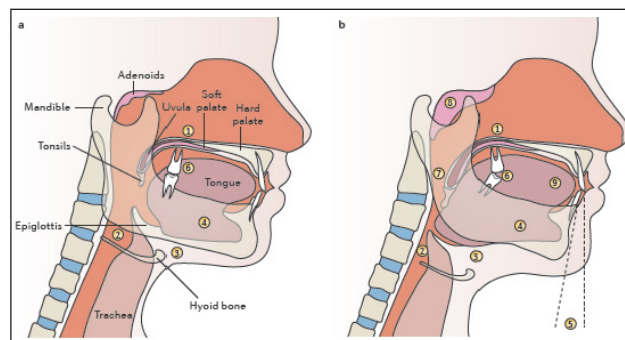
Un modelo multidisciplinar que incluya a los odontólogos en el screening, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sueño, es cada vez más necesario tanto para el cuidado del paciente como para mejorar en la continuidad del tratamiento y coordinar beneficios¹. A pesar de la importante contribución por parte de los odontólogos en esta materia, la evidencia demuestra que el crecimiento de la medicina del sueño y en especial del síndrome de apneas del sueño no ha corrido de manera paralela al conocimiento y tratamiento del mismo por parte de los especialistas en medicina dental². El objetivo de este trabajo ha sido revisar por una parte los principales estudios que analizan los motivos de esta insuficiente cooperación hasta el momento y por otra, exponer la evidencia sobre la necesidad e importancia de la misma tanto desde el punto de vista docente como sanitario.

El odontólogo se encuentra en una posición estratégica para realizar un screening a sus pacientes y detectar condiciones, signos y síntomas relacionados con alteraciones del sueño^{2, 3}. La educación y formación en el diagnóstico de estas alteraciones y en el uso de terapias de aplicación dental permitiría reducir de manera drástica las consecuencias adversas de padecer trastornos del sueño, especialmente el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño^{1, 4}.

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un trastorno frecuente y constituye un problema socio-sanitario relevante por la morbi-mortalidad que asocia. Actualmente se considera el SAHS como un gran problema de salud pública, afectando entre un 5-15 % de la población general^{5, 6} (**Figura 1**).

Las personas afectadas presentan pausas respiratorias, debidas al colapso de la vía aérea superior durante el sueño. Clínicamente se caracteriza por la presencia de ronquido nocturno y somnolencia diurna excesiva⁷. La fisiopatología del SAHS es multifactorial (**Figura 2**) pudiendo resultar de alteraciones anatómicas y funcionales con un aumento de la colapsabilidad faríngea y una re-

Figura 2: Cambios anatómicos observados en el SAHS. a) anatomía normal. b) SAHS: 1) Paladar alargado y úvula aumentada; 2) espacio faríngeo reducido 3) distancia aumentada entre hioides y mandíbula; 4) mandíbula más corta y vertical; 5) retrognatia; 6) pérdida de oclusión dental normal; 7) hipertrofia amigdalal; 8) hipertrofia adenoidea; 9) macroglosia.



ducida compensación neuromuscular durante el sueño. El colapso de la vía aérea puede ser completo dando lugar a una apnea con una reducción del flujo aéreo superior al 90%, asociada a movimientos respiratorios persistentes, o parcial correspondiendo a una hipopnea que se define como una reducción de la ventilación de más del 30% y una desaturación de oxígeno de más del 3% o asociada a un microdespertar. La duración de estos episodios oscila entre 3 y 15 segundos. Cada episodio de apnea se acompaña de un descenso en la saturación arterial de oxígeno, que rápidamente se normaliza con la siguiente ventilación (episodios de hipoxia-reoxigenación)⁸. Se ha demostrado que a medida que progresa la noche se produce un aumento en el número y duración de las apneas, aumentando el grado de desaturación de oxígeno y los niveles de presión intratorácica generados en cada apnea. La hipoxia intermitente resultante tiene un papel fundamental en la fisiopatología de las apneas e hipopneas y sus consecuencias, incluyendo un exceso de somnolencia diurna, enfermedades cardiovasculares y metabólicas y un mayor riesgo de muerte global⁹⁻¹³.

Los principales factores de riesgo para padecer un SAHS son: la edad, el género, la obesidad y un estrechamiento de la vía aérea superior¹⁴. Para el diagnóstico, una detallada historia clínica y una exploración clínica son importantes en la evaluación de un paciente con sospecha de tener un SAHS. El ronquido y somnolencia diurna como manifestaciones frecuentes y la asociación a determinados fenotipos (obesidad, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica-EPOC) aumentan la sospecha clínica. En este sentido, aunque existen cuestionarios y modelos de predicción clínica que aportan información predictiva, es necesario la combinación de los datos clínicos y un estudio de sueño para establecer el diagnóstico y la gravedad del mismo¹⁵.

Existen 3 tipos de estudios de sueño: polisomnografía, poligrafía respiratoria y oximetría nocturna. La polisomnografía es la técnica estándar (**Figura 3**) para el diagnóstico e incluye un registro simultáneo de movi-

Figura 1: Prevalencia global del Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

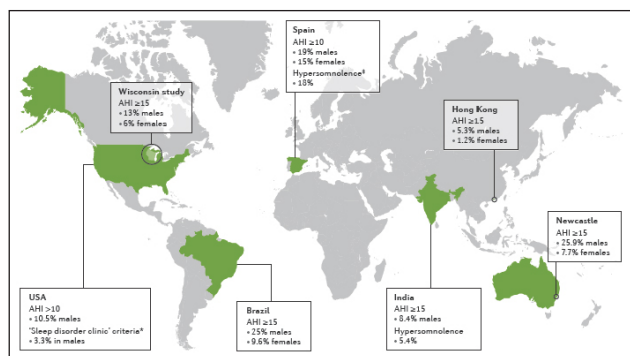


Figura 3: Polisomnografía: a) en un individuo normal; b) en un paciente con SAHS.

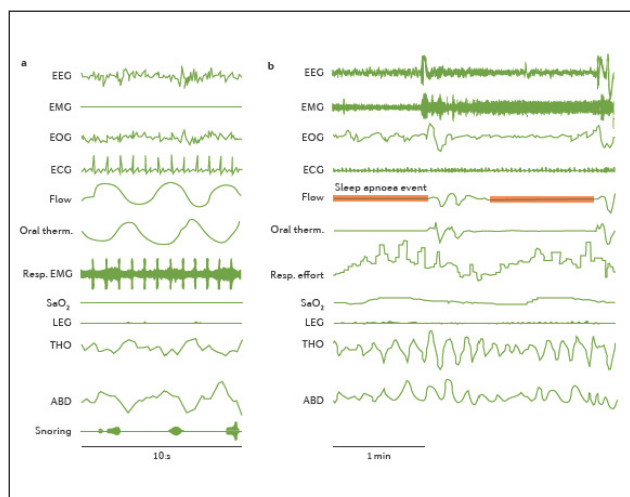
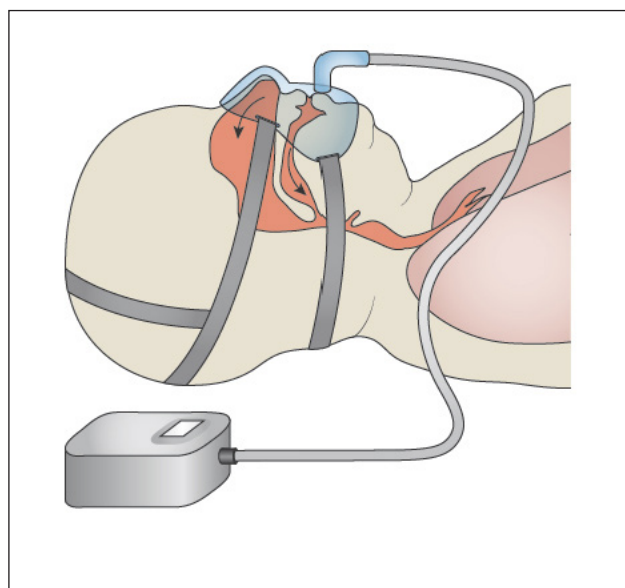


Figura 4: Tratamiento con presión positiva continua (CPAP).



mientos respiratorios, corporales, de piernas, registro de flujo aéreo, oximetría, así como electrocardiograma, electro-oculograma, electromiograma y electroencefalograma para identificar las diferentes fases del sueño. La poligrafía respiratoria usualmente incluye los mismos registros, excepto electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma. Tanto la poligrafía respiratoria como la oximetría pueden realizarse en casa, lo que permite a los pacientes dormir en su entorno habitual y potencialmente reflejan las condiciones ambientales mejor que en un laboratorio de sueño hospitalario. Las principales limitaciones son un elevado número de estudios insatisfactorios y no saber si el paciente está o no dormido durante el estudio. La oximetría puede ser también útil en la identificación de un SAHS, pero debe conocerse la posibilidad de resultados falsos positivos y negativos. La medida más utilizada para definir la gravedad del SAHS es el índice de apnea-hipopnea (IAH). Se considera un SAHS leve si el IAH oscila entre 5-15, moderado entre 15-30 y grave > 30^{5, 15}.

El tratamiento habitual de los pacientes con SAHS consiste en la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, continuous positive airway pressure) (Figura 4). Es el tratamiento de elección en los casos de SAHS severo. Otras alternativas, como la cirugía maxilofacial, pueden estar indicadas en casos de anomalías craneofaciales. Para los casos de SAHS leve-moderado las terapias orales suelen preferirse como primera opción. La utilización de aparatos intraorales para tratar el SAHS tiene como objetivo modificar la posición de la mandíbula, lengua y otras estructuras de soporte de la vía aérea superior y evitar la obstrucción y/o colapso que aparece durante el sueño en estos pacientes^{4, 16, 17}.

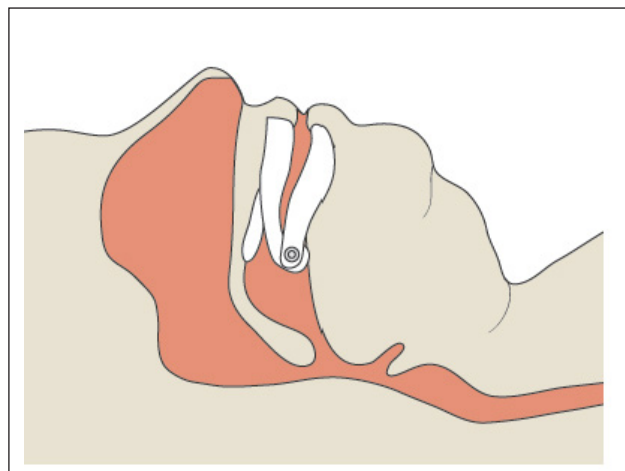
Aunque existe una gran variedad de dispositivos (más de 50 en el mercado), solamente alrededor de un 20% de ellos han sido aceptados por la FDA (Food and Drug Administration)¹⁸⁻²¹.

Según su mecanismo de acción pueden dividirse en 4 tipos:

- 1) Aparatos de reposicionamiento anterior de la lengua
- 2) Aparatos de reposicionamiento anterior de la mandíbula
- 3) Aparatos de elevación del velo del paladar y reposicionamiento de la úvula
- 4) Aparatos de aplicación de presión oral positiva

Los aparatos de reposición mandibular (Figura 5) constituyen el grupo más amplio de los aparatos disponibles para el tratamiento del ronquido y el SAHS. Todos ellos generan un avance funcional de la mandíbula que tiene como consecuencia un aumento del espacio aéreo a nivel de oro e hipofaringe. Las prótesis de avance mandibular están principalmente indicadas en pacientes con un grado de SAHS entre leve y moderado^{4, 22}.

Figura 5: Dispositivo de avance mandibular.



Son sistemas fáciles de manejar, no invasivos, de acción reversible y generalmente bien tolerados. Sin embargo la respuesta individual a este tipo de tratamiento es variable y requiere una monitorización y seguimiento del paciente. En este sentido, la presencia de comorbilidades puede limitar su uso por la falta de evidencias sobre su efecto beneficioso en las consecuencias del SAHS, principalmente a nivel cardiovascular. En este sentido uno de los objetivos de este trabajo ha sido revisar la principal bibliografía existente sobre los efectos de este tipo de tratamientos en la evolución de los pacientes con SAHS⁴.

Material y métodos

Este estudio se ha basado en una revisión bibliográfica de los principales estudios publicados recientemente agrupados en 2 aspectos:

- 1) Nivel de formación recibida en los estudios de Odontología respecto al síndrome de apnea del sueño.
- 2) Estudios que evalúan la eficacia de los tratamientos de aplicación oral en el síndrome de apneas del sueño y en las principales consecuencias asociadas al mismo.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda bibliográfica han sido: *sleep apnea, oral appliance, orthodontic treatment, dental appliance*. Se han seleccionado los estudios controlados y randomizados, así como las revisiones y metanálisis publicados sobre el tema.

Resultados

1. Nivel de formación recibida en los estudios de Odontología respecto al síndrome de apnea del sueño

Los estudios publicados coinciden en señalar que el odontólogo se encuentra en una posición estratégica para realizar un screening a sus pacientes y contribuir al diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sueño. La falta de experiencia y formación para detectar estas condiciones, así como la falta de conocimiento sobre las consecuencias de padecer un SAHS, son factores limitantes respecto a un papel más activo en el abordaje de esta patología.

Históricamente, los programas de aprendizaje en medicina del sueño en Odontología son muy escasos. Los principales estudios publicados en Estados Unidos ponen de manifiesto que la formación pre-grado ofrecida en trastornos del sueño es insuficiente.

La **tabla I** resume los principales objetivos evaluados en estos estudios^{1-3, 23}.

Tabla I: Principales características de la formación pre-grado ofrecida en trastornos del sueño.

Promedio de horas de aprendizaje	3.92 h (0-15)
Principales áreas y diagnósticos revisados	
Síndrome de apneas del sueño	83%
Bruxismo	81.1%
Ronquido	59.5%
Síndrome de piernas inquietas	32.4%
Insomnio	27%
Principales terapias revisadas	
Terapias de aplicación oral	86.5%
CPAP	75.7%
Cirugía	59.7%
Ortodoncia	35.1%
Otros	2.7%
Principales aspectos de las terapias de aplicación oral revisados	
Diseños disponibles	67.6%
Posición mandibular	67.6%
Indicaciones de uso	56.8%
Complicaciones	40.5%
Seguimiento y ajustes	35.1%
Instrucciones de uso	32.4%

2. Estudios que evalúan la eficacia de los tratamientos de aplicación oral en el síndrome de apneas del sueño y en las principales consecuencias asociadas al mismo

Efectos sobre la severidad y sintomatología del SAHS: la mayoría de estudios demuestran su efectividad. Un reciente metanálisis en el que se valoran los principales estudios randomizados realizados sobre prótesis de avance mandibular en comparación con tratamientos conservadores y CPAP, concluye que son tratamientos clínicamente efectivos tanto a nivel de severidad (índice de apnea-hipopnea) así como sobre la reducción de la somnolencia diurna excesiva (escala Epworth)²⁴⁻²⁸.

Efectos sobre las consecuencias del SAHS:

Efectos sobre calidad de vida:

Los resultados parecen equivalentes al tratamiento con CPAP en estudios realizados con cuestionarios utilizados con esta finalidad^{20, 29}.

Efectos sobre capacidad neurocognitiva:

Aunque los estudios son limitados, no se han demostrado diferencias significativas respecto al tratamiento con CPAP y mejoras en diversos parámetros, y tests relacionados con memoria, atención y capacidad psicomotora han sido detectados con ambos tratamientos³⁰.

Efectos sobre riesgo cardiovascular:

En un número limitado de estudios se ha documentado una reducción de la tensión arterial a corto plazo y una mejora en la función endotelial con este tipo de tratamiento.

Sin embargo teniendo en cuenta que la morbi-mortalidad cardiovascular es una de las principales consecuencias asociadas al SAHS, no existen estudios randomizados y controlados que evalúen el tratamiento con prótesis de avance mandibular y otros tipos de terapia oral sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo. Existe en este sentido una clara necesidad de valorar el efecto de este tipo de tratamientos y comparar sus efectos sobre los principales factores de riesgo cardiovascular en comparación con la CPAP^{5, 31}.

Estudios sobre factores asociados a la predicción del éxito del tratamiento:

Elección del tipo de tratamiento:

Aunque existe una gran variedad de modelos, no existe uniformidad en los resultados dependiendo de un modelo específico. En cambio, sí se ha observado y aceptado que es necesario realizar una individualización en la fabricación del modelo de tratamiento con mejores resultados y mayor tolerabilidad frente a los modelos termoplásticos de uso generalizado^{20, 24, 28, 32}.

Selección de pacientes candidatos a este tipo de tratamientos:

Se ha observado que alrededor de un 16% de los pacientes requiere un tratamiento previo a nivel dental y/o periodontal. El estado y salud periodontal puede suponer una contraindicación para los tratamientos de aplicación oral. Una exploración previa de la articulación temporomandibular es también un requisito importante, ya que pueden coexistir los trastornos a este nivel con la presencia de un SAHS y en varios estudios se ha observado una prevalencia que puede variar del 2 al 52% en pacientes con SAHS^{19, 22, 33}.

Factores pronósticos:

La obesidad es una de las principales limitaciones para este tipo de terapias y así ha sido evidenciado en varios estudios. Además, se ha observado que los pacientes jóvenes y las mujeres parecen responder mejor a este tipo de tratamientos.

La morfología craneofacial también puede influir en la respuesta al tratamiento. En este sentido, a pesar de los avances tecnológicos en diagnóstico de imagen y análisis fotográfico craneofacial, los estudios demuestran la dificultad para predecir la respuesta al tratamiento, y un método y modelo validado para poder predecir la evolución no ha sido todavía bien establecido³⁴⁻³⁶.

Monitorización y adherencia al tratamiento:

El principal problema de este tipo de terapias es la monitorización y titulación del tratamiento a partir del cese de síntomas y no documentar de manera objetiva los efectos sobre el índice de apnea-hipopnea y parámetros de sueño que requieren un estudio polisomnográfico como recomienda por ejemplo la sociedad americana de

medicina del sueño (AASM). Sin embargo en la práctica clínica rutinaria, este protocolo se utiliza poco. Tampoco existen actualmente sistemas que permitan, al contrario de la CPAP, monitorizar el grado de cumplimiento del tratamiento de manera objetiva. Los estudios se basan en medidas subjetivas sobre los síntomas que junto a los posibles efectos secundarios limitan los resultados y la posibilidad de establecer conclusiones generales a largo plazo. A pesar de estas limitaciones, las prótesis de avance mandibular son preferidas frente a otros tratamientos y el grado de cumplimiento que documentan los pacientes es elevado y varía entre un 76% y 95%, según los estudios^{30, 37-40}.

Efectos secundarios asociados al tratamiento: efectos sobre estructura dental y articulación temporomandibular:

Los efectos secundarios pueden ser transitorios, pero estudios a largo plazo demuestran posibles cambios en la estructura, posición y oclusión dental a diferentes niveles, así como excesiva salivación o dolor a nivel de la articulación temporomandibular. Aunque la mayoría son efectos bien tolerados y aceptados por los pacientes, estos estudios subrayan la necesidad de revisiones periódicas y el papel relevante del odontólogo en la identificación de los mismos^{41, 42}.

Discusión

En Odontología, la educación y formación en el diagnóstico de estas alteraciones y en el uso de terapias de aplicación oral, es limitado. Los estudios publicados coinciden en señalar que el odontólogo se encuentra en una posición estratégica para contribuir al diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sueño. La falta de experiencia y formación para detectar estas condiciones, así como la falta de conocimiento sobre las consecuencias de padecer un SAHS, son factores limitantes respecto a un papel más activo en el abordaje de esta patología^{1-3, 37, 43, 44}.

Las terapias de aplicación oral representan una eficaz alternativa a la CPAP en los pacientes con SAHS, siendo las prótesis de avance mandibular el principal tipo utilizado en la práctica clínica. Las prótesis de avance mandibular están principalmente indicadas en pacientes con un grado de SAHS entre leve y moderado.

Son sistemas fáciles de manejar, no invasivos, de acción reversible y generalmente bien tolerado. Son el tratamiento de elección desde el punto de vista del paciente frente a otras terapias como la CPAP. En la última década se ha avanzado de manera significativa tanto en el conocimiento como en la aceptación de este tipo de terapias^{4, 16, 20, 22}.

Los principales estudios publicados demuestran un efecto beneficioso sobre la sintomatología y gravedad del

SAHS. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de esta patología, la mayoría de estudios señalan la necesidad de conocer mejor el alcance de estos tratamientos a largo plazo sobre las principales consecuencias del SAHS. Los pacientes con SAHS tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y muerte súbita, principalmente cuando duermen. Existen importantes estudios que demuestran el efecto beneficioso del tratamiento con CPAP sobre dichas complicaciones. Sin embargo, no se conocen estudios a largo plazo que hayan sido diseñados para evaluar la eficacia de los tratamientos de aplicación oral sobre el riesgo y mortalidad cardiovascular de estos pacientes. Se necesita por tanto una mayor evidencia científica en este sentido para poder ser trasladada a la práctica diaria y conocer las posibilidades y alcance de estos tratamientos^{18, 19, 21, 45}.

Actualmente no existe una buena predicción de éxito de tratamiento y los resultados de los estudios realizados no son concluyentes en definir cuáles son los pacientes buen respondedores y cuáles no responden adecuadamente. Es necesario también trabajar en este sentido y poder elaborar modelos que permitan una mejor predicción de la respuesta al tratamiento^{26-28, 34, 36, 46}.

Actualmente existen registros multicéntricos constituidos por diferentes especialistas (investigadores, odontólogos, clínicos) como el ORANGE-Registry (Oral appliance network on global effectiveness) con la finalidad de recopilar la evidencia existente sobre estos tratamientos y revisar los avances tecnológicos que se van produciendo.

En relación a estas necesidades, las principales sociedades científicas han elaborado guías cuyo objetivo es definir los principales standards de práctica clínica en el uso de este tipo de tratamientos, teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente, las herramientas diagnósticas disponibles, y la accesibilidad y opciones de tratamiento. Se pone de manifiesto el carácter multidisciplinar y el relevante y necesario papel del odontólogo en el manejo del SAHS, tanto en el screening diagnóstico como en la instauración y monitorización del tratamiento.

Este papel requiere: (1) Una mayor formación y reconocimiento de los signos y síntomas asociados al SAHS y sus consecuencias. (2) Plantear al paciente la posibilidad de padecer un SAHS y consultar a un especialista en medicina del sueño si procede. (3) Plantear la posibilidad de un tratamiento quirúrgico si procede y consultar a un otorrinolaringólogo o cirujano maxilofacial. (4) Plantear la posibilidad de un tratamiento de aplicación oral. (5) Monitorización y valoración del tratamiento. (6) Detección de efectos secundarios. (7) Desde el punto de vista más investigador, cabe señalar que un equipo de investigadores españoles ha desarrollado un sistema para detectar un SAHS de una forma sencilla y eficaz por parte del odontólogo, evitando la necesidad de acudir a una unidad del sueño. Los estudios realizados hasta la fecha con este mecanismo, denominado comercialmente como Apnia, están actualmente en fase de validación.

Bibliografía

- Sharma S, Essick G, Schwartz D, Aronsky AJ. Sleep medicine care under one roof: a proposed model for integrating dentistry and medicine. *J Clin Sleep Med* 2013;9(8):827-33.
- Simmons MS, Pullinger A. Education in sleep disorders in US dental schools DDS programs. *Sleep Breath* 2012 June;16(2):383-92.
- Ivanoff CS, Hottel TL, Pancratz F. Is there a place for teaching obstructive sleep apnea and snoring in the predoctoral dental curriculum? *J Dent Educ* 2012 December;76(12):1639-45.
- Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med* 2014 February 15;10(2):215-27.
- Levy P, Kohler M, McNicholas WT et al. Obstructive sleep apnea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015 June 25;1:15015.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 1;165(9):1217-39.
- Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev* 2014 February;18(1):35-48.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010 January;90(1):47-112.
- Vanderveken OM, Boudewyns A, Ni Q et al. Cardiovascular implications in the treatment of obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Transl Res* 2011 February;4(1):53-60.
- Barceló A, Pierola J, Esquinas C et al. Relationship between aldosterone and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: effect of continuous positive airway pressure treatment. *PLoS One* 2014;9(1):e84362.
- Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med* 2013 June;1(4):329-38.
- Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009 July;34(1):243-60.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009 August;6(8):e1000132.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004 April 28;291(16):2013-6.
- McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008 February 15;5(2):154-60.
- de Brito Teixeira AO, Abi-Ramia LB, de Oliveira Almeida MA. Treatment of obstructive sleep apnea with oral appliances. *Prog Orthod* 2013;14:10.

17. Annapurna K, Suganya S, Vasanth R, Kumar PR. Prosthodontic approach to treat obstructive sleep apnea. *Ann Med Health Sci Res* 2014 July;4(4):481-6.
18. Kikuchi M. Orthodontic treatment in children to prevent sleep-disordered breathing in adulthood. *Sleep Breath* 2005 December;9(4):146-58.
19. Ngiam J, Cistulli PA. Dental Treatment for Paediatric Obstructive Sleep Apnea. *Paediatr Respir Rev* 2015 June;16(3):174-81.
20. Marklund M, Verbraecken J, Randerath W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Respir J* 2012 May;39(5):1241-7.
21. Conley RS. Management of sleep apnea: a critical look at intra-oral appliances. *Orthod Craniofac Res* 2015 April;18 Suppl 1:83-90.
22. Ngiam J, Balasubramaniam R, Darendeliler MA, Cheng AT, Waters K, Sullivan CE. Clinical guidelines for oral appliance therapy in the treatment of snoring and obstructive sleep apnoea. *Aust Dent J* 2013 December;58(4):408-19.
23. Ivanoff CS, Pancratz F. Incidence of Sleep Disorders Reported by Patients at UTHSC College of Dentistry: A Two-Year Follow-Up and Proposed Educational Program. *J Dent Educ* 2015 May;79(5):548-56.
24. Tan YK, L'Estrange PR, Luo YM et al. Mandibular advancement splints and continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized cross-over trial. *Eur J Orthod* 2002 June;24(3):239-49.
25. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev* 2016 June;27:108-24.
26. Vanderveken OM, Braem MJ, Dieltjens M, De Backer WA, Van de Heyning PH. Objective measurement of the therapeutic effectiveness of continuous positive airway pressure versus oral appliance therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 November 1;188(9):1162.
27. Canellas JV, Barros HL, Medeiros PJ, Ritto FG. Sleep-disordered breathing following mandibular setback: a systematic review of the literature. *Sleep Breath* 2016 March;20(1):387-94.
28. Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007 August;132(2):693-9.
29. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 April 15;187(8):879-87.
30. Naismith SL, Winter VR, Hickie IB, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2005 October 15;1(4):374-80.
31. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015 December 1;314(21):2280-93.
32. Krucien N, Gafni A, Fleury B, Pelletier-Fleury N. Patients' with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) preferences and demand for treatment: a discrete choice experiment. *Thorax* 2013 May;68(5):487-8.
33. Favero L, Arreghini A, Cocilovo F, Favero V. Respiratory disorders in paediatric age: orthodontic diagnosis and treatment in dysmetabolic obese children and allergic slim children. *Eur J Paediatr Dent* 2013 September;14(3):190-4.
34. Balevi B. There is no one mandibular advancement device design that fits all for the management of obstructive sleep apnea. *J Am Dent Assoc* 2014 March;145(3):280-2.
35. Liu Y, Lowe AA, Fleetham JA, Park YC. Cephalometric and physiologic predictors of the efficacy of an adjustable oral appliance for treating obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001 December;120(6):639-47.
36. Verbruggen AE, Dieltjens M, Wouters K et al. Prevalence of residual excessive sleepiness during effective oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2014 February;15(2):269-72.
37. Bian H. Knowledge, opinions, and clinical experience of general practice dentists toward obstructive sleep apnea and oral appliances. *Sleep Breath* 2004 June;8(2):85-90.
38. Huynh NT, Desplats E, Almeida FR. Orthodontics treatments for managing obstructive sleep apnea syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015 February 17.
39. Duran-Cantolla J, Crovetto-Martinez R, Alkhraisat MH et al. Efficacy of mandibular advancement device in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome: A randomized controlled crossover clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015 September 1;20(5):e605-e615.
40. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev* 2015 May 30.
41. Goodday RH, Bourque SE, Edwards PB. Objective and Subjective Outcomes Following Maxillomandibular Advancement Surgery for Treatment of Patients With Extremely Severe Obstructive Sleep Apnea (Apnea-Hypopnea Index >100). *J Oral Maxillofac Surg* 2016 March;74(3):583-9.
42. Johal A, Fleming PS, Manek S, Marinho VC. Mandibular advancement splint (MAS) therapy for obstructive sleep apnoea--an overview and quality assessment of systematic reviews. *Sleep Breath* 2015 September;19(3):1101-8.
43. Bian H, Smith CL. Development of a questionnaire to assess dentists' knowledge, opinion, education resources, physician cooperation, and clinical practice regarding obstructive sleep apnea (OSQA-D). *Sleep Breath* 2006 June;10(2):76-82.
44. Altalibi M, Saltaji H, Roduta RM, Major MP, MacLean J, Major PW. Developing an index for the orthodontic treatment need in paediatric patients with obstructive sleep apnoea: a protocol for a novel communication tool between physicians and orthodontists. *BMJ Open* 2014;4(9):e005680.
45. Loube MD, Strauss AM. Survey of oral appliance practice among dentists treating obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1997 February;111(2):382-6.
46. Vanderveken OM, Dieltjens M, Wouters K, De Backer WA, Van de Heyning PH, Braem MJ. Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Thorax* 2013 January;68(1):91-6.

Mejorar la recuperación tras la cirugía cardíaca en un hospital de tercer nivel

To enhance recovery after cardiac surgery in a tertiary hospital

María Riera Sagra¹, Rocío Amézaga Menéndez¹, Miguel A. Rodríguez Yago¹, Luis A. Rayo Ordóñez¹, Juan P. Martín del Rincón¹, Daniel Padrol Bagés²

1. Servicio de Medicina Intensiva. 2. Servicio de Cirugía Cardíaca.
Hospital Universitari Son Espases

Correspondencia

María Riera
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca
Teléfono: 610 258 091
E-mail: maria.riera@ssib.es

Recibido: 18 - I - 2017

Aceptado: 16 - IV - 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.30

Resumen

Objetivo: El "fast track" o "enhanced recovery after surgery" (recuperación mejorada tras la cirugía) está bien establecido en numerosas especialidades quirúrgicas, acelerando la recuperación del paciente y mejorando los resultados quirúrgicos. Sin embargo, se han descrito pocos programas de este tipo en el ámbito de la cirugía cardíaca. El objetivo de este trabajo es analizar la posible aplicación de un programa de "fast track" en el contexto del hospital universitari Son Espases de Palma.

Métodos: Se incluyeron los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en un periodo de seis meses (marzo a agosto de 2015). Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para identificar las variables predictoras o independientes del fracaso del "fast track" tras la cirugía cardíaca (variable dependiente).

Resultados: En el grupo estudiado (n = 230), 61 (26,5%) pacientes cumplieron algún criterio de fracaso del "fast track": 5 (2,2%) pacientes fallecidos, 5 (2,2%) reingresaron en UCI y 59 (25,6%) con una estancia en UCI de más de tres días. Las variables asociadas de manera independiente con el fracaso del "fast track" fueron las siguientes: Situación grave preoperatoria (OR 20,68; IC 95% 3,5 - 122,9), cirugía cardíaca previa (OR 11,82; IC 95% 1,9 - 75,6), hipertensión pulmonar grave (OR 7,6; IC 95% 1,8 - 32,1) y tiempo de ventilación mecánica >6 horas (OR 2,9; IC 95% 1,3 - 6,7).

Conclusiones: Las variables asociadas con el fracaso del "fast track" en la cirugía cardíaca de nuestro centro identifican la población de riesgo para la aplicación de dicho protocolo.

Palabras clave: Fast track, recuperación mejorada, cirugía cardíaca, unidad de cuidados intensivos

Abstract

Objective: Fast track or enhanced recovery after surgery programs are well established in many surgical specialties, accelerating postoperative recovery and improving surgical outcomes. However, the implementation of these programs after cardiac surgery is less known. The objective of this study is to analyze the possibility of conducting a fast track program in Son Espases university hospital.

Methods: Cardiac surgery patients from March to August of 2015 were included. Multiple logistic regression test was done to identify predictor or independent variables associated with failure to fast track after cardiac surgery (dependent variable).

Results: In the study group (n = 230), 61 (26,5%) patients met some of the criteria that define failure to fast track: 5 (2,2%) patients died, 5 (2,2%) were readmitted to the ICU and 59 (25,6%) had an ICU stay longer than 3 days. Variables independently associated with failure to fast track were: Critical preoperative state (OR 20,68; CI 95% 3,5 - 122,9), previous cardiac surgery (OR 11,82; CI 95% 1,9 - 75,6), severe pulmonary hypertension (OR 7,6; CI 95% 1,8 - 32,1) and time to extubation >6 hours (OR 2,9; CI 95% 1,3 - 6,7).

Conclusions: Variables associated with fast track failure after cardiac surgery in our hospital will help to identify population at risk for the application of such a protocol.

Keywords: Fast track, enhanced recovery, cardiac surgery, intensive care unit

Introducción

Los cambios demográficos, los avances tecnológicos y la carga creciente de la enfermedad crónica han derivado en un volumen quirúrgico elevado. Es probable que esto aumente en el futuro, añadiendo una demanda adicional a los limitados recursos sanitarios¹. La cirugía cardiovascular es una de las realizadas con mayor frecuencia. Por la gravedad de las diversas patologías que precipitan la cirugía cardiovascular, así como por el grado de complejidad de los diferentes procedimientos realizados, se necesita un tiempo de recuperación y unos recursos significativos. Para la mayoría de los pacientes, la vía de recuperación supone pasar algún tiempo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) antes de ser trasladados a una unidad de cuidados intermedios². Sin embargo, la expansión de la medicina intensiva necesaria para poder tratar las consecuencias de unos procedimientos de alta complejidad en una población cada vez más mayor también se enfrenta al reto del aumento de los costes en un momento de restricción económica³.

Los programas de “enhanced recovery after surgery” o recuperación mejorada tras la cirugía (RMTC) se han desarrollado en estos últimos 10 años. También se conocen como programas de “fast track”. El principal objetivo es mejorar los resultados de los pacientes y acelerar la recuperación tras la cirugía, con beneficios para los pacientes y el sistema de salud, dado que se tratan más pacientes con los recursos disponibles⁴. Dichos programas⁵⁻⁶ tienen varios enfoques, incluyendo intervenciones en las tres fases de los cuidados: preoperatorio (valoración, asesoramiento, evitar premedicación, nutrición); intraoperatorio (cirugía mínimamente invasiva, anestesia regional, protocolos anestésicos estandarizados) y postoperatorio (movilización precoz, nutrición, control del dolor). Las intervenciones que los componen pretenden mantener la función fisiológica y reducir el estrés asociado con la cirugía. La implicación de los pacientes en la toma de decisiones y en su propia recuperación es una pieza clave de estos programas^{1,4}.

La bibliografía sobre programas de RMTC en el ámbito de la cirugía cardiovascular es escasa⁷⁻⁹, si bien, el Servicio Nacional de Salud (NHS) británico impulsa iniciativas de este tipo, también en el ámbito de la cirugía cardíaca¹⁰⁻¹¹. En 1990, se publicaron los primeros protocolos de “fast track” en cirugía cardíaca con el objetivo de disminuir el tiempo de estancia y el consumo de recursos¹²⁻¹³. Estos protocolos incluyen el uso de anestésicos de vida media corta y de normotermia relativa para facilitar la extubación rápida y el alta del paciente a sala de hospitalización¹⁴⁻¹⁵. Se trata de un enfoque menos global que los programas de RMTC porque se centran en intervenciones durante la anestesia cardíaca y el periodo postoperatorio inmediato pero con los mismos objetivos. Aunque los protocolos de “fast track” acortan los tiempos de estancia en UCI de manera segura y efectiva, no todos los pa-

cientes podrán progresar tan rápido en el periodo postoperatorio inmediato¹⁵⁻¹⁶. Se han identificado los factores de riesgo asociados al fracaso del “fast track” en cirugía cardíaca. La aplicación de estos modelos de predicción del riesgo puede facilitar la planificación y el flujo de los pacientes operados de cirugía cardíaca, incrementando la utilización de las camas de UCI¹⁷⁻¹⁸. Analizar la posibilidad de este tipo de programas y del rendimiento de sus modelos de predicción de riesgo resulta de máximo interés en un entorno como es una UCI de cirugía cardíaca en que la disponibilidad de camas es una prioridad para la seguridad del paciente.

El objetivo de este estudio es analizar el desarrollo de un programa de RMTC adaptado al contexto del hospital universitari Son Espases e identificar el subgrupo de pacientes que por su perfil de riesgo serán susceptibles de beneficiarse de dicho programa.

Material y métodos

Esta investigación se desarrolla en la UCI de cirugía cardíaca que pertenece al servicio de medicina intensiva del hospital universitari Son Espases en Palma de Mallorca. Se trata de una unidad específica de 8 camas sobre un total de 32 camas que componen el servicio. Esta unidad tiene como misión el cuidado del paciente operado de cirugía cardíaca con especial atención al tratamiento efectivo de las posibles complicaciones postoperatorias. Otros aspectos esenciales junto a los asistenciales son el contenido docente e investigador de la unidad, todo ello dentro de un contexto ético, de calidad y de seguridad para el paciente. El comité de investigación de nuestro centro autorizó este estudio.

Definición e implementación de un programa de RMTC

En una revisión sistemática que se realizó en el año 2014¹, los programas de RMTC se definieron por la presencia de cuatro elementos de un *checklist* con 21 elementos (**Tabla I**), basados en revisiones previas y consultas a diferentes especialistas. En la **figura 1**, se sintetizan las intervenciones necesarias para lograr mejoras importantes en los resultados quirúrgicos.

Propuesta de un programa de RMTC en el hospital universitari Son Espases

El protocolo de RMTC en el hospital universitari Son Espases se centrará en las intervenciones realizadas en el ámbito hospitalario y que pasan a enumerarse a continuación:

1. Preoperatorio (puede realizarse a nivel ambulatorio) Incluye la visita del anestesiólogo y la del equipo quirúrgico. Los objetivos serán:

- Asegurar que el paciente y su familiar entienden la operación propuesta y aceptan sus riesgos;
- Transmitir consejos nutricionales y sobre actividad física;

Tabla 1: Checklist de elementos potenciales en programas de recuperación mejorada tras la cirugía.

Elementos
Preoperatorio
Educación/ asesoramiento/ valoración
Ingreso mismo día/ estancia hospitalaria limitada
Atención al balance hídrico
Minimizar el periodo de ayuno
Evitar premedicación (por ej. diazepam)
Tromboprofilaxis, profilaxis antibiótica
Intraoperatorio
Analgesia balanceada/ multimodal
Uso de anestésicos de corta acción
Sustitución de líquidos EV/ restricción
Técnicas mínimamente invasivas
Prevención activa de la hipotermia
Evitar drenajes y vías
Concentraciones altas de oxígeno
Postoperatorio
Movilización precoz
Retirada precoz drenajes, vías y sonda vesical
Ingesta oral precoz
Analgesia balanceada
Profilaxis antiemética
Uso de procinéticos y laxantes

- Explicar que llegar a la cirugía en el mejor estado de salud posible acelera la recuperación postoperatoria;
- Hacerles entender que seguir dichos consejos dependerá de ellos y que el hospital colaborará atendiendo las dudas que puedan surgirles hasta la fecha de la operación; y

- Se abordará el tema de los tiempos de estancia previstos en la UCI y en el hospital, en condiciones ideales. Por ejemplo, estancia en la UCI de una noche.

2. Intraoperatorio

Requiere la colaboración multidisciplinaria de los equipos de anestesiología y de cirugía cardíaca con los siguientes objetivos:

- Protocolo anestésico estandarizado con opioides de acción corta;
- Aplicación de hipotermia moderada; y
- Considerar técnicas operatorias mínimamente invasivas.

3. Postoperatorio

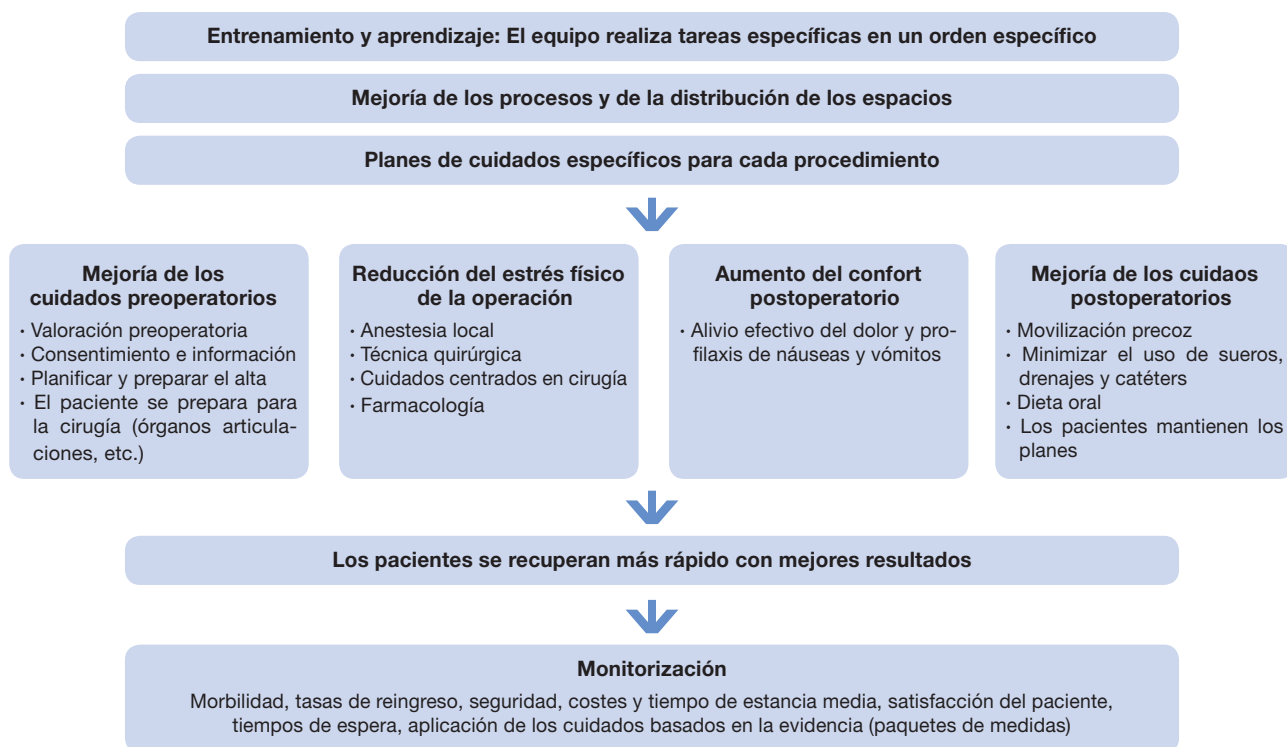
Depende del equipo médico y de enfermería de la UCI en combinación con el equipo de cirugía cardíaca. Incluye los siguientes puntos:

- Desarrollo y aplicación de un protocolo de extubación precoz;
- Control adecuado del dolor postoperatorio;
- Movilización e ingesta oral precoz;
- Retirada precoz de los drenajes torácicos y del catéter arterial, venoso y vesical; y
- Planificar el alta en combinación con la planta de hospitalización.

Predicción del fracaso en la aplicación del protocolo de RMTC

Los factores a tener en cuenta si se quieren reducir las probabilidades de fracaso del "fast track" tras la cirugía cardíaca son los señalados por Constantinides¹⁷ y ratificados por Lee¹⁸:

Figura 1: Intervenciones necesarias para lograr mejoras importantes en los resultados quirúrgicos (adaptado de Wilmore DW¹⁹).



- Creatinina plasmática preoperatoria >1,7 mg/dL;
- Necesidad de reintervención quirúrgica;
- Arteriopatía extracardiaca (uno o más de los siguientes: claudicación, oclusión carotídea o estenosis >50%, intervención previa o prevista sobre la aorta abdominal, arterias de extremidades o carótidas);
- Balón de contrapulsación intraórtico preoperatorio;
- Cirugía urgente (realizada de manera inmediata o a la mañana siguiente del día en que se realiza la indicación quirúrgica);
- Cirugía compleja (distinta a coronaria aislada, valvular aislada, exéresis de mixoma auricular o cierre de defecto septal auricular); y
- Disfunción ventricular izquierda asociada a un síndrome coronario agudo reciente (función ventricular izquierda <30% y angina inestable ó infarto de miocardio en los 30 días previos a la cirugía).

En la **tabla II**, se muestra una comparación entre las *odds ratios* de los predictores del modelo original¹⁷ y las del modelo de Lee¹⁸, en el que la reintervención quirúrgica fue el factor de riesgo más importante.

Variables necesarias para la medición de los resultados de un programa de RMTC

Se detalla la definición de las principales variables incluidas en el actual registro de la UCI de cirugía cardíaca del hospital universitari Son Espases:

Variables preoperatorias e intraoperatorias

Los pacientes incluidos se clasifican según su diagnóstico cardiológico preoperatorio (enfermedad coronaria, tipo de valvulopatía, patología de aorta, complicación mecánica, enfermedad congénita y otros).

Las variables de interés analizadas son los factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes y dislipemia) y las incluidas en la escala de valoración del riesgo quirúrgico (Euroscore logístico¹⁹ y Euroscore II²⁰) que se calcula para cada uno de los

pacientes incluidos. En todos los pacientes, se mide la creatinina plasmática preoperatoria durante los dos días previos a la cirugía. Se define la presencia de anemia preoperatoria (hemoglobina <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres).

Se incluye el procedimiento quirúrgico con sus variables específicas en función del tipo de cirugía realizada (número de injertos coronarios, reparación valvular o recambio, tipo de válvula implantada, etc.) así como el tiempo total de circulación extracorpórea y el tiempo de clampaje aórtico. Se estudian las transfusiones de productos sanguíneos tanto durante la operación como en la UCI.

Variables de resultado hospitalario (postoperatorias)

Se estudian las principales complicaciones postoperatorias.

a) Complicaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas que se analizan durante el periodo postoperatorio son:

- paro cardíaco
- fibrilación ventricular
- shock cardiogénico
- infarto agudo de miocardio
- fibrilación auricular

b) Complicaciones no cardíacas

Las complicaciones no cardíacas que se incluyen son:

- accidente cerebrovascular agudo
- complicaciones gastrointestinales
- mediastinitis
- infecciones respiratorias
- insuficiencia renal aguda
- hemorragia postoperatoria

c) Otras variables de interés

Se incluyen las siguientes:

- Tiempo de ventilación mecánica: Se define como el tiempo durante el cual el paciente necesita soporte ventilatorio tras la cirugía cardíaca, desde el ingreso en la UCI hasta la extubación, incluido el tiempo de

Tabla II: Comparación entre las *odds ratios* de los predictores de fracaso del protocolo de "fast track" tras la cirugía cardíaca según el modelo original de Constantinides¹⁷ y el modificado de Lee¹⁸.

Factor de riesgo	Constantinides		Lee	
	Odds Ratio (IC95%)	p	Odds Ratio (IC95%)	p
Reintervención quirúrgica	7,98 (1,6–34,48)	<0,01	13,27 (7,33–24,03)	<0,001
Arteriopatía extracardiaca	2,63 (1,34–4,70)	<0,01	2,45 (2,09–2,88)	<0,001
BCPIAo* preoperatorio	3,09 (1,11–11,07)	0,04	2,85 (2,36–3,43)	<0,001
Creatinina >1,7 mg/dl	11,24 (6,08–19,10)	<0,001	2,16 (1,25–3,73)	<0,01
Cirugía urgente	3,43 (2,11–5,36)	<0,001	3,13 (2,56–3,84)	<0,001
Cirugía compleja	2,70 (1,41–5,27)	<0,01	2,51 (2,13–2,96)	<0,001
Disfunción VI con SCA**	3,18 (1,40–7,21)	<0,01	2,92 (2,42–3,54)	<0,001

(*BCPIAo- Balón de ContraPulsación IntraAórtico; **Disfunción VI con SCA- Disfunción ventricular izquierda con FE<30% asociada a síndrome coronario agudo en los 30 días anteriores a la cirugía)

- ventilación mecánica asociado a las reintubaciones.
- Tiempo de estancia hospitalaria y en la UCI: El tiempo de estancia hospitalaria incluye el tiempo transcurrido desde la cirugía cardíaca hasta el alta hospitalaria y el tiempo de estancia en la UCI, la duración del ingreso en la unidad tras la cirugía cardíaca, incluyendo los reingresos en la unidad.
- Mortalidad hospitalaria: La mortalidad hospitalaria se calcula identificando a todos los pacientes que fallecen en el hospital. Se añadirá la mortalidad a los 30 días obtenida mediante el cruce con bases de datos administrativas.
- Reingresos hospitalarios: Se definen como todo ingreso programado o urgente que se produce tras el alta del paciente en el plazo de 1 mes y por un motivo relacionado con el que justificó el primer ingreso. Para este estudio, se considerarán los reingresos en UCI.

Análisis estadístico

La distribución de las variables cuantitativas se expresó con la media y la desviación estándar. Las diferencias entre los grupos se compararon con el test t de Student. Las que no seguían una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartil y para comparar las diferencias entre grupos se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y porcentaje y las diferencias entre ellas se analizaron con el test de chi-cuadrado o el test de Fisher.

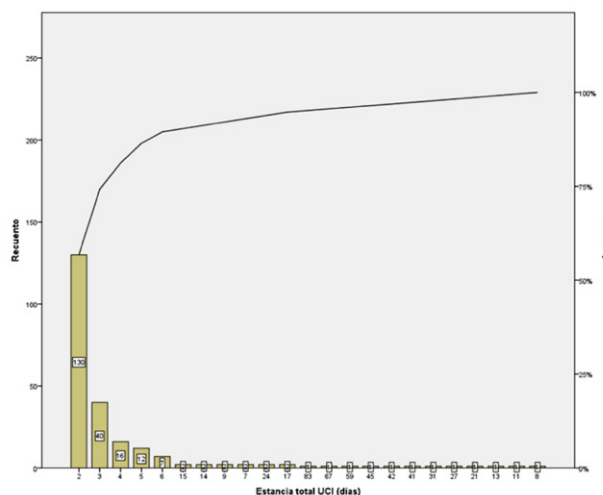
Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para identificar las variables predictoras o independientes del fracaso del “fast track” (variable dependiente). En el modelo, se introdujeron aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el modelo univariado, a excepción del sexo y del Euroscore II (interpretadas como posibles variables de confusión). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$. La bondad de ajuste del modelo se comprobó mediante la prueba de Hosmer-Lomeshow. También se estimó la capacidad discriminante del modelo logístico final con la construcción de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) y la estimación del estadístico c. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con el programa *Statistical Package for Social Sciences* versión 20.

Resultados

En los seis meses de estudio (marzo a agosto de 2015), se intervinieron 230 pacientes de cirugía cardíaca: 90 (39,1%) coronaria, 66 (28,7%) valvular, 42 (18,3%) combinada, 21 (19,1%) de aorta torácica y 11 (4,8%) de otros tipos de cirugía cardíaca.

Se identificaron 119 (51,7%) pacientes con alguno de los predictores de fracaso del protocolo de “fast track” tras la

Figura 2: Actividad de la UCI de cirugía cardíaca del hospital universitario Son Espases (período: marzo – agosto 2015; n = 230 pacientes). Diagrama de Pareto de frecuencia de casos por estancia total en UCI (días).



cirugía cardíaca del modelo original de Constantinides¹⁷ y el modificado de Lee¹⁸: creatinina preoperatoria >1,7 mg/dl en 15 pacientes (6,5%), reintervención quirúrgica en 5 (2,2%), arteriopatía extracardiaca en 35 (15,2%), situación grave preoperatoria incluyendo el balón de contrapulsación intraórtico en 21 (9,1%), cirugía urgente en 15 (6,5%), cirugía compleja en 82 (35,7%) y disfunción ventricular izquierda grave asociada a un síndrome coronario agudo reciente en 3 (1,3%).

El fracaso del “fast track” fue definido según Constantinides¹⁷ y Lee¹⁸ por la mortalidad a los 30 días, el reingreso en UCI o una estancia en UCI superior a 48 horas. En este estudio, se amplió el límite a una estancia en UCI superior a 72 horas pues en ocasiones los pacientes permanecen ingresados en UCI 24 horas más, dados de alta, pendientes de que haya una cama de hospitalización disponible.

En el grupo estudiado, 61 (26,5%) pacientes cumplieron alguno de los criterios de fracaso del “fast track”: 5 (2,2%) pacientes fallecidos a nivel hospitalario tras la cirugía, 5 (2,2%) reingresaron en UCI y 59 (25,6%) con una estancia en UCI de más de tres días (**Figura 2**).

En la tabla, se muestra la relación entre el grupo de riesgo asignado según el modelo y la presencia o no de fracaso del “fast track”. La sensibilidad del modelo de riesgo para predecir el fracaso del “fast track” en nuestra muestra fue de $46 / 119 = 39\%$ y la especificidad de $96 / 111 = 86\%$. El área bajo la curva ROC o índice c mostró un valor de 0,339 (0,261 – 0,417).

	Grupo de riesgo (n = 119)	No grupo de riesgo (n = 111)
Fracaso del “fast track”	46	15
No fracaso del “fast track”	73	96

Tabla III: Comparación de variables preoperatorias y asociadas a la cirugía en el grupo con fracaso del "fast track" (n = 61) frente al grupo sin fracaso del "fast track" (n = 169).

	Fracaso FT (n = 61)	No fracaso FT (n = 169)	p
Edad, mediana (RIC)	70 (61 – 78)	69 (60 – 76)	NS
Sexo masculino, n (%)	33 (54,1)	116 (68,6)	0,042
Comorbilidades e índices			
Índice masa corporal, media \pm DS	28,5 \pm 4,6	28,2 \pm 4	NS
Hipertensión arterial, n (%)	44 (72,1)	117 (69,2)	NS
Diabetes mellitus ID, n (%)	9 (14,8)	20 (11,8)	NS
Creatinina preoperatoria >1,7 mg/dl, n (%)	8 (13,1)	7 (4,1)	0,029
Arteriopatía extracardiaca, n (%)	11 (18)	24 (14)	NS
Movilidad afectada, n (%)	5 (8,2)	5 (3)	NS
Cirugía cardíaca previa, n (%)	7 (11,5)	2 (1,2)	0,002
EPOC, n (%)	4 (6,6)	15 (8,9)	NS
Endocarditis activa, n (%)	4 (6,6)	3 (1,8)	NS
Situación grave preoperatoria, n (%)	19 (31,1)	2 (1,2)	0,000
Disfunción VI (FE \leq 30%), n (%)	5 (8,2)	5 (3)	NS
IAM reciente, n (%)	10 (16,4)	27 (16)	NS
HTP grave (PAPs >55 mmHg), n (%)	9 (14,8)	4 (2,4)	0,001
Euroscore II, mediana (RIC)	4,8 (2,4 - 9,1)	1,6 (1 - 2,9)	0,000
Cirugía urgente, n (%)	15 (24,6)	0 (0)	0,000
Cirugía compleja, n (%)	33 (54,1)	50 (29,6)	0,001
Tiempo de CEC >84 minutos, n (%)	43 (70,5)	70 (42,2)	0,000
Reintervención quirúrgica, n (%)	5 (8,2)	0 (0)	0,001
Tiempo de VM >6 horas, n (%)	47 (77)	63 (37,3)	0,000

(FT- "Fast track"; RIC- Rango intercuartil; DS- Desviación estándar; IAM- Infarto Agudo de Miocardio; HTP- Hipertensión Pulmonar; PAPs- Presión arterial pulmonar sistólica; CEC- Circulación extracorpórea; VM- Ventilación mecánica; NS- No significativo)

Los resultados obtenidos obligaron a desarrollar un modelo que ajustase mejor en nuestro contexto la predicción del fracaso del "fast track".

En primer lugar, se comparó el grupo de pacientes con fracaso del "fast track" frente al grupo sin fracaso del "fast track" en relación a las principales variables preoperatorias y asociadas a la cirugía (**Tabla III**). La mediana del tiempo de circulación extracorpórea fue de 84 minutos (RIC 63,75 – 116) y la del tiempo de ventilación mecánica fue de 6 horas (RIC 5 – 12). El tiempo de ventilación mecánica fue mayor en los pacientes con fracaso del "fast track" (mediana 20 horas, RIC 7,5 – 222) que en los pacientes sin fracaso del "fast-track" (mediana 6 horas, RIC 5 – 9).

Las variables asociadas de manera independiente con el fracaso del "fast track" fueron las siguientes:

- Situación grave preoperatoria (definida por una o más de las siguientes: taquicardia ventricular/ fibrilación ventricular o muerte súbita recuperada, masaje cardíaco preoperatorio, ventilación mecánica previa a la anestésica, inotrópicos preoperatorios, balón de contrapulsación preoperatorio y fracaso renal agudo preoperatorio (oliguria/ anuria <10 ml/h): OR 20,68 (IC 95% 3,5 – 122,9);

- Cirugía cardíaca previa: OR 11,82 (IC 95% 1,9 – 75,6);
- Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar sistólica >55 mmHg): OR 7,6 (IC 95% 1,8 – 32,1); y
- Tiempo de ventilación mecánica >6 horas: OR 2,9 (IC 95% 1,3 – 6,7).

El resultado chi-cuadrado de la prueba de Hosmer-Lomeshow fue 3,28 (6 grados de libertad; p = 0,773), lo que confirma que la bondad del ajuste del modelo logístico construido es adecuada. La capacidad discriminante del modelo es aceptable (área bajo la curva = 0,749; IC 95%: 0,67 – 0,83).

Discusión

Este estudio pone de manifiesto que, en el contexto hospitalario de la UCI de cirugía cardíaca del hospital universitario Son Espases, es posible el desarrollo de un protocolo de RMTC en respuesta a la demanda creciente de camas de UCI en el momento actual.

Los protocolos de RMTC están bien establecidos en múltiples especialidades quirúrgicas y abarcan intervenciones multinivel desde el periodo preoperatorio hasta

el postoperatorio, incluyendo el ámbito extrahospitalario. Sin embargo, este tipo de programas han sido poco desarrollados en el ámbito de la cirugía cardíaca, en la línea con la realidad del sistema balear de salud. No se dispone de un programa específico de intervención extrahospitalaria para optimizar las fases pre y postoperatoria de la cirugía cardíaca.

Las intervenciones existentes cumplen con las directrices de un programa de RMTC pero se centran en el periodo intraoperatorio y postoperatorio inmediato (anestésicos de corta acción, control efectivo del dolor postoperatorio, tiempos reducidos de ventilación mecánica, etc.). Por este motivo, nuestras intervenciones se acercan más al concepto de "fast track" que al de un verdadero protocolo de RMTC, lo que para algunos autores¹⁵ ya es suficiente para reducir el tiempo de estancia en UCI y aumentar el número de camas disponibles.

Otro aspecto relevante es el hecho de que el protocolo se aplique a un grupo de pacientes bien seleccionado, para que no se produzcan fracasos en forma de muertes precoces o reingresos atribuibles a una disminución de los cuidados en planta de hospitalización en comparación con los de la UCI.

Los factores de riesgo asociados con un fracaso del "fast track" incluyen^{17,18} la realización de cirugías complejas, la duración prolongada de la intervención, la cirugía urgente, la presencia de un síndrome coronario agudo reciente y la insuficiencia renal preoperatoria. Sin embargo, estos modelos presentan limitaciones en su capacidad de predicción del riesgo. Un ejemplo es el modelo Euroscore¹⁹ de predicción del riesgo operatorio en cirugía cardíaca. El análisis del Euroscore (logístico) confirmó una pobre capacidad predictiva en la práctica contemporánea, sugiriendo que el modelo no debía utilizarse en la predicción de la mortalidad sin haber sido recalibrado. En respuesta a esta necesidad, el Euroscore II²⁰ está mejor calibrado que el modelo original mientras preserva el poder de discriminación.

De manera similar, el modelo de predicción de riesgo de fracaso del "fast track" propuesto por Constantinides¹⁷ y validado por Lee¹⁸ no demostró ninguna capacidad de discriminación en nuestra muestra, lo que podría justificarse por diferencias en la selección de los pacientes estudiados.

Se observan diferencias en la proporción del tipo de cirugía cardíaca realizada (70,6% de cirugía coronaria en el St. Mary's Hospital de Constantinides¹⁷, 54,2% en el estudio de Lee¹⁸ y 39,1% en nuestro estudio). A su vez, en el St. Mary's Hospital¹⁷, la práctica de la cirugía cardíaca es completamente diferente a la del hospital Son Epases ya que predomina la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (53% frente al 2,2% en nuestra serie). En el estudio de Lee y col.¹⁸, el perfil de riesgo

de los pacientes incluidos analizado por el valor medio del Euroscore logístico fue menor en comparación con el de nuestra serie ($5,9 \pm 10,4$ frente a $9,35 \pm 11,62$ en nuestra serie).

También existieron diferencias en la incidencia de fracaso en el "fast track" entre los diferentes estudios: 15,6% y 11% en los estudio de Constantinides¹⁷ y Lee¹⁸, respectivamente, frente a un 26,5% en nuestra serie. Con respecto al estudio de Lee y col., con un modelo de cuidados postoperatorios similar al nuestro, en que todos los pacientes operados de cirugía cardíaca ingresan en UCI y no en unidades de cuidados intermedios, no hubo grandes diferencias en la mortalidad hospitalaria (2,8% frente a 2,2% en nuestra serie) y la frecuencia de reingresos fue menor en nuestra serie (3,3% frente a 2,2%). Sin embargo, sólo el 6,8% de los pacientes del grupo de Lee¹⁸ estuvieron en UCI >48 horas frente al 43% en nuestra serie. En nuestro estudio, la incidencia de estancia prolongada siguió siendo más alta (26%) que en el estudio de Lee¹⁸ a pesar de que el límite de estancia en UCI para definir fracaso del "fast track" se aumentó a 72 horas.

Aunque el Euroscore fue diseñado originalmente para la predicción de la mortalidad, ha sido validado para predecir la estancia prolongada en UCI tras la cirugía cardíaca²¹. Las diferencias señaladas entre el valor del Euroscore logístico en nuestro estudio ($9,35 \pm 11,62$) frente al valor del grupo de Lee ($5,9 \pm 10,4$) podrían justificar el mayor porcentaje de pacientes con una estancia en UCI >48-72 horas en nuestro grupo. En nuestro estudio, la mediana del valor del Euroscore II también mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de pacientes con y sin fracaso del "fast track", un hallazgo que sería interesante validar en series con un mayor número de pacientes.

Las variables asociadas con el fracaso del protocolo del "fast track" en nuestro estudio fueron la situación grave preoperatoria (incluye el balón de contrapulsación), la cirugía cardíaca previa, la hipertensión pulmonar grave y el tiempo de ventilación mecánica >6 horas. Estas variables son diferentes a las señaladas en el modelo propuesto por Constantinides¹⁷ y validado por Lee y col.¹⁸. Desaparecen variables preoperatorias como la insuficiencia renal, la arteriopatía extracardiaca o la disfunción ventricular izquierda asociada a un síndrome coronario agudo y aparecen como variables asociadas de manera independiente con el fracaso del "fast track" en cirugía cardíaca los antecedentes de cirugía cardíaca previa o la hipertensión arterial pulmonar grave. Esta última variable ya fue señalada por nuestro grupo como un factor de riesgo de mortalidad a medio plazo²². La variable balón de contrapulsación intraórtico se ve sustituida por otra más amplia que es la situación grave preoperatoria.

Por último, se añade la variable tiempo de ventilación mecánica >6 horas, una variable relevante en todo pro-

toloco^{14,15} de "fast track" y sin embargo, no incluida en los modelos anteriores. La extubación precoz (dentro de las 6 primeras horas desde el ingreso) se asocia con altas precoces de UCI y mejores resultados²³. Requiere atención inmediata al manejo del ventilador. Los protocolos estandarizados con guías visuales y recordatorios para el personal pueden aumentar la frecuencia de extubación precoz²⁴.

Para dar respuesta a los objetivos planteados, ha sido necesario disponer de un registro de la actividad relacionada con la cirugía cardíaca desarrollada en nuestro centro. Los registros representan una técnica de características y finalidades mixtas, a caballo entre la base de datos administrativa y el estudio observacional. La cirugía cardíaca ha sido objeto de numerosos registros^{25,26}. Para que un registro sea de utilidad, tanto para mejorar la práctica clínica como para generar nuevos conocimientos, debe cumplir necesariamente con unas garantías mínimas de calidad. Una de estas características básicas es la existencia de definiciones estandarizadas de las variables y, junto a ello, un control de la exhaustividad del registro y un control de la cumplimentación de los casos.

Este estudio ha permitido demostrar que la base de datos clínica existente en nuestra UCI de cirugía cardíaca aporta la infraestructura necesaria para realizar recogidas sistemáticas de datos y análisis empíricos en combinación con la práctica clínica, en este caso enfocado al análisis de mejorar la recuperación tras la cirugía cardíaca. Con este tipo de iniciativas, la unidad toma conciencia de sus propias características y retos al analizar su posición relativa con respecto a otros ámbitos, lo que constituye el primer paso para mejorar la calidad de los cuidados médicos.

Finalmente, este estudio también pone de manifiesto la tendencia actual en el análisis de los resultados en cirugía cardíaca^{27,28} y en otras especialidades quirúrgicas, incluyendo no sólo la mortalidad hospitalaria sino también la morbilidad (complicaciones postoperatorias).

Una limitación de este estudio es haberlo realizado en un solo centro con un escaso número de pacientes incluidos. Este hecho impide conocer el grado de generalización de nuestros resultados a otros centros de características similares.

El hecho de haber empleado una base de datos clínica existente con anterioridad al diseño del estudio obligó a adaptar las definiciones de algunas de las variables empleadas. Ya se ha comentado la modificación en la definición de estancia en UCI >72 horas para definir el fracaso del "fast track" o la generalización de situación grave preoperatoria en lugar de balón de contrapulsación intraórtico preoperatorio. Tampoco en nuestro estudio se consideraron todos los factores que pueden influir en el fracaso del "fast track" como es el tipo de anestesia realizada o la analgesia postoperatoria administrada (variables no recogidas en nuestra base de datos).

En conclusión, este estudio confirma que es posible identificar un subgrupo de pacientes adecuado y aplicarles un protocolo de RMTC para reducir la estancia media en UCI y aumentar el número de camas disponibles. En nuestro centro, este protocolo se centrará en las intervenciones realizadas a nivel intraoperatorio y postoperatorio inmediato, en espera de desarrollar intervenciones a nivel extrahospitalario. El registro adecuado de las actividades realizadas permitirá el análisis periódico de los resultados necesario para seguir mejorando la calidad de la cirugía cardíaca realizada en nuestro centro.

Agradecimientos

A todo el equipo multidisciplinario que me rodea y hace posible seguir avanzando (compañeros pasados y presentes de medicina intensiva, anestesiología, cardiología, cirugía cardíaca y enfermería).

Bibliografía

- Nicholson A, Lowe MC, Parker J, Lewis SR, Alderson P, Smith AF. Systematic review and metaanalysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg* 2014;101:172-88.
- Marmor YN, Rohleder TR, Cook DJ, Huschka TR, Thompson JE. Recovery bed planning in cardiovascular surgery: a simulation case study. *Health Care Manag Sci* 2013;16:314-27.
- Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010;375:1339-46.
- NHS Institute for Innovation and Improvement. Enhanced Recovery Programme. http://www.institute.nhs.uk/quality_and_service_improvement_tools/quality_and_service_improvement_tools/enhanced_recovery_programme.html (acceso 17_4_2016).
- Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *Br J Surg* 2012;99:1025-26.
- Paton F, Chambers D, Wilson P, Eastwood A, Craig D, Fox D, et al. Effectiveness and implementation of enhanced recovery after surgery programmes: a rapid evidence synthesis. *BMJ Open* 2014;4:e005015.
- Kenny L, Pillay T, Kinnersley D. The enhanced recovery programme pilot: can we achieve better outcomes and shorter stays for cardiac surgical patients? *J Cardiothorac Surg* 2013;8(Suppl 1):O1.
- Perkins A, McAdam P, Saunders H, Walker AH. Enhanced recovery following cardiac surgery. ACTA. London Spring Meeting (19_junio_2014). En: http://www.acta.org.uk/abstracts/abstract.asp?a=SIJEGOKI243478S AOCOM25062014_91 (acceso 18_4_2016).
- Hardman G, Bose A, Saunders H, Walker AH. Enhanced recovery in Cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2015;10(Suppl 1):A75.
- Cardiac Surgery. Enhanced Recovery. Patient Information and Advice. University Hospital Southampton. NHS Foundation Trust. En: <http://www.uhs.nhs.uk/Media/ControlledDocuments/Patientinformation/Heartandlungs/Cardiac-surgery-enhanced-recovery-patient-information.pdf> (acceso 18_4_2016).
- Enhancing your recovery after cardiac surgery. Papworth Hospital. NHS Foundation Trust. En: <http://www.papworthhospital.nhs.uk/docs/leaflets/PI-82-Enhancing-your-recovery-after-cardiac-surgery.pdf> (acceso 18_4_2016).
- Krohn BG, Kay JH, Mendez MA, Zubieta P, Kay GL. Rapid sustained recovery after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:194-7.
- Cheng DC. Fast-track cardiac surgery: Economic implications in postoperative care. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:72-9.
- Engelman RM, Rousou JA, Flack JE III, Deaton DW, Humphrey CB, Ellison LH, et al. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1742-6.
- Wong WT, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD003587.
- Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A, Cheng DCH. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:982-7.
- Constantinides VA, Tekkis PP, Fazil A, Kaur K, Leonard R, Platt M, et al. Fast-track failure after cardiac surgery: development of a prediction model. *Crit Care Med* 2006; 34:2875-82.
- Lee A, Zhu F, Underwood MJ, Gomersall CD. Fast-track failure after cardiac surgery: External model validation and implications to ICU bed utilization. *Crit Care Med* 2013; 41:1205-13.
- Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001;322:473-6.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881-2.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-44.
- Ettema RG, Peelen LM, Schuurmans MJ, Nierich AP, Kalkman CJ, Moons KG. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: Systematic review and validation study. *Circulation* 2010;122:682-89.
- Riera M, Herrero J, Ibanez J, Campillo C, Amézaga R, Sáez de Ibarra JI, et al. Supervivencia a medio plazo de los pacientes operados en cirugía cardíaca mayor. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:463-69.
- Scott Stephens R, Whitman GJR. Postoperative Critical Care of the Adult Cardiac Surgical Patient. Part I: Routine Postoperative Care. *Crit Care Med* 2015;43:1477-97.
- Gutsche JT, Erickson L, Ghadimi K, Augoustides JG, Dimartino J, Szeto WY, et al. Extubation Time for Cardiac Surgery Patients Using Lean Work Design. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1490-6.
- Ribera Sole A, Ferreira-Gonzalez I, Marsal Mora JR, Cascant Castelló P, Mitjavila F, Pemaner Miralda G. Registros de cirugía cardíaca. Revisión internacional. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/10.
- Black N, Barker M, Payne M. Cross sectional survey of multicentre clinical databases in the United Kingdom. *BMJ* 2004;328:1478.
- Riera M, Amézaga R, Molina M, Campillo-Artero C, Sáez de Ibarra JI, Bonnin O, et al. Mortalidad de las complicaciones postoperatorias (failure to rescue) tras cirugía cardíaca en un hospital universitario. *Rev Calid Asist* 2016;31:126-33.
- Fleming IO, Garratt C, Guha R, Desai J, Chaubey S, Wang Y, et al. Aggregation of Marginal Gains in Cardiac Surgery: Feasibility of a Perioperative Care Bundle for Enhanced Recovery in Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:665-70.

Coste de la incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de España y variables relacionadas

Temporary disability cost in a balearic island social care company. Related variables

Encarna Aguilar-Jiménez¹, M^a Teófila Vicente-Herrero², Ángel Arturo López-González³

1. Médico de Familia y Médico del Trabajo. Instituto Nacional de la Seguridad Social. Valencia

2. Médico del Trabajo. Servicio de Prevención Grupo Correos. Valencia

3. Médico del Trabajo. Servicio de Prevención Ibsalut. Palma de Mallorca

Correspondencia

M^a Teófila Vicente Herrero
Plaza del Ayuntamiento 24-2
Valencia 46002 (España)
E-mail: mtvh@ono.com

Recibido: 2 – II – 2017
Aceptado: 28 – IV – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.39

Resumen

Introducción: El coste de la Incapacidad Temporal (IT) en España ha ido aumentando en los últimos años, lo que ha llevado a las administraciones a tomar medidas para hacer más eficaz su gestión incluyendo a diferentes entidades y profesionales especializados. Para minimizar el impacto económico empresarial y plantear estrategias preventivas en los trabajadores es necesario un mejor conocimiento de los factores que puedan influir en los procesos y en las personas.

Metodología: estudio descriptivo retrospectivo de los costes atribuibles a IT en una empresa del sector socio-sanitario, en seguimiento durante toda su vida activa y sobre la base de los datos aportados por la empresa. Se relaciona el coste de la IT con el presupuesto general de la empresa y con variables sociodemográficas y laborales.

Resultados: se han registrado 428.134 jornadas de trabajo perdidas y 341.284 días de sustitución. El coste total de la IT para la empresa, incluyendo ambos conceptos, fue de 27.314.306 euros, y de 11.836.526 euros para la Mutua Colaboradora de la Seguridad Social (solo en IT). El gasto total fue de 39.150.832 euros, el 7,7% del presupuesto total de la empresa. Es mayor el coste de la IT en mujeres y en trabajadores no manuales, en base a variables como la edad, al hecho de pertenecer al grupo de trabajadores de clase 1 y de haber cursado estudios universitarios.

Conclusiones: El coste en IT supone un porcentaje considerable en relación al presupuesto global de las empresas influyendo variables de edad, sexo y aspectos sociolaborales y culturales.

Palabras clave: Incapacidad Temporal, Variables Socio-demográficas, Coste Económico, Salud Laboral y Salud Pública

Summary

Introduction: The cost of Temporary Disability (TD) in Spain has been increasing in recent years, which has led administrations to take measures to make their management more effective, including different entities and specialized professionals. In order to minimize the business economic impact and to propose preventive strategies in the workers it is necessary a better knowledge of the factors that can influence in the processes and in the people.

Methodology: A retrospective descriptive study of the costs attributable to TD in a company in the socio-sanitary sector, which is monitored throughout its working life and based on data provided by the company's Human Resources department and official salary tables. The TD cost is related to the general budget of the company and to sociodemographic and labor variables.

Results: 428,144 lost workdays and 341,284 replacement days were registered. The total cost of IT for the company, including both concepts, was 27,314,306 euros, and 11,836,526 euros for the Mutual Insurance Company-Social Security Collaborator (TD only). Total expenditure was 39,150,832 euros, or 7.7% of the company's total budget. The cost of IT in women and non-manual workers is higher, increasing on the basis of age, belonging to the group of workers of class 1 and having undergone university studies.

Conclusions: TD costs represent a considerable percentage of the companies' overall budget, influencing variables of age, sex, and socio-labor and cultural aspects.

Keywords: Temporary Disability, Socio-Demographic Variables, Economic Cost, Occupational Health, Public Health

Introducción

El coste de la Incapacidad Temporal (IT) en España ha evolucionado con tendencia de aumento progresivo en las últimas décadas, con oscilaciones asociadas a los cambios sociolaborales de nuestro país¹

Tomando como referencia los presupuestos Generales de Estado del 2014, se observa que las transferencias corrientes a las familias por IT fueron de 4.878,37 millones de euros, lo que representa el 0,47% del PIB². Para el 2015, las previsiones fueron similares (4.942,72 millones de euros)³ y en la distribución de gasto por regímenes, la mayor proporción correspondió al régimen general con el 63,30%, seguido del régimen especial de autónomos, con un 17,23% y de las contingencias profesionales con un 13,90%⁴.

Este aumento del gasto ha llevado a las administraciones a tomar iniciativas para hacer más eficaz la gestión de las bajas laborales, con la contratación de personal cualificado para reforzar la capacidad de gestión de las mismas por parte del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) y de las Mutuas colaboradoras de la Seguridad Social (MCSS)^{5,6}.

El estudio del coste de los procesos IT, junto al análisis de las variables que puedan influir en los mismos, permite valorar la eficacia de las estrategias de gestión y, al mismo tiempo ayuda en los planteamientos preventivos tendentes a minimizar las repercusiones que el trabajo pueda ejercer sobre los trabajadores, lo que de manera indirecta supone una mejora en la productividad y una reducción de los costes derivados de las IT⁷.

Es objetivo de este trabajo analizar los costes la IT en una empresa del sector socio-sanitario, integrada en el servicio de salud y dependiente de la Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears, durante todo el periodo de su vida activa (1994-2010) valorando su evolución y las variables relacionadas con ella, tanto sociales, como culturales y laborales.

Metodología

Para el estudio de los costes, se utilizaron las tablas salariales oficiales de la empresa y las nóminas aportadas por el departamento de Recursos Humanos. A los datos de IT se añadieron los costes de sustitución de personal, teniendo en cuenta que no se sustituyeron todas las categorías profesionales y que, las que se sustituyeron, lo fueron a partir de un momento determinado. Se calculó el coste/día/trabajador, por puesto de trabajo y con referencia al sueldo base, sin complementos.

Se calcularon tanto los costes para la empresa (por IT y por sustituciones), como los costes para la MCSS, considerando la diferente proporción del gasto en ambos casos en función del tiempo de IT (**Tabla I**).

Se valoró la relación del coste de la IT con las siguientes variables:

Sociodemográficas: sexo (diferenciando mujeres y hombres), edad (18-69 años con estratificación por rangos: <30, 30- 39, 40-49, 50-59 y > 60), nivel de estudios (primarios, secundarios, universitarios).

Laborales: antigüedad en el puesto de trabajo (< 1año, 1-5 años, 6-10 años y >10 años), tipo de contrato (fijo, eventual, interino), clase social (1, 2 y 3), tipo de trabajo (Blue collar o manual y White collar o no manual). La clasificación de la clase social y el tipo de trabajo se realizó en base al CNO11^{8,9}.

Se asignó un identificador a cada trabajador para mantener la confidencialidad.

Para obtener la estimación y el contraste de la relación poblacional de dos proporciones se empleó la prueba de la Chi cuadrado y para la diferencia de medias, la t de Student y/o la prueba ANOVA, con un nivel de significación estadística **p < 0,05**. En el estudio multivariante se utilizó la regresión logística (con variable dependiente) con el cálculo de las ODDS ratio y se ajustó un modelo

Tabla I: Desglose del coste económico de la IT en la empresa.

Empresa (IT+ sustituciones)					
Hasta 15 días	6.202.050,1				10.369.826
Días 16 al 20	444.534,77				
≥ Día 21	3.723.241,53				
Sustituciones		16.944.479			
MCSS (MATEPSS): IT					
Días 16 al 20	666.802	11.836.526			
≥ Día 21	11.169.724				

Fuente: Datos proporcionados por departamento de RRHH de la empresa. Referencia: Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de balears (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.

lineal generalizado (MLG) para modelar una variable continua. En el MLG las variables dependientes están relacionadas linealmente con los factores y las covariables mediante una función de enlace, que ha sido la función binomial negativa con enlace logarítmico.

Los estudios estadísticos se realizaron mediante el paquete **SPSS 20.0**.

Resultados

Durante el periodo de estudio se han contabilizado 428.134 jornadas de trabajo perdidas y 341.284 días de sustituciones.

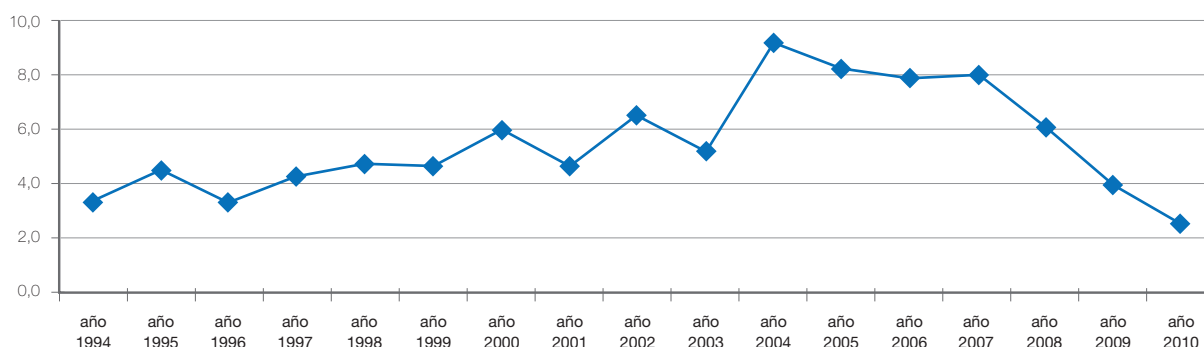
El porcentaje que supone la IT sobre el presupuesto de la empresa muestra una tendencia ascendente hasta el

año 2007, a partir del cual, comienza a descender de una forma clara (**Gráfica 1**).

El análisis evolutivo del coste total que ha supuesto la IT en la organización contabilizando los costes tanto de la empresa como de las Mutuas en relación al presupuesto global, muestra unos resultados con tendencia ascendente hasta 2007 y descendente a partir de ese año (**Tabla II**).

La relación entre las jornadas perdidas por IT con las variables sociodemográficas y laborales muestra diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (clase social, tipo de trabajo, nivel de estudios, tipo de contrato, edad, antigüedad) salvo en el sexo (**Tabla III**) y la comparativa del coste de la IT con las variables sociodemográficas muestra diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (**Tabla IV**).

Gráfica 1: Evolución por años del coste por IT en la empresa



Fuente: Datos proporcionados por departamento de RRHH de la empresa. Referencia: Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de balears (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.

Tabla II: Coste total de la IT en euros en relación al presupuesto anual de la empresa.

	Coste empresa	Coste MCSS	Coste total	Presupuesto	% Presupuesto
año 1994	494.978,7	189.017,5	683.996,2	15.150.101	4,5
año 1995	695.880,8	279.865,2	975.746,0	15.260.106	6,4
año 1996	1.007.314,2	372.166,5	1.379.480,7	30.520.211	4,5
año 1997	1.304.845,2	516.103,6	1.820.948,8	30.850.311	5,9
año 1998	1.503.180,6	651.195,8	2.154.376,4	31.850.251	6,8
año 1999	1.492.158,4	636.005	2.128.163,4	32.150.251	6,6
año 2000	1.899.984,8	820.945,6	2.720.930,4	32.064.516	8,5
año 2001	1.679.598,1	645.638,5	2.325.236,6	35.922.861	6,5
año 2002	2.086.690,4	903.902,3	2.990.592,7	32.219.363	9,3
año 2003	1.839.116,5	857.592,0	2.696.708,5	35.871.169	7,5
año 2004	2.050.151	1.003.562,3	3.053.713,3	22.465.901	13,6
año 2005	2.081.826,3	895.069,1	2.976.895,4	25.457.282	11,7
año 2006	2.223.027,4	1.031.946,3	3.254.973,7	28.453.490	11,4
año 2007	2.590.047,3	1.125.661,2	3.715.708,5	32.537.081	11,4
año 2008	2.114.136,2	932.037,9	3.046.174,1	34.915.001	8,7
año 2009	1.365.373,6	587.157,1	1.952.530,7	35.258.356	5,5
año 2010	885.996,7	388.661,2	1.274.657,9	35.260.351	3,6
Total	27.314.306,2	11.836.526,7	39.150.832,9	506.206.602	7,7

Fuente: Datos proporcionados por departamento de RRHH de la empresa. Referencia: Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de balears (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.

Tabla III: Distribución de las jornadas perdidas por IT en función de variables.

Variabes	n	%	días perdidos	%	χ^2	p
sexo						
mujer	9.164	73,2	315.782	73,8	1,9	0.174
hombre	3.352	26,8	112.331	26,2		
clase social						
clase 1	2.958	23,6	88.907	20,8	173,9	< 0.0001
clase 2	1.251	10	33.048	7,7		
clase 3	8.307	66,4	306.158	71,5		
tipo trabajo						
white collar	4.199	33,5	121.837	28,5	154,3	< 0.0001
blue collar	8.317	66,5	306.276	71,5		
nivel estudios						
elemental	2.099	16,8	86.171	20,1	116,5	< 0.0001
secundario	7.466	59,7	253.215	59,1		
universitario	2.951	23,6	88.727	20,7		
tipo contrato						
eventual	887	7,1	16.169	3,8	512,5	< 0.0001
interino	1.178	9,4	29.117	6,8		
fijo	1.0451	83,5	382.827	89,4		
edad						
< 30a	1.192	9,5	23.231	5,4	954,9	< 0.0001
30-39a	4.142	33,1	110.151	25,7		
40-49a	4.032	32,2	149.382	34,9		
50-59a	2.528	20,2	109.683	25,6		
≥ 60a	622	5	35.666	8,3		
antigüedad						
< 1a	1.431	11,4	27.766	6,5	649	< 0.0001
1-5a	3.438	27,5	102.969	24,1		
6-10a	2.337	18,7	83.878	19,6		
> 10a	5.310	42,4	213.500	49,9		

Fuente: Datos proporcionados por departamento de RRHH de la empresa. Referencia: Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de baleares (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.

Valorando el coste medio de cada proceso en relación con las variables sociodemográficas en la población total, se observan diferencias significativas en todas las variables (sexo, clase social, nivel de estudios, tipo de contrato, edad, antigüedad en la empresa), excepto en el tipo de trabajo desempeñado (Tabla V).

La IT aumenta sus costes con la edad, es más elevada en mujeres, en trabajadores con estudios universitarios y pertenecientes a la clase más elevada, clase 1 (Gráfico 2). En relación con las variables laborales, aumenta el coste en trabajadores con trabajos no manuales (White collar), con contrato fijo y con más antigüedad en la empresa, siendo el coste más bajo el de los trabajadores de reciente incorporación (menos de 1 año en la empresa) (Gráfico 3).

Discusión

Se ha realizado en este trabajo un estudio de los costes reales de una empresa al tomar como base los datos proporcionados por la propia entidad a través de su departamento de Recursos Humanos. Los resultados obtenidos no han podido ser contrastados con estudios similares ya que la bibliografía consultada no ofrece trabajos con tanto largo periodo de seguimiento, ni con datos oficiales y tampoco especificando el coste asumido por la empresa

y el correspondiente a la entidad gestora y colaboradora.

Algunos autores incorporan trabajos realizados en referencia a patologías concretas y con datos aproximativos del coste ajustado a mínimos, como ocurre con los relacionados con procesos de columna lumbar¹⁰, de algunas patologías psiquiátricas¹¹, Cefaleas¹², diabetes¹³, cáncer colorrectal¹⁴ y cáncer de mama¹⁵.

Estudios realizados en otros países europeos, como Holanda inciden nuevamente en los diagnósticos (aplicando la Clasificación CIE-10), relacionándolos con la recurrencia de procesos de IT en un total de 137.172 trabajadores, encontrando que los trastornos musculoesqueléticos eran los que mayor densidad de recurrencia presentaban, representando el 37% del número total de días de baja por enfermedad recidivantes. El segundo lugar lo ocuparon los trastornos mentales con un 21% del número total de días de baja recurrente por enfermedad¹⁶.

Autores suecos destacan la importancia de valorar los factores sociodemográficos y los diagnósticos causales como factores predictivos de la larga duración de las bajas laborales y su impacto económico y social¹⁷. También en España se destaca el coste de las patologías musculoesqueléticas y mentales y su repercusión en procesos de incapacidad permanente¹⁸.

Tabla IV: Coste económico de la IT en la empresa en función de variables.

Variables	n	%	coste	%	χ^2	p
sexo						
mujer	9.164	73,2	29.384.205	75,1	22,5	< 0.0001
hombre	3.352	26,8	9.766.627,6	24,9		
clase social						
clase 1	2.958	23,6	10.925.558	27,9	172,2	< 0.0001
clase 2	1.251	10	3.028.853,5	7,7		
clase 3	8.307	66,4	25.196.422	64,4		
tipo trabajo						
white collar	4.199	33,5	13.866.428	35,4	19,1	< 0.0001
blue collar	8.317	66,5	25.284.405	64,6		
nivel estudios						
elemental	2.099	16,8	6.600.718,5	16,9	129,4	< 0.0001
secundario	7.466	59,7	21.616.953	55,2		
universitario	2.951	23,6	10.933.162	27,9		
tipo contrato						
eventual	887	7,1	1.656.254,2	4,2	358	< 0.0001
interino	1.178	9,4	2.836.522,7	7,2		
fijo	10.451	83,5	34.658.056	88,5		
edad						
< 30a	1.192	9,5	2.034.623,7	5,2	1190	< 0.0001
30-39a	4.142	33,1	9.588.153,9	24,5		
40-49a	4.032	32,2	14.254.759	36,4		
50-59a	2.528	20,2	10.144.245	25,9		
≥ 60a	622	5	3.129.051,2	8		
antigüedad						
< 1a	1.431	11,4	2.583.606,2	6,6	623,2	< 0.0001
1-5a	3.438	27,5	9.484.460,8	24,2		
6-10a	2.337	18,7	7.857.227,8	20,1		
> 10a	5.310	42,4	19.225.538	49,1		

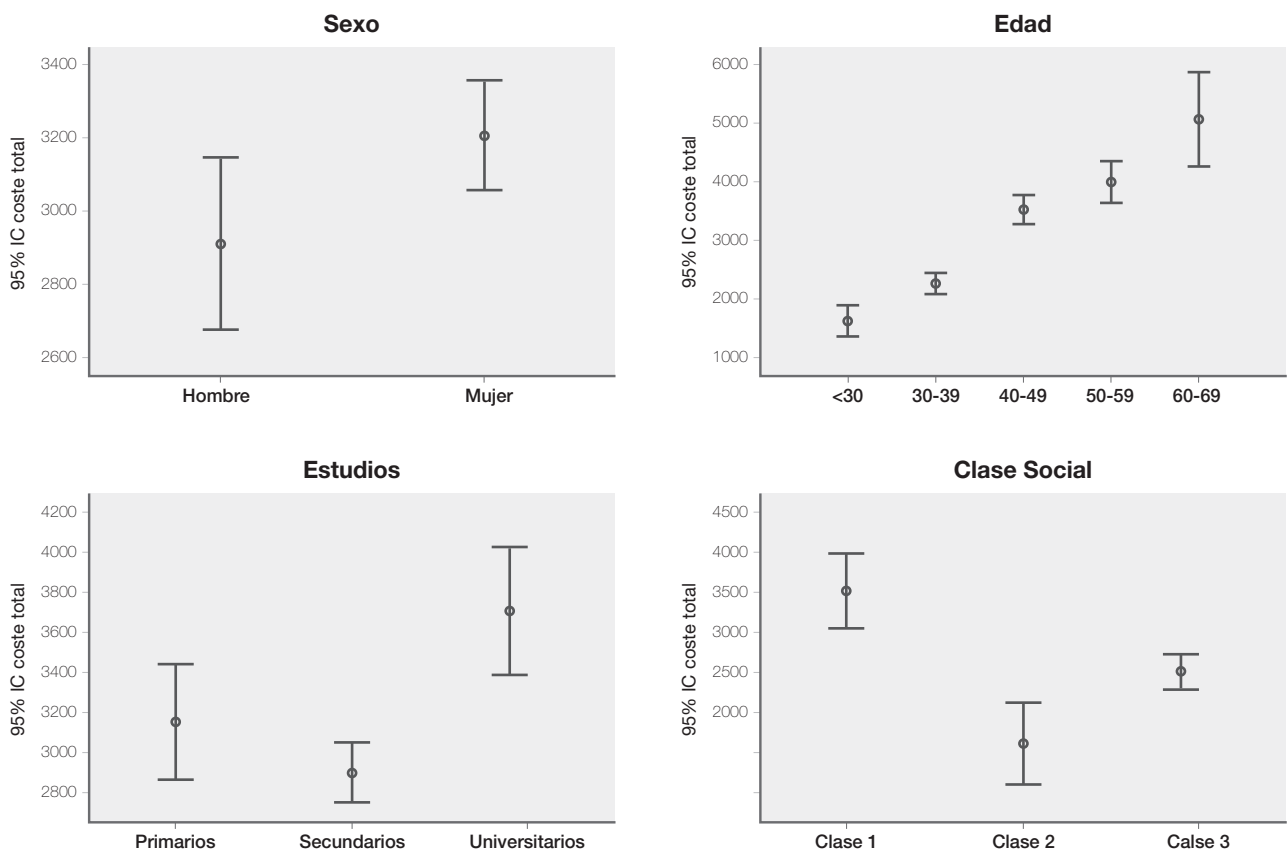
Fuente: Datos proporcionados por departamento de RRHH de la empresa. Referencia: Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de baleares (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.

Tabla V: Coste económico medio de los procesos en función de variables.

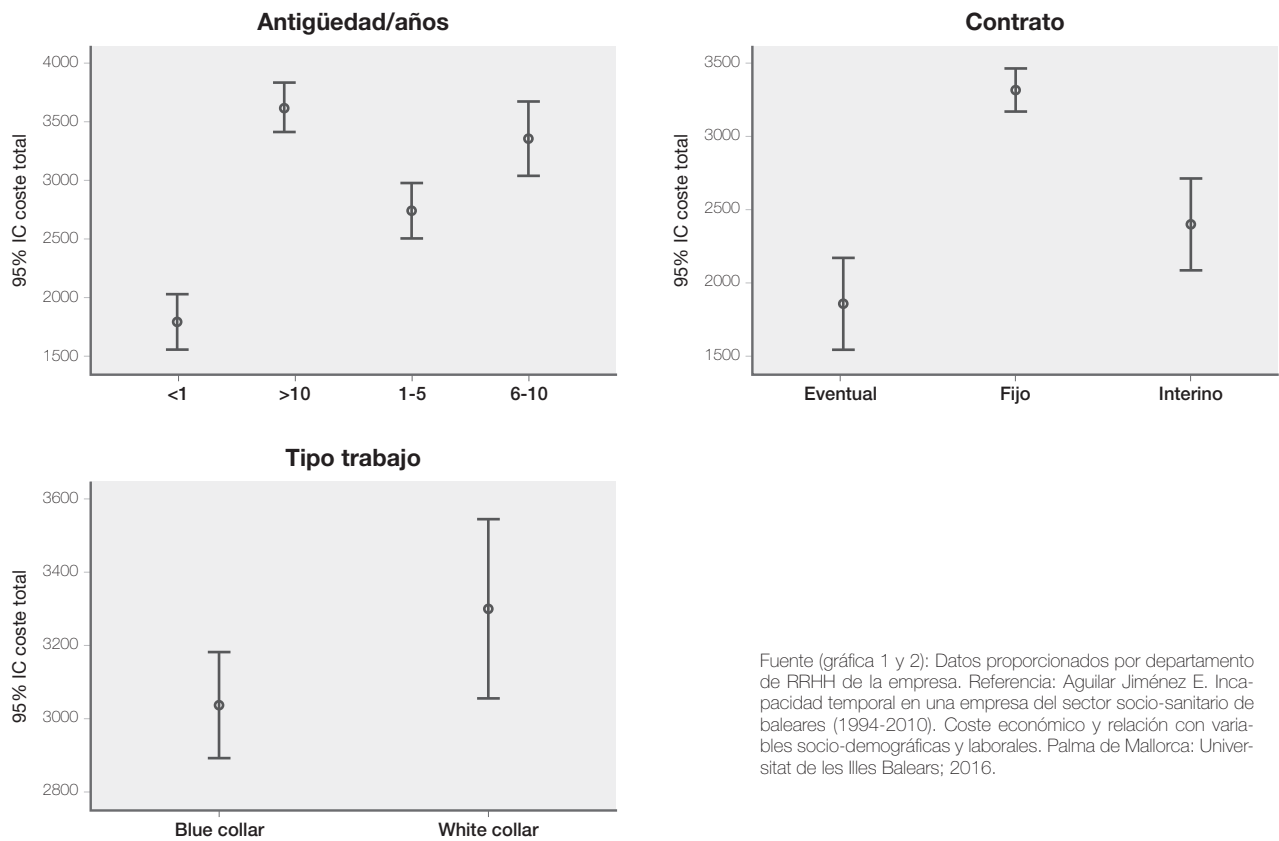
Variables	n	coste medio	dt	IC 95%	F	p
clase social						
clase 1	2.958	3.693,6	8.847,1	3.374,8-4.012,4	15,7	< 0.0001
clase 2	1.251	2.422,3	6.305	2.072,9-2.771,7		
clase 3	8.307	3.032,9	6.722,6	2.888,3-3.177,5		
tipo trabajo						
white collar	4.199	3.302,3	8.133,6	3.056,3-3.548,3	3,6	0.056
blue collar	8.317	3.040,1	6.762,9	2.894,8-3.185,4		
nivel estudios						
elemental	2.099	3.144,7	6.832,4	2.852,4-3.437	13,2	< 0.0001
secundario	7.466	2.895,4	6.626,4	2.745,1-3.045,7		
universitario	2.951	3.704,9	8.850,7	3.385,6-4.024,2		
tipo contrato						
eventual	887	1.867,3	4.808,8	1.550,9-2.183,7	22,8	< 0.0001
interino	1.178	2.407,9	5.475,4	2.095,2-2.720,6		
fijo	10.451	3.316,2	7.577,9	3.170,9-3.461,6		
edad						
< 30a	1.192	1.706,9	4.655,3	1.442,6-1.971,2	48,5	< 0.0001
30-39a	4.142	2.314,9	5.658,2	2.142,6-2.487,2		
40-49a	4.032	3.535,4	7.704,3	3.297,4-3.773,2		
50-59a	2.528	4.012,8	8.661	3.675,2-4.350,2		
≥ 60a	622	5.030,6	9.897,1	4.252,8-5.808,4		
antigüedad						
< 1a	1.431	1.805,5	4.568,7	1.568,8-2.042,2	28	< 0.0001
1-5a	3.438	2.758,7	6.699,6	2.534,8-2.982,6		
6-10a	2.337	3.362,1	7.738,8	3.048,3-3.675,9		
> 10a	5.310	3.620,6	7.881,4	3.408,6-3.832,6		

Fuente: Datos proporcionados por departamento de RRHH de la empresa. Referencia: Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de baleares (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.

Gráfica 2: Costes de la IT en relación a variables sociodemográficas.



Gráfica 3: Costes de la IT en relación a variables laborales



Fuente (gráfica 1 y 2): Datos proporcionados por departamento de RRHH de la empresa. Referencia: Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de baleares (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.

El hecho de que el mayor coste de la IT en la empresa estudiada sea más elevado entre los trabajadores White collar, y de alto nivel socio cultural, se correspondería con un patrón de ejecutivo o trabajador altamente especializado cuyo coste día es muy elevado, como lo es también el coste día de la persona contratada para su sustitución, lo que hace que, aunque cuantitativamente este grupo de trabajadores sea menos numeroso en cuanto a sus procesos de IT, su coste sea muy elevado.

Algunos autores han apoyado el hecho de que el coste de la IT está relacionado con otros factores independientemente de los médicos, como la posición socioeconómica, la edad, la expectativa de retorno al trabajo y el nivel de reemplazo de ingresos por parte del Instituto Nacional de la Seguridad Social, que parecen tener influencia en la duración de los procesos¹⁹.

Se destaca como punto fuerte de este trabajo el haber calculado los costes de la IT en base a datos reales aportados por una empresa, durante un periodo de

seguimiento de 16 años, si bien se apunta como sesgo el hecho de que no se han tenido en cuenta los diagnósticos de las patologías que lo han producido y que pudieran ser de interés en estudios posteriores, al igual que el estudio de otro tipo de factores como los psicosociales u organizacionales de gran importancia en este tema.

La gestión de la IT es un acto médico que implica (además de una evaluación clínica compleja) connotaciones sociales, ocupacionales y económicas obvias y respuestas en cuanto a su repercusión económica y potenciales conflictos médico-legales. El marco regulatorio en la materia es extenso en el ámbito español y muy diverso en el ámbito europeo²⁰.

Más allá del marco regulatorio, las repercusiones de la IT son evidentes a todos los niveles y pueden ser de apoyo las recomendaciones establecidas tanto por las sociedades médicas, como por guías de buenas prácticas o por los manuales al efecto del Instituto Nacional de la Seguridad Social²¹.

Bibliografía

1. España. Estadísticas de la Seguridad Social. Disponible en http://www.seg-social.es/Internet_1/Estadistica/Est/Otras_Prestaciones_de_la_Seguridad_Social/Incapacidad_Temporal/index.htm. [Consulta del 16 de diciembre de 2016].
2. Ley 22/2013 de 23 de diciembre de 2013, de Presupuestos Generales del Estado para 2014. Jefatura de Estado. Boletín Oficial del Estado núm. 309, de 26 de diciembre de 2013, p.104.609-105.136.
3. Ley 36/2014 de 26 de diciembre de 2014, de Presupuestos Generales del Estado para 2015. Jefatura del Estado. Boletín Oficial del Estado núm.315, de 30 de diciembre de 2014, p.106.153-106.659.
4. Gasto sanitario Público. [Consultado el 16 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/docs/gasto08.pdf>.
5. Real Decreto 575/1997, de 18 de abril, por el que se regulan determinados aspectos de la gestión y control de la prestación económica de la Seguridad Social por incapacidad temporal.
6. Resolución de 6 de octubre de 2008, del Servicio Público de Empleo Estatal, sobre delegación de competencias. Ministerio de Trabajo e Inmigración. Boletín Oficial del Estado núm. 247, de 13 de octubre de 2008, p. 41135 – 37.
7. Aguilar Jiménez E. Incapacidad temporal en una empresa del sector socio-sanitario de baleares (1994-2010). Coste económico y relación con variables socio-demográficas y laborales. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2016.
8. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Una propuesta de medida de la clase social. *Aten Primaria* 2000;25:350-63.
9. Domingo-Salvany A, Bacigalupec A, Carrasco JM, Espelt A, Ferrando J, Borrell C del Grupo de Determinantes Sociales de la Sociedad Española de Epidemiología. Propuestas de clase social neoweberiana y neomarxista a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. *Gac Sanit.* 2013;27(3):263-72.
10. Vicente-Herrero MT, López González AA, Aguilar Jiménez E, Torres Alberich JI, Capdevila García L, Terradillos García MJ, Ramírez Iñiguez de la Torre MV. Daño laboral y PRL. Revisión legislativa nacional e internacional. Repercusión socio-económica y laboral. Aplicación práctica a los procesos de columna lumbar. Ayudas a la Investigación 2010. Fundación MAPFRE. [Disponible en: http://www.fundacionmapfre.org/fundacion/es_es/seguridad-vial/investigacion/dano-laboral-prevencion-riesgos-laborales.jsp].
11. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, López González AA. La incapacidad temporal en España por algunas enfermedades psiquiátricas. (Trastornos esquizofrénicos, trastorno bipolar y trastornos ansiosos, depresivos y adaptativos)". *Rev Med Chile* 2013; 141:248-254.
12. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Aguilar Jiménez E, Capdevila García LM, López González AA. El coste de la incapacidad temporal por cefaleas en España. *Neurol Arg.* 2014;06:199-206.
13. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, López González AA. Costes por incapacidad temporal en España derivados de la diabetes mellitus y sus complicaciones. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:447-55.
14. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García LM, López González AA. El cáncer colorrectal en España. Costes por incapacidad temporal y opciones preventivas desde las empresas; *Revista de Gastroenterología de México.* 2013; 78(2):75-81.

15. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García LM, Aguilar Jiménez E, López González AA. El cáncer de mama en España. Aproximación a su coste económico por incapacidad temporal durante 2010. *GAMO*. 2012;11:351-7.
16. Roelen CA, Koopmans PC, Anema JR, van der Beek AJ. Recurrence of medically certified sickness absence according to diagnosis: a sickness absence registers study. *J Occup Rehabil*. 2010 Mar; 20(1):113-21.
17. Karlsson NE, Carstensen JM, Gjesdal S, Alexanderson KA. Risk factors for disability pension in a population-based cohort of men and women on long-term sick leave in Sweden. *Eur J Public Health*. 2008 Jun;18(3):224-31. doi: 10.1093/eurpub/ckm128. Epub 2008 Feb 1.
18. López MA, Duran X, Alonso J, Martínez JM, Espallargues M, Benavides FG. [Estimating the burden of disease due to permanent disability in Spain during the period 2009-2012]. *Rev Esp Salud Publica*. 2014 May-Jun;88(3):349-58. doi: 10.4321/S1135-57272014000300005.
19. Souza NS, Santana VS. Factors associated with duration of disability benefits: a cohort study. *Rev Saude Publica*. 2012 Jun;46(3):425-34. Epub 2012 Apr 3.
20. Martín-Fumadó C, Martí Amengual G, Puig Bausili L, Arimany-Manso J. Temporary disability and its legal implications. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar;142 Suppl 2:37-42. doi: 10.1016/S0025-7753(14)70070-3.
21. Manual de Tiempos óptimos de Incapacidad temporal. Tercera edición. INSS. <http://www.seg-social.es/prdi00/gr>

REVISIÓ

Importancia de la sirtuina 3 en el estrés oxidativo y el cáncer

Role of sirtuin 3 in oxidative stress and cancer

Margalida Torrens-Mas, Pilar Roca, Jorge Sastre-Serra

1. Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional, Inst. Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), Palma, Illes Balears, Spain.

2. Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03) Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain.

3. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, edificio S. E-07120 Palma, Illes Balears, Spain.

Correspondencia

Margalida Torrens-Mas

Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional

Universitat de les Illes Balears

Carretera de Valldemossa km 7,5 - 07122 Palma, Illes Balears

Recibido: 15 – II – 2017

Aceptado: 20 – IV – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.47

Resumen

La sirtuina 3 (SIRT3) es la principal desacetilasa de la mitocondria cuya principal función es modular la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y limitar su daño en los componentes celulares. La SIRT3 tiene como dianas múltiples enzimas que participan en el metabolismo mitocondrial y en la detoxificación de ROS, como los complejos de la cadena respiratoria, la isocitrato deshidrogenasa o la manganeso superóxido dismutasa. Así pues, la activación de la SIRT3 es importante para mantener la homeostasis de estos orgánulos y recientemente ha ganado mucho interés por ser considerada una proteína de fidelidad o "guardián" del correcto funcionamiento mitocondrial. En algunos tipos de cáncer, la SIRT3 se ha relacionado con la promoción tumoral, manteniendo unos niveles de ROS compatibles con la viabilidad y la proliferación celular. En cambio, en otros estudios se la describe como una proteína supresora tumoral, ya que favorecería la muerte celular en condiciones de estrés. De esta manera, se habla de que la SIRT3 tiene un papel dual en el cáncer, por lo que la modulación de su actividad podría ser una nueva diana para el desarrollo de terapias más personalizadas contra el cáncer.

Palabras clave: SIRT3, Cáncer, ROS, enzimas antioxidantes, mitocondria

Abstract

Sirtuin 3 (SIRT3), the major deacetylase in mitochondria, plays a crucial role in modulating oxygen reactive species (ROS) and limiting the oxidative damage in cellular components. SIRT3 targets different enzymes which regulate mitochondrial metabolism and participate in ROS detoxification, such as the complexes of the respiratory chain, the isocitrate dehydrogenase or the manganese superoxide dismutase. Thus, SIRT3 activity is essential in maintaining mitochondria homeostasis and has recently received great attention, as it is considered a fidelity protein for mitochondrial function. In some types of cancer, SIRT3 functions as a tumoral promoter, since it keeps ROS levels under a certain threshold compatible with cell viability and proliferation. On the contrary, other studies describe SIRT3 as a tumoral suppressor, as SIRT3 could trigger cell death under stress conditions. Thus, SIRT3 could have a dual role in cancer. In this regard, modulation of SIRT3 activity could be a new target to develop more personalized therapies against cancer.

Keywords: SIRT3, Cancer, ROS, antioxidant enzymes, mitochondria

Introducción

Las sirtuinas pertenecen a una familia de desacetilasas dependientes de NAD⁺ que regulan vías de señalización relacionadas con la longevidad, la proliferación y la diferenciación celular, el metabolismo, la respuesta al estrés o el cáncer^{1,2}. Existen 7 isoformas en mamíferos, distribuidas en distintos compartimentos de la célula, estando las sirtuinas^{3, 4 y 5} presentes en las mitocondrias^{3,4}. Recientemente, la sirtuina 3 (SIRT3) ha ganado mucho interés por ser la sirtuina mitocondrial con la actividad desacetilasa más robusta, teniendo entre sus dianas proteínas clave para el metabolismo y funcionamiento mitocondriales⁵.

La forma completa de la SIRT3 es una proteína de 44 kDa con una secuencia N-terminal que la marca para su localización mitocondrial. En condiciones de estrés, la SIRT3 se desplaza hacia la mitocondria y es activada por escisión, obteniendo la forma enzimáticamente activa de 28 kDa capaz de desacetilar diversas dianas^{6,8}, como puede observarse en la **figura 1**. Algunos autores muestran también una posible localización y actividad de la SIRT3 en el núcleo, regulando la expresión génica en respuesta al estrés^{6,9}.

La SIRT3 como proteína de fidelidad mitocondrial

Alrededor del 20% de las proteínas mitocondriales pueden ser reguladas por acetilación, por lo que esta modificación post-traducciona puede ser clave en la regulación y función de este orgánulo^{10,11}. Entre las funciones de las mitocondrias destaca la obtención de energía a partir de la fosforilación oxidativa a través de los comple-

jos de la cadena respiratoria. Sin embargo, este proceso desencadena la producción de especies reactivas de oxígeno o ROS. Los ROS, cuando están presentes en niveles controlados, por debajo de cierto umbral, funcionan como segundos mensajeros y estimulan la proliferación celular. En cambio, niveles elevados de ROS pueden acabar dañando los componentes de la célula, entre ellos el ADN, contribuyendo así a la disfunción mitocondrial y al proceso de carcinogénesis¹²⁻¹⁵.

Por todo esto, es importante que haya proteínas de fidelidad, encargadas del mantenimiento y del adecuado funcionamiento de las mitocondrias¹⁶⁻¹⁸. En la mitocondria, la SIRT3 ha mostrado ser clave para la desacetilación y activación del sistema de defensa contra el estrés oxidativo, incluyendo enzimas antioxidantes y enzimas clave para el correcto funcionamiento mitocondrial y la síntesis de ATP¹⁹⁻²¹. La pérdida de función de la SIRT3 se ha relacionado directamente con un fenotipo permisivo para la carcinogénesis, por presentar un elevado estrés oxidativo y una marcada disfunción mitocondrial^{17,22,23}. Además, estudios en tumores muestran una relación entre la expresión de SIRT3 y la evolución de diversos tipos de cáncer²⁴⁻²⁹. El principal papel de la SIRT3, al ser una proteína activada por estrés oxidativo, es regular la producción de ROS para evitar dañar los componentes celulares³⁰. Así pues, la SIRT3 es esencial en el mantenimiento de la función e integridad mitocondriales y se la ha propuesto como el guardián de la mitocondria, de manera similar a la consideración que recibe p53 como el guardián del genoma³¹.

La SIRT3 regula el metabolismo celular, la proliferación y la apoptosis

Como se ha mencionado, la SIRT3 es clave para mantener la integridad y función mitocondriales en condiciones de estrés, jugando un papel importante para la proliferación celular, la apoptosis y el metabolismo energético^{2,32}. Diversos estudios con ratones deficientes para SIRT3 muestran que estos no presentan anomalías importantes en condiciones normales, pero cuando son sometidos a estrés empiezan a desarrollar diversas enfermedades, entre ellas diversos tipos de cáncer, y se ha propuesto que la causa subyacente sería un incremento en la producción de ROS^{17,33,34}.

La SIRT3 es capaz tanto de limitar la producción de ROS como de reducir el daño oxidativo producido por elevados niveles estos. La SIRT3 es considerada clave en la detoxificación de ROS gracias a la desacetilación y activación de dos de sus dianas más estudiadas: la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD) y la isocitrato deshidrogenasa (IDH), importantes en la respuesta frente a un elevado estrés oxidativo³⁵⁻³⁸, como puede observarse en la **figura 2**. La MnSOD es una de las principales enzimas antioxidantes de la célula, convirtiendo el ión

Figura 1: Bajo condiciones de estrés, la SIRT3 es translocada a las mitocondrias y es escindida, dando lugar a la forma activa capaz de desacetilar numerosas proteínas dianas con el NAD⁺ como cofactor.

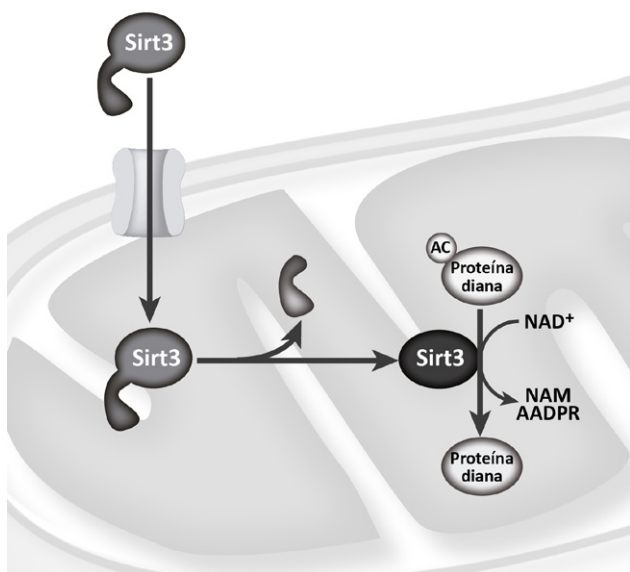
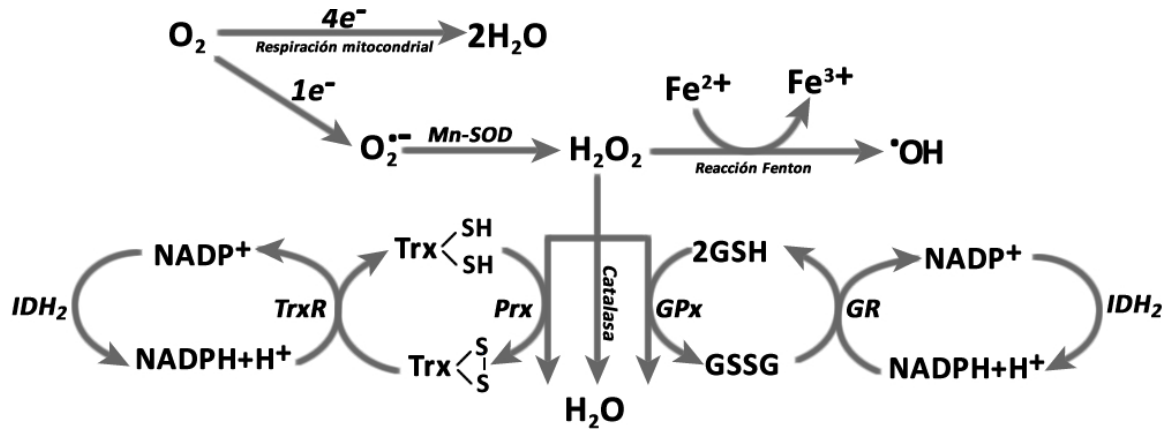


Figura 2: Diversos sistemas antioxidantes contribuyen a la detoxificación de ROS en la célula.



superóxido en peróxido de hidrógeno, que es posteriormente convertido en agua por la catalasa, evitando así el daño oxidativo^{23,36,39}. Por otra parte, la desacetilación de la IDH promueve su actividad enzimática, que resulta en la obtención de NADPH, esencial para la regeneración del glutatión, sistema antioxidante importante para la célula^{22,40,41}. Además, estudios recientes muestran que la SIRT3 también puede afectar a la expresión de estas enzimas antioxidantes, presumiblemente a través de la desacetilación y activación del factor transcripcional FoxO3a, que regula la expresión de la MnSOD, la catalasa y otras proteínas clave para la homeostasis mitocondrial^{37,41-44}.

Por otra parte, la SIRT3 tiene un papel en la regulación del metabolismo energético, contribuyendo así también a limitar la producción de ROS y manteniendo el correcto funcionamiento de las mitocondrias. El metabolismo puede jugar un papel clave en el desarrollo y la progresión del cáncer, puesto que las células cancerosas sufren una reprogramación metabólica para mantener su tasa de crecimiento y proliferación, conocida como efecto Warburg^{45,46}. Así, las células tumorales presentan una activación preferente de la glucólisis, y no la fosforilación oxidativa, como ruta para la obtención de ATP⁴⁷⁻⁴⁹.

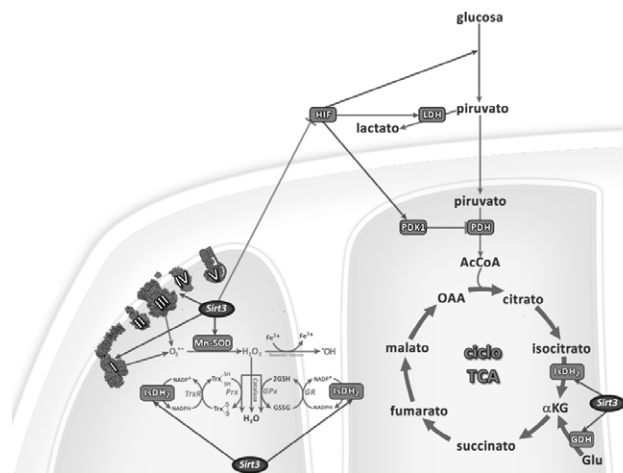
En condiciones de estrés, la proteína *Peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1- α* (PGC-1 α) puede estimular, junto al *estrogen receptor-related alpha* (ERR α), la expresión y traducción de SIRT3. A su vez, la SIRT3 puede regular indirectamente la expresión de PGC-1 α a través de la activación de la fosforilación de CREB. Así, se establece un feedback positivo entre ambas proteínas que contribuye a la regulación conjunta de la biogénesis y función mitocondriales, activando la expresión de enzimas mitocondriales antioxidantes y metabólicas⁵⁰⁻⁵².

La SIRT3 modula el metabolismo energético desacetilando y activando directamente numerosas enzimas reguladoras del metabolismo mitocondrial, incluyendo el ciclo de Krebs, la cadena respiratoria y la oxidación de ácidos

grasos^{5,53}, conduciendo a una mayor fosforilación oxidativa y producción de ATP⁵⁴. Otra diana prometedor de la SIRT3 es la glutamato deshidrogenasa (GDH), enzima que participa en el metabolismo de los aminoácidos, y que también se encuentra regulado en las células tumorales y contribuye a su supervivencia y proliferación⁵⁵. Finalmente, la activación de la SIRT3 desestabiliza e inactiva el factor nuclear inducible por hipoxia 1 (HIF-1 α). Este factor activa la expresión de genes relacionados con la glucólisis, promoviendo directamente el efecto Warburg, y genes inductores de la angiogénesis, contribuyendo así a la evolución del tumor^{1,33,34}. Por lo tanto, la pérdida de la SIRT3 se relaciona con un elevado daño oxidativo y producción de ROS, que contribuyen a la reprogramación metabólica que conduce a la carcinogénesis.

Así pues, existe una clara relación de la SIRT3 con la regulación del metabolismo energético, la síntesis de ATP y la detoxificación mitocondrial de ROS, procesos esenciales para el correcto funcionamiento mitocondrial. Las principales dianas de la SIRT3 se esquematizan en la figura 3.

Figura 3: La SIRT3 desacetila diversas enzimas antioxidantes y enzimas propias del metabolismo mitocondrial.



Además de su función como reguladora del metabolismo, la SIRT3 se ha relacionado con una función oncogénica en algunos tipos de cáncer, ya que puede mantener la producción de ROS a unos niveles compatibles para la viabilidad y proliferación celular^{17,31,56}. Asimismo, es capaz de regular la homeostasis mitocondrial y mantener la integridad de la membrana mitocondrial, incrementando la resistencia celular al estrés oxidativo^{21,57,58}. En concreto, en células de cáncer cervical se ha observado la interacción de SIRT3 con la proteína Ku70, encargada de la reparación del ADN, evitando la entrada en apoptosis de las células bajo condiciones de estrés⁵⁹. Por otra parte, La proteína p53 ha sido descrita recientemente como diana de SIRT3. En el cáncer de vejiga se ha relacionado la desacetilación de p53 con una mayor proliferación celular, rescatando a las células cancerosas del arresto celular promovido por p53⁶⁰. Así pues, estos resultados sugieren que la SIRT3 puede tener un papel importante en el desarrollo y la progresión de algunos tipos de cáncer, funcionando como un promotor tumoral^{24,28,29,47}.

En cambio, otros estudios sugieren el papel contrario para la SIRT3, y la describen como supresora tumoral. Se ha descrito en diversos tipos de cáncer que la SIRT3 induce la parada del ciclo celular y activa la apoptosis, regulando proteínas como Bcl-2, p53 o HIF-1 α ^{33,60-63}. Por esta función como supresor tumoral, se ha demostrado

que ratones deficientes en SIRT3 desarrollan tumores más pronto que los ratones controles, y en modelos de xenógrafos los tumores sin SIRT3 crecen más rápido^{17,33}.

La SIRT3 como posible diana contra el cáncer

Como se ha comentado previamente, la SIRT3 puede inhibir la muerte celular en respuesta al estrés oxidativo, mientras que en otros estudios se le atribuye una función proapoptótica. Así pues, la SIRT3 tiene un papel dual en el cáncer, pudiendo funcionar como supresor tumoral o como promotor tumoral, dependiendo del contexto celular. Esto posiciona a la SIRT3 como una posible diana para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer. Por ejemplo, se ha observado que los tumores de mama resistente al tamoxifeno, terapia comúnmente usada para el cáncer de mama por bloquear el receptor de estrógenos, muestran una sobreexpresión importante de SIRT3²⁸. Estudios recientes muestran cómo el silenciamiento de la SIRT3 puede contribuir a reducir la proliferación celular y aumentar la eficacia de la quimioterapia en distintos tipos de cáncer^{4,42,56}. Por lo tanto, la modulación de la actividad de la SIRT3 en algunos tumores podría ser una diana terapéutica, en especial para combatir la resistencia adquirida a las terapias antitumorales.

Bibliografía

- Haigis MC, Deng CX, Finley WS, Kim HS, Gius D. SIRT3 is a mitochondrial tumor suppressor: a scientific tale that connects aberrant cellular ROS, the Warburg effect, and carcinogenesis. *Cancer Res.* 2012;72;:2468-72.
- Sack MN, Finkel T. Mitochondrial metabolism, sirtuins, and aging. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012; 4, a013102.
- Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem. J.* 2007;404:1-13.
- Alhazzazi TY, Kamarajan P, Verdin E, Kapila YL. SIRT3 and cancer: tumor promoter or suppressor? *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1816:80-8.
- Verdin E, Hirschey MD, Finley LWS, Haigis MC. Sirtuin regulation of mitochondria: Energy production, apoptosis, and signaling. *Trends Biochem. Sci.* 2010; 35: 669-75.
- Scher MB, Vaquero A, Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev.* 2007; 21: 920-8.
- Schwer B, North BJ, Frye RA, Ott M, Verdin E. The human silent information regulator (Sir)2 homologue hSIRT3 is a mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide-dependent deacetylase. *J. Cell Biol.* 2002; 158: 647-57.
- Cooper H, Huang JY, Verdin E, Spelbrink JN. A new splice variant of the mouse SIRT3 gene encodes the mitochondrial precursor protein. *PLoS One.* 2009; 4: e4986.
- Iwahara T, Bonasio R, Narendra V, Reinberg D. SIRT3 Functions in the Nucleus in the Control of Stress-Related Gene Expression. *Mol. Cell. Biol.* 2012; 32: 5022-34.
- Choudhary C, Kumar C, Gnäd F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science.* 2009; 325: 834-40.
- Kim SC, Sprung R, Chen Y, Xu Y, Ball H, Pei J, et al. Substrate and functional diversity of lysine acetylation revealed by a proteomics survey. *Mol. Cell.* 2006; 23: 607-18.
- Laurent A, Nicco C, Chéreau C, Goulvestre C, Alexandre J, Alves A, et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2005; 65: 948-56.
- Kongara S, Karantz V. The interplay between autophagy and ROS in tumorigenesis. *Front. Oncol.* 2012; 2:171.
- Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J. Carcinog.* 2006; 5:14.

15. Sainz RM, Lombo F, Mayo JC. Radical decisions in cancer: redox control of cell growth and death. *Cancers (Basel)*. 2012; 4:442-74.
16. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist. Updat.* 2004; 7: 97-110.
17. Kim HS, Patel K, Muldoon-Jacobs K, Bisht KS, Aykin-Burns N, Pennington JD, et al. SIRT3 Is a Mitochondria-Localized Tumor Suppressor Required for Maintenance of Mitochondrial Integrity and Metabolism during Stress. *Cancer Cell*. 2010; 17: 41-52.
18. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 266: 37-56.
19. Hallows WC, Albaugh BN, Denu JM. Where in the cell is SIRT3?-functional localization of an NAD⁺-dependent protein deacetylase. *Biochem. J.* 2008; 411: e11-3.
20. Buler M, Aatsinki SM, Izzì V, Hakkola J. Metformin reduces hepatic expression of SIRT3, the mitochondrial deacetylase controlling energy metabolism. *PLoS One*. 2012; 7: e49863 (2012).
21. Wang Q, Li L, Li CY, Pei Z, Zhou M, Li N. SIRT3 protects cells from hypoxia via PGC-1 α - and MnSOD-dependent pathways. *Neuroscienc*. 2015; 286: 109-21.
22. Weir HJM, Lane JD, Balthasar N. SIRT3: A Central Regulator of Mitochondrial Adaptation in Health and Disease. *Genes Cancer*. 2013; 4: 118-24.
23. Zou X, Santa-Maria CA, O'Brien J, Gius D, Zhu Y. Manganese Superoxide Dismutase Acetylation and Dysregulation, Due to Loss of SIRT3 Activity, Promote a Luminal B-Like Breast Carcinogenic-Permissive Phenotype. *Antioxid. Redox Signal.* 2016; 25: 326-36.
24. Desouki MM, Doubinskaia I, Gius D, Abdulkadir SA. Decreased mitochondrial SIRT3 expression is a potential molecular biomarker associated with poor outcome in breast cancer. *Hum. Pathol.* 2014; 45: 1071-7.
25. Ashraf N, Zino S, Macintyre A, Kingsmore D, Payne AP, George WD, et al. Altered sirtuin expression is associated with node-positive breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2006; 95:1056-61.
26. He S, He C, Yuan H, Xiong S, Xiao Z, Chen L. The SIRT 3 expression profile is associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer patients. *Cell. Physiol. Biochem.* 2014; 34: 2061-9.
27. Chen Y, Fu LL, Wen X, Wang XY, Liu J, Cheng Y, et al. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1047.
28. Zhang L, Ren X, Cheng Y, Huber-Keener K, Liu X, Zhang Y, et al. Identification of Sirtuin 3, a mitochondrial protein deacetylase, as a new contributor to tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 86: 726-33.
29. Liu C, Huang Z, Jiang H, Shi F. The Sirtuin 3 Expression Profile Is Associated with Pathological and Clinical Outcomes in Colon Cancer Patients. *Biomed Res. Int.* 2014;87126.
30. Hirschey MD, Shimazu T, Huang JY, Schwer B, Verdin E. SIRT3 Regulates Mitochondrial Protein Acetylation and Intermediary Metabolism. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011; 76:267-77.
31. Park SH, Ozden O, Jiang H, Cha Yi, Pennington JD, Aykin-Burns N, et al. Sirt3, mitochondrial ROS, ageing, and carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12:6226-39.
32. Alhazzazi TY, Kamarajan P, Verdin E, Kapila YL. Sirtuin-3 (SIRT3) and the Hallmarks of Cancer. *Genes Cancer*. 2013; 4: 164-71.
33. Finley LW, Carracedo A, Lee J, Souza A, Egia A, Zhang J, et al. SIRT3 Opposes Reprogramming of Cancer Cell Metabolism through HIF1 α Destabilization. *Cancer Cell*. 2011; 19: 416-28.
34. Bell, EL, Emerling BM, Ricoult SJH, Guarente L. Sirt3 suppresses hypoxia inducible factor 1 α and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. *Oncogene*. 2011; 30: 2986-96.
35. Schlicker C, Gertz M, Papatheodorou P, Kachholz B, Becker CF, Steegborn C. Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins Sirt3 and Sirt5. *J. Mol. Biol.* 2008; 382: 790-801.
36. Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol. Cell.* 2010; 40: 893-904.
37. Bause AS, Haigis MC. SIRT3 regulation of mitochondrial oxidative stress. *Exp. Gerontol.* 2013; 48: 634-9.
38. Zhu Y, Yan Y, Principe DR, Zou X, Vassilopoulos A, Gius D SIRT3 and SIRT4 are mitochondrial tumor suppressor proteins that connect mitochondrial metabolism and carcinogenesis. *Cancer*. 2014; 2:15.
39. Ozden O, Park SH, Kim HS, Jiang H, Coleman MC, Spitz DR, et al. Acetylation of MnSOD directs enzymatic activity responding to cellular nutrient status or oxidative stress. *Aging (Albany, NY)*. 2011;3: 102-7.
40. Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, et al. Sirt3 Mediates Reduction of Oxidative Damage and Prevention of Age-Related Hearing Loss under Caloric Restriction. *Cell*. 2010; 143: 802-12.
41. Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, Rajamohan SB, Isbatan A, Gupta MP. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 2758-71.
42. Torrens-Mas M, Pons DG, Sastre-Serra J, Oliver J, Roca P. SIRT3 Silencing Sensitizes Breast Cancer Cells to Cytotoxic Treatments through an Increment in ROS Production. *J. Cell. Biochem.* 2016; 10: 1-10.
43. Tseng AHH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 63:222-34.
44. Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, Ling EA, Dheen ST. Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia. *Neuroscience*. 2015; 311:398-414.
45. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012; 21:297-308.
46. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956; 123:309-14.
47. Cui Y, Qin L, Wu J, Qu X, Hou C, Sun W, et al. SIRT3 Enhances Glycolysis and Proliferation in SIRT3-Expressing Gastric Cancer Cells. *PLoS One*. 2015; 10: e0129834.
48. Ferreira LMR. Cancer metabolism: The Warburg effect today. *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 89: 372-80.
49. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144: 646-74.
50. Kong X, Wang R, Xue Y, Liu X, Zhang H, Chen Y Sirtuin 3, a new target of PGC-1 α , plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis. *PLoS One*. 2010; 5(7):e11707.

51. Giralte A, Hondares E, Villena JA, Ribas F, Díaz-Delfín J, Giralte M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha controls transcription of the Sirt3 gene, an essential component of the thermogenic brown adipocyte phenotype. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 16958-66.
52. Shi T, Wang F, Stieren E, Tong Q. SIRT3, a Mitochondrial Sirtuin Deacetylase, Regulates Mitochondrial Function and Thermogenesis in Brown Adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 13560-7.
53. Huang JY, Hirschey MD, Shimazu T, Ho L, Verdin E. Mitochondrial sirtuins. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics.* 2010; 1804: 1645-51.
54. Ahn BH, Kim HS, Song S, Lee IH, Liu J, Vassilopoulos A, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008; 105: 14447-52.
55. Choi J, Koh E, Lee YS, Lee HW, Kang HG, Yoon YE, et al. Mitochondrial Sirt3 supports cell proliferation by regulating glutamine-dependent oxidation in renal cell carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 474: 547-53.
56. Papa L, Germain D. Sirt3 Regulates the Mitochondrial Unfolded Protein Response. *Mol Cell Biol.* 2014; 34(4): 699-710.
57. Cheng Y, Ren X, Gowda AS, Shan Y, Zhang L, Yuan YS, et al. Interaction of Sirt3 with OGG1 contributes to repair of mitochondrial DNA and protects from apoptotic cell death under oxidative stress. *Cell Death Dis.* 2013; 4: e731.
58. Wei L, Zhou Y, Dai Q, Qiao C, Zhao L, Hui H, et al. Oroxylin A induces dissociation of hexokinase II from the mitochondria and inhibits glycolysis by SIRT3-mediated deacetylation of cyclophilin D in breast carcinoma. *Cell Death Dis.* 2013; 4:e601.
59. Sundaresan NR, Samant SA, Pillai VB, Rajamohan SB, Gupta MP. SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70. *Mol. Cell. Biol.* 2008; 28: 6384-401.
60. Li S, Banck M, Mujtaba S, Zhou MM, Sugrue MM, Walsh MJ. p53-Induced growth arrest is regulated by the Mitochondrial Sirt3 deacetylase. *PLoS One.* 2010; 5:1-12.
61. Allison SJ, Milner J. SIRT3 is pro-apoptotic and participates in distinct basal apoptotic pathways. *Cell Cycle.* 2007; 6: 2669-77.
62. Marfe G, Tafani M, Indelicato M, Sinibaldi-Salimei P, Reali V, Pucci B, et al. Kaempferol induces apoptosis in two different cell lines via Akt inactivation, Bax and SIRT3 activation, and mitochondrial dysfunction. *J. Cell. Biochem.* 2009; 106: 643-50.
63. Liu Y, Liu YL, Cheng W, Yin XM, Jiang B. The expression of SIRT3 in primary hepatocellular carcinoma and the mechanism of its tumor suppressing effects. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21: 978-98.

ESTUDI DE CASOS

Varón de 73 años con masa mediastínica, linfopenia e hipogammaglobulinemia

73 years old male with mediastinal mass, lymphopenia and hypogammaglobulinaemia

Manuel Díaz Cañestro¹, Javier Asensio Rodríguez¹, Adriana Quintero Duarte², Antoni Campins Rosselló¹, Rafael Ramos Asensio², Manuel del Río Vizoso³

1. Servicios de Medicina Interna. 2. Servicios de Anatomía Patológica 3. Unidad de Hospitalización a Domicilio Hospital Universitario Son Espases. Illes Balears, Spain.

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: 22 - II - 2017
Aceptado: 24 - IV - 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.02.53

Resumen

Varón de 73 años con infecciones respiratorias de repetición, pérdida de peso y lesiones cutáneas que presenta masa en mediastino anterior en radiología e hipogammaglobulinemia con linfopenia en analítica. Se realizó biopsia de la masa mediastínica que dio el diagnóstico.

Palabras clave: Timoma, síndrome de Good, linfopenia, inmunodepresión, masa mediastínica, hipogammaglobulinemia

Abstract

73 years old male with story of recurrent pulmonary infections, weight loss and skin lesions presenting anterior mediastinal mass in CT, hypogammaglobulinaemia with lymphopenia in blood tests. The mass biopsy revealed the diagnosis.

Keywords: Thymoma, Good syndrome, lymphopenia, immunodepression, mediastinal mass, hypogammaglobulinaemia

Caso clínico

Varón de 73 años, ex fumador, cazador, con contacto con animales en área rural, que acudió a urgencias por fiebre, tos con expectoración productiva en las últimas dos semanas, congestión facial y dolor retronasal, asociándose progresiva pérdida de peso (12 Kgs), astenia y anorexia.

Como antecedentes destacaba HTA, cólicos renales, cardiopatía isquémica crónica y reciente diagnóstico de liquen plano por lesiones cutáneas y en mucosa oral, por lo que recibía tratamiento con azatioprina (anteriormente esteroides). Se realizó estudio mediante PPD y quantiferon que fueron negativos. En los últimos 6 meses múltiples episodios de bronquitis, tratadas con varias pautas antibióticas con mejoría parcial; rinosinusitis, y episodios de gastroenteritis autolimitadas.

La exploración física mostró a un paciente en buen estado general, eupneico, afebril, con constantes conservadas y saturación aire ambiente de 92%, sin adenopatías

periféricas palpables. No lesiones en mucosa oral. Auscultación cardiorespiratoria normal. Abdomen sin visceromegalias. Exploración neurológica anodina.

Se realizó analítica mostrando linfopenia (840 linfocitos absolutos), niveles disminuidos de proteínas totales (44 g/l); Rx de torax sin alteraciones; estudio microbiológico negativo (hemocultivos, PCR virus en frotis faríngeo, antigenuria pneumococo y legionella y cultivo de esputo); estudio inmunológico (Ig G 37 mg/dl Ig AP < 7 Ig MP < 5. Inmunofijación sérica negativa. Cadenas ligeras kappa <0,29 mg/L. Cadenas ligeras lambda <0.05 mg/L CD4 397 c/uL CD8 484 c/uL cociente 0,68 CD19<1% CD19+ CD20<1% CD22+ CD19<1%). Extensión en sangre periférica normal. Tac tóraco-abdomino-pélvico: masa sólida en mediastino anterior de 46x34 mm.

Se orientó el cuadro como traqueobronquitis aguda en paciente inmunodeprimido y se mantuvo tratamiento con

levofloxacin con mejoría clínica, estando el paciente en su situación basal al tercer día de ingreso. Tras recibir los resultados inmunológicos se retiró azatioprina y se inició gammaglobulina endovenosa, con mala tolerancia inicial que mejoró con velocidades de infusión más lentas. Se realizó prueba diagnóstica

Discusión

Nuestro diagnóstico diferencial se centrará en causas de masa mediastínica anterior e hipogammaglobulinemia.

Las masas mediastínicas requieren un diagnóstico diferencial complejo y suelen tener imágenes radiológicas semejantes; sin embargo la historia clínica, localización anatómica y algunos detalles radiológicos (TAC) nos permiten alcanzar el diagnóstico. El mediastino anterior es la localización más común de presentación en adultos, cuyas causas más comunes son referidas a menudo como "las 4 T": timoma, teratoma, (terrible) linfoma y tiroides^{1,2,3}.

La Hipogammaglobulinemia es una disfunción del sistema inmune en la que se aprecia baja concentración de las inmunoglobulinas séricas. Produce inmunodeficiencia humoral, con mayor susceptibilidad a padecer infecciones y desarrollar procesos linfoproliferativos. Se clasifican en primarias, en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica, o secundarias (fármacos, infecciones, neoplasias y asociadas a pérdida de inmunoglobulinas), siendo éstas las más frecuentes^{4,5}.

Las inmunodeficiencias primarias suelen ser hereditarias, congénitas y de origen genético. Asociadas a enfermedades monogénicas (ligadas al cromosoma X, AR, AD) o anomalías cromosómicas. Poco probable en nuestro paciente dada la edad y la ausencia de historia familiar. Una excepción es la Inmunodeficiencia Variable Común, presente en niños y adultos. La mayoría de los pacientes presentan al menos una de las manifestaciones clínicas características (infecciones recurrentes, autoinmunidad, mayor susceptibilidad a desarrollar trastornos linfoproliferativos), disminución IgG y de IgM o IgA y ausencia de isohemaglutininas (mala respuesta a vacunas). Nuestro paciente cumple al menos una manifestación clínica (infecciones recurrentes) y presenta niveles bajos de inmunoglobulinas, pero debemos excluir en primer lugar las causas definidas de hipogammaglobulinemia (primarias y secundarias).

Como causas secundarias encontramos fármacos, infecciones, neoplasias y pérdida de inmunoglobulinas (síndrome nefrótico, enteropatía pierde proteínas). Podemos descartar estas últimas, ya que el mecanismo etiológico de la disminución de inmunoglobulinas es una ausencia de linfocitos B circulantes y no una pérdida de las mismas.

Entre los fármacos se ha reportado casos asociados a antiinflamatorios (fenclofenac, sulfasalazina, sales de oro, penicilamina, glucocorticoides), anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoína, levetiracetam) y biológicos (rituximab), no así inmunosupresores como la azatioprina.

Entre las infecciosas, descartamos inicialmente infecciones congénitas (CMV, VEB, Rubeola, Toxoplasmosis) por la edad de presentación. El VIH presenta tropismo viral por los linfocitos T CD4+ con la consiguiente inmunodeficiencia celular. También se asocia a inmunodeficiencia humoral, al regular la diferenciación terminal de los linfocitos B, pero no explicaría la ausencia de linfocitos B circulantes⁶.

Entre las neoplásicas se encuentra la leucemia linfocítica crónica, las gammapatías monoclonales malignas, el Linfoma no Hodgkin y la inmunodeficiencia asociada a timoma.

La leucemia linfocítica es un síndrome linfoproliferativo crónico de fenotipo B con expresión leucémica. Se presenta en pacientes de edad avanzada, siendo asintomática en el 80%. Se sospecha ante la aparición de linfocitosis en analítica de sangre rutinaria, con manifestaciones clínicas y analíticas secundarias a la infiltración progresiva de médula ósea (anemia, trombopenia), ganglios linfáticos (adenopatías bilaterales) y otros tejidos linfoides (hepatomegalia, esplenomegalia) y se puede acompañar de alteraciones inmunológicas. Nuestro paciente no presenta ninguna de estas manifestaciones clínicas ni analíticas y la ausencia de linfocitos B en el inmunofenotipo de sangre periférica descarta el diagnóstico⁷.

El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Se caracteriza por la infiltración de células plasmáticas en médula ósea segregando un componente monoclonal, causante del daño orgánico o tisular (anemia, lesiones óseas, insuficiencia renal, hipercalemia, neuropatías periféricas). Se puede asociar a síndromes linfoproliferativos, pudiendo explicar la causa de masa mediastínica, pero la ausencia de componente monoclonal y daño orgánico atribuible a gammapatía hace improbable su diagnóstico.

Los linfomas mediastinales primarios son un subtipo de Linfoma no Hodgkin (LNH). Son más frecuentes en mujeres jóvenes y se presentan como grandes masas (bulky) en mediastino anterior, no encapsuladas y de aspecto invasivo (síndrome de la vena cava superior, infiltración de pared torácica o de las estructuras adyacentes). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas: fiebre, prurito, sudoración nocturna, pérdida de peso (síntomas B) y/o secundarias al desplazamiento, compresión o invasión de estructuras adyacentes. Nuestro paciente comparte la mayoría de síntomas sistémicos y localización anatómica de la masa mediastínica pero no se presenta de forma invasiva. Los LNH tipo B sí se asocian a hipogammaglobulinemia, por lo que no podemos descartarlos.

El timoma es el tumor más frecuente del mediastino anterior. Suele afectar a pacientes entre 50-60 años. El 50% son asintomáticos, un tercio presenta síntomas locales y hasta un 50% se asocian a síndromes de origen inmunológico, siendo el más frecuente la Miastenia Gravis. La TAC es la prueba de elección para el diagnóstico y se describe como masas redondeadas de densidad homogénea (un tercio presentan cambios quísticos, hemorragia o necrosis). El síndrome de Good es un inmunodeficiencia primaria asociada a timoma (0,2%-6%), caracterizada por hipogammaglobulinemia, disminución o ausencia de linfocitos B, grados variables de afectación de la inmunidad celular e inversión del cociente CD4/CD8. Presenta mayor susceptibilidad a infecciones (sinopulmonares) bacterianas, virales y fúngicas y suele asociarse a procesos autoinmunes como liquen plano oral, diarrea crónica, anemia (perniciosa, hemolítica autoinmune, arregenerativa) así como leucopenia^{8, 9, 10}.

Otros causas serían el bocio endotorácico, el teratoma, adenopatías metastásicas (neoplasia pulmonar) o etiologías infecciosas/inflamatorias como mediastinitis fibrosante (tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis) pero no se asocian a hipogammaglobulinemia.

Por los datos epidemiológicos, la radiología, las características de la inmunodeficiencia y la asociación a procesos autoinmunes, el diagnóstico más probable es un timoma asociado a hipogammaglobulinemia (Good Syndrome), sin poder descartar un LNH tipo B y/o asociado a inmunodeficiencia común variable (mayor susceptibilidad a desarrollar trastornos linfoproliferativos).

Estudio anatomopatológico

Se recibieron seis cilindros de biopsia core (**Figura 1**), con tamaños comprendidos entre 0,4 y 1cm. El estudio histológico mostró una proliferación de células de apariencia epitelial de morfología fusiforme y redondeada, sin atipia nuclear (**Figura 2**), sin necrosis y escaso número de mitosis, acompañadas de escaso infiltrado linfocitario de apariencia inmadura, con células sueltas o en mínimos acúmulos. El estudio inmunohistoquímico reveló positividad en las células epiteliales para CK mixta (AE1/AE-), CK19, CK8-18, ambas con una fina trama continua, CD20 parcheado, PAX 8 y p63 (**Figuras 3 y 4**). Ki 67 entre 12-15%. Escasos timoci-

Figura 1

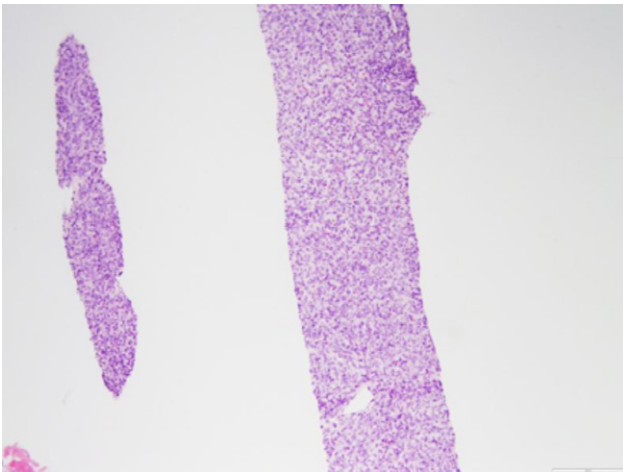


Figura 2

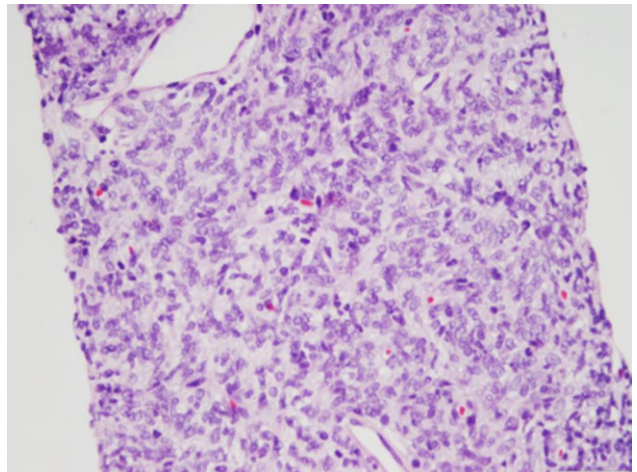


Figura 3

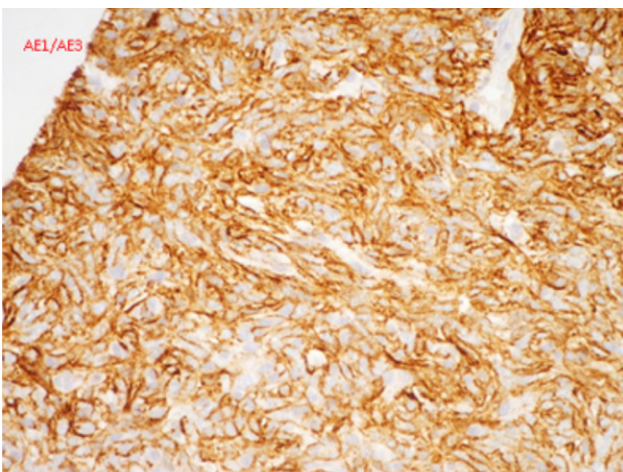
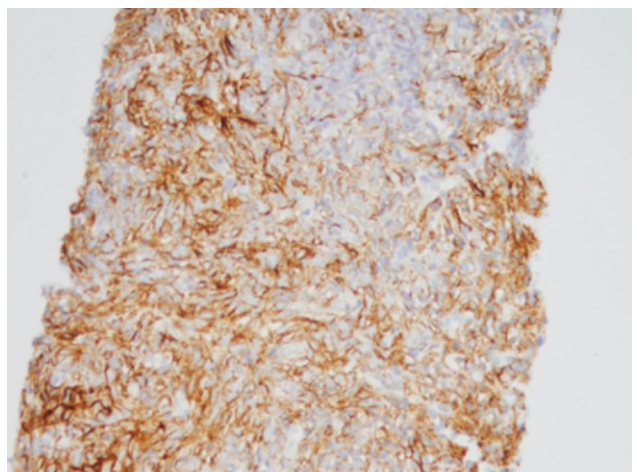
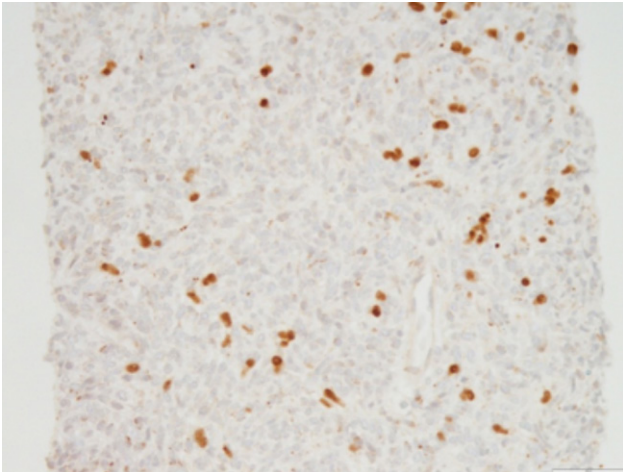


Figura 4



tos positivos para TdT y CD3 (**Figura 5**) y muy raros linfocitos maduros con fenotipo T (CD3 +, TdT-) y B (CD20 y PAX5). Con esta morfología y fenotipo se plan-

Figura 5



tea el diagnóstico en primer lugar de timoma de morfología fusiforme con escaso componente linfocítico, sobre todo los tipos A y AB, con diagnóstico diferencial en biopsias pequeñas con tumores neuroendocrinos tímicos, que se descartaron por morfología y fenotipo, paragangliomas y carcinoma fusiforme tímico y más raramente tumores mesenquimales.

En biopsias pequeñas, como la nuestra no es posible ni deseable clasificar el tipo de timoma, aunque sí se pueden descartar formas agresivas de tumores tímicos como carcinomas^{11,12}. Existen una serie de marcadores IHQ que diferencian las células epiteliales corticales de las medulares, pero no suelen ser de uso de rutina en los diferentes laboratorios de patología¹³.

Los timomas son tumores malignos de bajo grado cuyo comportamiento depende más del estadio en que se encuentren que del tipo histológico, aunque existe una estrecha correlación entre ambos parámetros¹⁴.

Bibliografía

1. Carter BW, Okumura M, Detterbeck FC, Marom EM. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(9):110-8
2. Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(9):102-9
3. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest.* 2005; 128(4): 2893-909.
4. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93(3):190-7.
5. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2016; 4(1): 38-59
6. Luis Enrique SR. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Rev Invest Clin.* 2004; 56(2):143-152
7. Miguel A. SA, Enric CP. Manual práctico de hematología clínica. 4ª ed. Barcelona: Ediciones Escofet-Zamora, S.L; 2015. 592 p.
8. Patricia LM, Rafael NI et al. Inmunodeficiencia primaria asociada a timoma. *Med Clin.* 2006; 127(1):38-9
9. Puebla Maestu, J.L. Martín Lorente et al. Síndrome de Good y diarrea crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(4):245-7
10. Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R et al. Good Syndrome: An Adult-Onset Immunodeficiency Remarkable for Its High Incidence of Invasive Infections and Autoimmune Complications. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(2):13-9.
11. Bakker MA, Roden AC, Marx A et al. Histologic Classification of Thymoma: A Practical Guide for Routine Cases. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: S125-S130
12. Suster S, Moran CA. Thymoma Classification Current Status and Future Trends. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 542-554
13. Marx A, Ströbel P, Badve S. et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 596-611
14. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D. et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: S65-S72



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

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