



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:1-93.

Enero - Abril 2011 / January - April 2011

Comité Editorial
Editorial Board

EDITORIAL /EDITORIAL

3-5.- INFORMATICA NEPHROLOGY

6-8.- NEFROLOGIA INFORMÁTICA

Carlos G. Musso, Jerónimo Aguilera, Daniel Luna

Nephrology and Medical Informatics Divisions. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

ORIGINALS / ORIGINALES

9-13.- HISTOLOGICAL EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF AQUEOUS EXTRACT OF *PHYLLANTHUS AMARUS* ON THE STOMACH AND THE DUODENUM OF WISTER RATS

J.O. Adjene, Abudu IE, Nwose EU

Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, University of Benin. Nigeria. Institute of Clinical Pathology & Medical Research. South West Pathology. Albury, NSW. Australia

Derechos de autor
/ Copyright

14-18.- NIVELES DE INDOLAMINA-2.3-DIOXIGENASA (IDO) EN INDIVIDUOS SANOS ADULTOS.

Pilar Muñiz, Mónica Cavia, Silvia Ruiz-Crespo, Celia Guerrero, Marta Herreros, María Jesús Coma.

Unidad de Investigación del Hospital General Yagüe. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Burgos. Burgos. España

Contacto/Contact:



19-27.- MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT OF OLD PEOPLE OF VERY LOW INCOME IN ARGENTINA

28-36.- VALORACIÓN GERIÁTRICA DE ANCIANOS DE MUY BAJOS RECURSOS SOCIO-ECONÓMICOS EN LA ARGENTINA

José Ricardo Jauregui, Ricardo La Valle, Carlos G. Musso, Roberto Kaplan

Sección de Geriátría del Servicio de Medicina Familiar - Hospital Italiano de Buenos Aires. División de Geriátría - Hospital Italiano de San Justo, Agustín Rocca. Servicio de Medicina Familiar - Hospital Italiano de Buenos Aires - Universidad de Buenos Aires - Argentina y de la Universidad de Salamanca - España.

37-44.- EFECTO DIFERENCIAL DEL ALOXANO A CORTO Y A LARGO PLAZO EN TESTÍCULOS DE DOS LÍNEAS DE RATAS

Silvia Mariela V. Vazquez, Noriyuki Hisano

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Rosario. Argentina

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

45-54.- DAÑO VELLOSO HIPOXICO EXTENSO EN VELLOSIDAD PLACENTARIA INFECTADA POR *PLASMODIUM VIVAX*

Olivar C Castejon S, Ángela J. López G, Joyce Y. Urdaneta, Luís M. Pérez Ybarra, Oliver C. Castejón M.

Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Maracay. Laboratorio de Microscopía Electrónica. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua. Venezuela

55-59.- ÚLCERAS ESCROTALES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO CON ÁCIDO TRANS RETINOICO (ATRA)

M. Victoria Cuevas-Ruiz, Carmen Jiménez-Alfaro, Beatriz Cuevas-Ruiz.

Servicios de Hematología-Hemoterapia y *Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos, España.

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

60-67.- VALOR DEL ESTRONCIO EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS SECUNDARIAS A CAÍDAS EN PERSONAS MUY ANCIANAS PORTADORAS DE OSTEOPOROSIS PRIMARIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA
68-76.- VALUE OF STRONTIUM IN THE PREVENTION OF BONE FRACTURES CAUSED BY FALLS IN VERY OLD PATIENTS WHO SUFFER FROM PRIMARY OSTEOPOROSIS: A SYSTEMATIC REVISION.

Carlos G. Musso, José Ricardo Jáuregui, Agustín Ciapponi
Centro Médico Agustín Rocca. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

77-82.- PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: CURVAS ROC

Diana Armesto.
Unidad de Investigación. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

83-86.- ENCUESTA A ESTUDIANTES DE MEDICINA ACERCA DE LA MEDICINA INTENSIVA.

Héctor R. Díaz Águila, Mercedes I. Sánchez Véliz, Alberto Fragoso Estévez, Lázaro López Hernández
Servicio de Medicina intensiva. Hospital Universitario de Sagua la Grande. Villa Clara. Cuba

87-90.- AN ATTEMPT OF EARLY PREDICTION AND LATER ASSESSMENT OF THE CHOLERA OUTBREAK IN HAITI (OCTOBER 2010).

Jose Luis Hernandez Caceres, Berhanu Dibaba Kumma, Graham Wright
Center for Cybernetics Applications to Medicine. Havana Medical University. Embassy of the Federal Democratic Republic of Ethiopia in Havana. Cuba
Walter Sisulu University, Eastern Cape, South Africa

91-93.- EVENTO ADVERSO VS REACCIÓN ADVERSA. NECESIDAD DE EMPLEAR ALGORITMOS DE CAUSALIDAD PARA SU DEFINICIÓN.

Maykel Pérez Machín, Rayza Méndez Triana.
Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.
Villa Clara. Cuba.



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:3-5

Editorial:

THE INFORMATICS NEPHROLOGY: A NEW DISCIPLINE

Carlos G. Musso¹,
Jerónimo Aguilera², Daniel Luna²

¹Nephrology and
²Medical Informatics Divisions.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Version española

Between the end of the last century and the beginning of the current one, it has been developing a new discipline, the Health and Biomedical Informatics (HBI), which is in charge of capturing, handling and using information in these areas (health and biomedicine) in order to improve the communication processes between the different parties involved with assistance as well as those related with the management and quality of health.

Informatics nephrology has appeared as a product of the combination between conventional nephrology with HBI and its development has been considerable in the assistance as well as in the academic field. Within its main constitutive elements we find:

- **electronic medical chart (EMC): an electronic record which allows for the integration of all patient's information in only one file.**

- **support system for medical decision making: they are programs additional to the EMC which help with the medical tasks to reduce the risk error.**
- **personal health records: an electronic application which people can access, administrate and share their renal and health information in general, with others who are authorized for it and in a safe, private and confidential environment.**
- **recording and monitoring devices: the new hemodialysis machines and cyclers for peritoneal treatment have the possibility of being technologically fitted with devices that allow the continuous monitoring of certain parameters of the patient so as to get a better care of the person during the dialytic session.**
- **tele-nephrology: it is the remote nephrological assistance of the patient using methods such as the phone, e-mail and/or videoconference.**

There is increasing evidence that informatics technology can make nephrological assistance to become of a better quality and cost-effectiveness. Additionally, regarding the academic field, it has been documented that informatics and internet contribute to education and research.

In conclusion, informatics nephrology represents a new sub-specialty which will change nephrology in this century.

REFERENCES

- 1.- Luna D, Gonzalez Bernaldo de Quirós F. Hacia la Transformación de los Sistemas de Información en Salud. Campus. HIBA**
- 2.- Nakamoto H. Telemedicine system for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. PDI. 2007; 27: S21-S26.**
- 3.- Van Hoecke S, Steurbaut K, Taveirne K, De Turck F, Dhoedt B. Design and implementation of a secure and user-friendly broker platform supporting the end-to-end provisioning of e-homecare services. Journal of Telemedicine and Telecare. 2010; 16: 42-47**
- 4.- Musso CG, Bover J, Peña H, Torres Torres G, Coma M. Congreso Internacional de Nefrología por Internet 2009. Dial Traspl. 2011; 32: 3-4.**

CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso

Nephrology Division.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Buenos Aires. Argentina

Mail: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:6-8.

Editorial:

LA NEFROLOGÍA INFORMÁTICA: UNA NUEVA DISCIPLINA

Carlos G. Musso¹,
Jerónimo Aguilera², Daniel Luna²

¹Servicios de Nefrología e ²Informática Médica
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

English Version

Entre fines del siglo pasado y comienzos del presente se ha ido desarrollando una disciplina, la informática biomédica y para la salud (IBS), la cual se ocupa de la captura, manejo y uso de la información precisamente en estas áreas (biomedicina y salud) con el propósito de mejorar tanto los procesos de comunicación entre los distintos actores involucrados con la asistencia, como de aquellos relacionados con la gestión y calidad en salud.

La nefrología informática, ha surgido como producto de la fusión entre la nefrología tradicional y la IBS, siendo su desarrollo considerable tanto en el campo asistencial como académico. Dentro de sus principales elementos constitutivos se encuentran:

- la historia clínica electrónica (HCE): registro electrónico que permite integrar toda la información del paciente en un solo archivo.
- los sistemas de soporte para la toma de decisiones médicas: recursos

que posee la HCE que brindan al médico información de utilidad para reducir el error en su labor asistencial.

- **los registros personales de salud:** es una aplicación electrónica desde la cual los individuos pueden ingresar, administrar y compartir su información renal y de salud en general, con otros que tengan autorización para ello y en un entorno seguro, privado y confidencial.
- **los dispositivos de registro y monitoreo:** las nuevas máquinas de hemodiálisis y cicladoras para tratamiento peritoneal tienen la posibilidad de estar tecnológicamente dotadas de dispositivos que permiten un monitoreo continuo de ciertos parámetros del paciente a fin de lograr un mejor cuidado del mismo durante la sesión dialítica.
- **la tele-nefrología:** es la consulta remota del paciente y su nefrólogo por medios tales como el teléfono, e-mail y/o videoconferencia.

Con respecto al campo asistencial, existe una creciente evidencia de que la tecnología informática puede tornar a la asistencia no sólo en una atención de mejor calidad y costo-efectividad, mientras que en lo que respecta al campo académico, la informática e Internet contribuyen enormemente a la enseñanza (e-aprendizaje) e investigación.

Concluimos que la *nefrología informática* constituye una nueva subespecialidad que seguramente modificará la forma de realizar la asistencia, docencia e investigación nefrológicas en este siglo.

REFERENCES

- 1.- Luna D, Gonzalez Bernaldo de Quirós F. Hacia la Transformación de los Sistemas de Información en Salud. Campus. HIBA
- 2.- Nakamoto H. Telemedicine system for patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. PDI. 2007; 27: S21-S26.
- 3.- Van Hoecke S, Steurbaut K, Taveirne K, De Turck F, Dhoedt B. Design and implementation of a secure and user-friendly broker platform supporting the end-to-end provisioning of e-homecare services. Journal of Telemedicine and Telecare. 2010; 16: 42-47
- 4.- Musso CG, Bover J, Peña H, Torres Torres G, Coma M. Congreso Internacional de Nefrología por Internet 2009. Dial Traspl. 2011; 32: 3-4.

CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso

Nephrology Division.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Buenos Aires. Argentina

Mail: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



HISTOLOGICAL EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF AQUEOUS EXTRACT OF *PHYLLANTHUS AMARUS* ON THE STOMACH AND THE DUODENUM OF WISTAR RATS

J.O. Adjene¹, I.E. Abudu¹, E.U. Nwose²

¹Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences,
University of Benin. Nigeria

²Institute of Clinical Pathology & Medical Research. South West Pathology.
Albury, NSW. Australia

[ezekiel.nwose @ gsahs.health.nsw.gov.au](mailto:ezekiel.nwose@gsahs.health.nsw.gov.au)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:9-13.

[Comment of the reviewer Daniel Al Kassam PhD.](#) Biochemistry. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España.

[Comment of the reviewer Prof. Dr. Alberto Enrique D'Ottavio.](#) Catedrático de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina

ABSTRACT

Background: *Phyllanthus amarus* is a herbal agent commonly used for the treatment of several diseases including gastric ones. A systematic study about its toxic effects when chronically and excessively administered is still lacking.

Aim: This study investigates the histological effects of chronic administration of the herb on the stomach and the duodenum of adult Wistar rats of both sexes.

Material and methods: Rats, with average weight of 200g, were divided into three groups of eight animals each: A (*P amarus* at a single dose of 400mg/kg body weight daily for thirty days through an orogastric tube); B (*P. amarus* at a single dose of 800mg/kg body weight daily through the same route and period), and C (controls, receiving equal volume of distilled water in identical conditions to A and B). Rats were fed with grower's mash and received water *ad libitum*. Animals were euthanized by cervical dislocation on the thirty-one day of the experiment and the stomach and the duodenum were immediately dissected out and fixed in 10% formaldehyde- saline for routine histological techniques. **Results:** Rats in the treated groups showed some distortions in the epithelial cells of the stomach and the duodenum and signs of inflammation, when compared with controls.

Conclusion: This report provides evidence that ethnomedicinal practice involving chronic administration of *Phyllanthus amarus* at high doses has potential adverse histological effect in determined digestive organs. It is likely that the herb may be contraindicated in gastro-ulcer patients. This warrants further studies to establish or rule out any untoward side-effect on bowel response and/or digestive dysfunctions.

Keywords: Antioxidant toxicity, digestive tract, ethnomedicinal practice, histological effects, *Phyllanthus amarus*

RESUMEN: EFECTOS HISTOLOGICOS DE LA ADMINISTRACIÓN A LARGO PLAZO DEL EXTRACTO ACUOSO DE *PHYLLANTHUS AMARUS* SOBRE EL ESTÓMAGO Y EL DUODENO DE RATAS WISTAR

Antecedentes: *Phyllanthus amarus* es un agente a base de hierbas de uso común para el tratamiento de varias enfermedades incluyendo los trastornos gástricos. Aun está pendiente un estudio sistemático sobre sus efectos tóxicos cuando se administran en altas dosis por largo periodo de tiempo.

Objetivo: El objeto de este estudio es investigar los efectos de la administración crónica de esta hierba sobre la histología del estómago y duodeno de ratas Wistar adultas de ambos sexos.

Material y métodos: Las ratas, con un peso promedio de 200 g, se dividieron en tres grupos de ocho animales cada uno. El grupo A recibió *P. amarus* en dosis única de 400 mg/kg de peso corporal al día durante treinta días mediante sonda gástrica, el grupo B recibió *P. amarus* en una sola dosis de 800mg/kg de peso corporal al día con el mismo procedimiento y período, y el grupo C fue de ratas control, que recibió el mismo volumen de agua destilada en idénticas condiciones que A y B. Las ratas fueron alimentadas con pienso especial para ratas y agua *ad libitum*. Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical en el día treinta y uno del experimento y el estómago y el duodeno fueron disecados e inmediatamente fijados en formol al 10% en solución salina para técnicas histológicas de rutina. Resultados: En los grupos tratados, las ratas mostraron algunas distorsiones en las células epiteliales del estómago y el duodeno y signos de inflamación, en comparación con los controles.

Conclusión: Este trabajo present evidencias de que la práctica etnomedicinal de administración a largo plazo de *Phyllanthus amarus* en altas dosis tiene potencial efecto adverso histológico en determinados órganos digestivos. Es probable que esta hierba puede estar contraindicada en pacientes con úlcera gastrointestinal. Se requieren estudios adicionales para establecer o descartar efecto secundarios en la respuesta intestinal y / o trastornos digestivos.

Palabras clave: Toxicidad antioxidante. Tracto digestivo. Etnomedicina práctica. Cambios histológicos, *Phyllanthus amarus*

INTRODUCTION

Herbal medicines are widely perceived by the public as being free from side effects. However, herbal therapies have not been effusively researched or standardized to enable clinical application¹. Indeed, some of the herbal agents are unknown in the Western world and concerns regarding side effects in modern evidence-based medicine practice are major². Hence, safety of herbal medicines is still an issue worldwide²⁻⁴.

Phyllanthus amarus (*P. amarus*) is an ethnobotanical plant that is distributed in almost all tropical countries and regions including America, India and Nigeria. It is a common weed, which grows well in moist, shady and sunny places. It is known by several other names such as carry-me-seed, chanca piedra, and quinine weed to mention a few⁵. *P. amarus* is believed to possess antioxidant, antiseptic, and stomachic properties among others, and it is used accordingly in many countries⁶⁻¹⁰. It is particularly used traditionally in the treatment of several bowel diseases including diarrhea, dysentery and ulcers^{5,10-11}.

Plants contain hundreds of constituents and some of them may elicit toxic side effects. Phytochemically, *P. amarus* contains alkaloids, antioxidants (including flavonoids, phenols and polyphenols) and lignans⁵. All of these chemical components have their useful as well as toxic effects. The toxic effects of *P. amarus* has been suggested in literature¹²⁻¹³. However, histological perspectives are yet to be elaborated.

In mammals including humans and rats, the digestive tract is composed of tubular organs that are joined together sequentially from the mouth, esophagus, stomach, small intestine (including duodenum, ileum and jejunum) and large intestine to the anus. Along this continuum of the digestive tract, chemical digestion occurs minimally in the mouth, predominantly in stomach and duodenum, and is almost complete at arriving to the ileum. It is known that digestion of certain foods such as vegetables is often incomplete¹⁴. It is also known that while food is emptied from the mouth and oesophagus as quickly as it is swallowed, emptying of the stomach and small intestine in digestive process is relatively slow and not consciously controlled. Yet, it is varied for different types of food. For instance, proteins are emptied slower than carbohydrates¹⁵. The implication is that any toxic content of food may have very limited time to affect the mouth and oesophagus, the potential risk on the stomach or small intestine is impacted by the relative longer time the food stays in these two regions.

Therefore, the stomach and duodenum are logically the regions of the digestive tract that may be most affected by any toxic component of foods. Since *P. amarus* posses some potentially toxic phytochemicals⁵, it would be worthwhile to explore the effects of chronic administration of the herb on the microanatomy of the digestive tract by examining the stomach and duodenum.

MATERIALS AND METHODS

Animals and ethical concerns: This study is part of a project on the histological effects of *P. amarus* research. Twenty-four adult Wistar rats of both sexes, with average weight of 200g, were equally and randomly assigned into three groups (n=8 each): two treatment groups [A] and [B] and one, untreated or control [C]. The School of Basic Medical Sciences, University of Benin granted approval before the work began.

The animal care and use ethics was in compliance to the Animal Holdings protocol overseen by the head of department through the Animal Holding unit. Rats were obtained and maintained in the Animal Holdings of the Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, University of Benin, Benin city, Edo State, Nigeria. The animals were fed with grower's mash obtained from Edo Feeds and Flour Mill Limited, Ewu, Edo State, Nigeria and received water *ad libitum*.

Preparation and administration of *P. amarus*: The *P. amarus* leaves were obtained in Benin City. The leaves were cleaned, oven-dried at 50°C and macerated into dry powder. The powder was extracted with distilled water using Soxhlet apparatus and concentrated by rotary evaporator at 65° C. It was then transferred into a suitable container and freeze dried ready for the experiment. All preparations were performed at the Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Benin, Benin city, Edo State, Nigeria.

Treatment of animals: In the main research protocol, animals in group A received the aqueous extract of *P. amarus* at a single dose of 400mg/kg body weight daily for thirty days through the orogastric tube whilst animals of group B received a single dose of 800mg/kg body weight daily via the same route and the same period. Animals in group C received equal volume of distilled water, for the same period and through the same route of administration. Rats were euthanized by cervical dislocation on the thirty-one day of the experiment and the stomach and the duodenum were immediately dissected out and fixed in 10% formaldehyde- saline for routine histological techniques.

Histological study: Specimens were dehydrated in an ascending grade of alcohol (ethanol), cleared in xylene and embedded in paraffin wax.

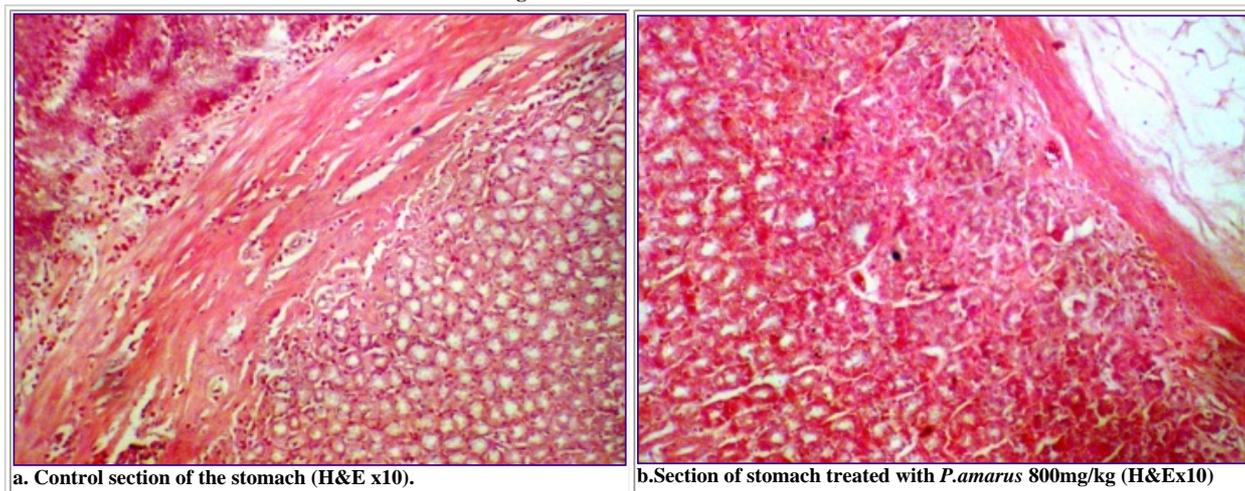
Serial sections of 7 μm thick were obtained using a rotatory microtome. The deparaffinized sections were stained routinely with haematoxyline and eosin (H&E). Photomicrographs were obtained using research photographic microscope in the Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, University of Benin, Benin city, Edo State, Nigeria.

Selection criterion: It has been speculated that toxic effects could be independent of concentration¹⁶. In earlier report on kidneys, we registered no remarkable difference between the treated groups¹⁷. Sections were discretionally selected from groups [B] and [C] only for comparison.

RESULTS

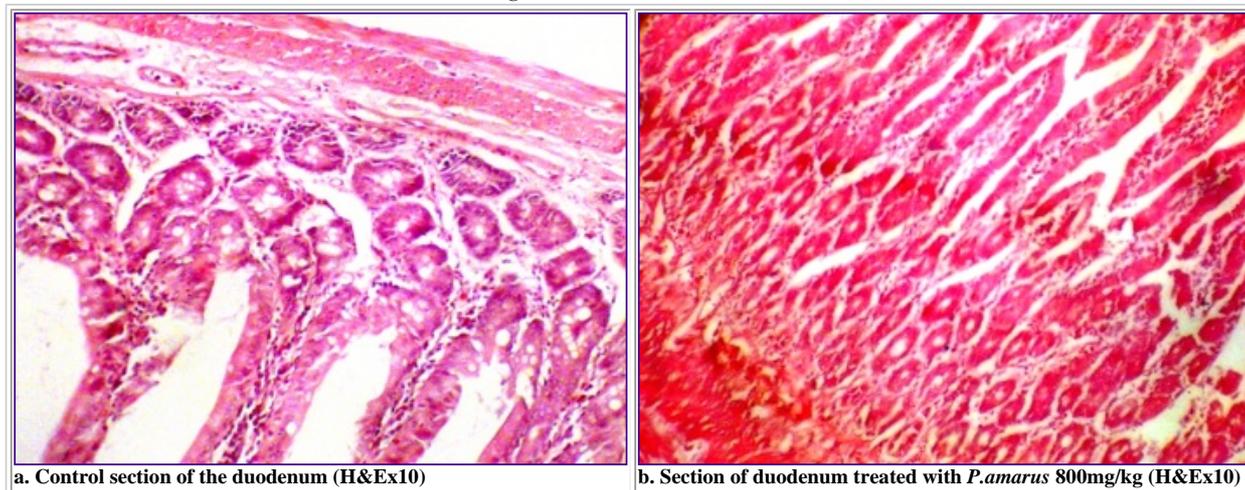
The photomicrograph of the stomach section from the control group showed normal histological features with the mucosa lined with simple columnar epithelial cells, lamina propria with some highly packed glandular secretory cells. The muscularis mucosa of the stomach was well noticed in the control section (Fig.1a). The sections of the stomach treated with *P. amarus* revealed some varying degree of distortion in the epithelial layer. There were obvious sign of proliferation, and atrophic changes in the treated stomach sections (Fig. 1b).

Figure 1: Sections of stomach.



The duodenum section from the control group [C] also evidenced normal histological features. There were indications of the presence of Brunner's gland and other cells lining the duodenum (Fig. 2a). The duodenum treated with *P. amarus* showed signs of erosion and inflammation, which are suggestive of ulcerations. The photomicrograph revealed some distortion and disruption in the epithelial lining, which may be suggestive of atrophic duodenitis (Fig. 2b)

Figure 2: Sections of duodenum



Limitations: The observations from this study have limitations. Gender differences among the rats within groups were not investigated. As explained in selection criteria, difference between groups A and B were not considered in this particular evaluation. Only the group B animals have been compared with control group C in this study.

DISCUSSION

Since administration of *P. amarus* was the only differential treatment between treated and untreated groups, we guess that the registered toxic effects (Figures 1 and 2) may be attributed to the phytochemical content of *P. amarus*.

These results not only were congruent with a former report related with the toxic effects of red pepper administration on the cytoarchitecture of the stomach¹⁸, and with others found in the available literature¹²⁻¹³. In contrast, our findings differ from those of Lawson-Evi et al,¹⁹ who reported no toxic effect or anatomical changes in digestive organs with *P. amarus*. However, it must be outlined that

these authors employed low doses of the plant.

Considering the known health benefits of the herbal agent^{8-11, 20-22} it may be also guessed that the excessive and prolonged intake of *P. amarus* resulted in the aforesaid toxic effects on the epithelial lining. One of the major components of *P. amarus* is the antioxidant tannin, basically a phenolic compound, whose excessive and/or indiscriminate consumption can be toxic²³. *P. amarus* also contains alkaloids and lots of other antioxidants^{5, 9}, which has been administered in this study to apparently healthy animals. Thus, our observation is consistent with the notion that antioxidants may be associated with toxicities, particularly when arbitrarily consumed²⁴.

Exceeding that antioxidants are essential for alleviation of oxidative stress, indiscriminate intake of alkaloids and antioxidant constituents of *P. amarus* may induce oxidative stress²⁵⁻²⁶. Our results are indicative that arbitrary chronic and/or excessive consumption of *P. amarus* may be harmful for animals.

In clinical practice, patients with peptic ulcer are advised to abstain from pepper. Taking into account the similar toxic effects produced on the cytoarchitecture of the stomach by red pepper administration¹⁸, and the results here reported, a rational basis is provided to hypothesize that ethnomedicinal practice involving the use of *P. amarus* may be contraindicated in peptic ulcer patients, especially if the herbal agent is required to be administered in high dosage. Summing up, it calls for caution and discretion as occurs with other medicines.

CONCLUSION

This study presents histological evidence supporting that chronic and excessive administration of *P. amarus* has potential adverse effect on the microanatomy of the stomach and the duodenum. The hypothetical implication is that the function of digestion and absorption may be adversely affected by *P. amarus*. Last but not the least, we hypothesize the *P. amarus* may be contraindicated in stomach ulcer patients. Further analyses are recommended to verify this hypothesis.

Acknowledgement

This work is part of Josiah Adjene's main research supported by the University of Benin. Some of the laboratory work for this particular report was done by Imuentinyan Abudu as part of his undergraduate study. Dr. Uba Nwose contributed the Translational Biomedical Science concepts. The authors gratefully acknowledge the support from various staff of the department of Anatomy of the University of Benin, Nigeria.

REFERENCES

1. Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G. Adjuvant use of nutritional and herbal medicines with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. *J Psychiatr Res* 2010;44:32-41.
2. Pieroni A, Sheikh QZ, Ali W, Torry B. Traditional medicines used by Pakistani migrants from Mirpur living in Bradford, Northern England. *Complement Ther Med* 2008; 16:81-6.
3. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 2000;33:179-89.
4. Calapai G. European Legislation on Herbal Medicines: A Look into the Future. *Drug Safety* 2008;31:428-31.
5. Fernand VE. Initial characterization of crude extracts from *Phyllanthus amarus* schum. and thonn. and *Quassia amara* L. using normal phase thin layer chromatography: Louisiana State University; 1998.
6. Calixto JB, Santos AR, Cechinel-Filho V, Yunes RA. A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Med Res Rev* 1978;18:225-58.
7. Faremi TY, Suru SM, Fafunso MA, Obioha UE. Hepatoprotective potentials of *Phyllanthus amarus* against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2658-64.
8. Harikumar KB, Kuttan G, Kuttan R. Inhibition of Viral Carcinogenesis by *Phyllanthus amarus*. *Integr Cancer Ther* 2009;8:254-60.
9. Naaz F, Javed S, Abdin MZ. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn. on aflatoxin B1-induced liver damage in mice. *J Ethnopharmacol* 2007;113:503-9.
10. Odetola AA, Akojenu SM. Anti-diarrhoeal and gastro-intestinal potentials of the aqueous extract of *Phyllanthus amarus* (Euphorbiaceae). *Afr J Med Med Sci* 2000;29:119-22.
11. Harikumar KB, Kuttan R. An extract of *Phyllanthus amarus* protects mouse chromosomes and intestine from radiation induced damages. *J Radiat Res (Tokyo)* 2007;48:469-76.
12. Manjrekar AP, Jisha V, Bag PP, et al. Effect of *Phyllanthus niruri* Linn. treatment on liver, kidney and testes in CCl4 induced hepatotoxic rats. *Indian J Exp Biol* 2008;46:514-20.
13. Adedapo AA, Adegbayibi AY, Emikpe BO. Some clinico-pathological changes associated with the aqueous extract of the leaves of *Phyllanthus amarus* in rats. *Phytother Res* 2005;19:971-6.

14. Tovar J, Bjorck IM, Asp N-G. Incomplete digestion of legume starches in rats: a study of precooked flours containing retrograded and physically inaccessible starch fractions. *J Nutr* 1992;122:1500-7.
15. Your digestive system and how it works. 2008. (Accessed 13th August, 2010, at <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/yrdd/>.)
16. Campos AH, Schor N. Phyllanthus niruri inhibits calcium oxalate endocytosis by renal tubular cells: its role in urolithiasis. *Nephron* 1999;81:393-7.
17. Adjene JO, Nwose EU. Histological effects of chronic administration of *Phyllanthus amarus* on the kidney of adult Wistar rat. *North Am J Med Sci* 2010;2:193-5.
18. Kendabie KO, Adjene JO. Histological studies of the effects of red pepper on the stomach of adult wistar rats. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2007;3:13-7. Available online at: <http://biomed.uninet.edu/2007/n3/kendabie.pdf>. Accessed 19th August, 2010
19. Lawson-Evi P, Eklu-Gadegbeku K, Agbonon A, et al. Toxicological assessment on extracts of *Phyllanthus amarus* Schum and Thonn. *Sci Res Essays* 2008;3:410-5.
20. Rao MV, Alice KM. Contraceptive effects of *Phyllanthus amarus* in female mice. *Phytother Res* 2001;15:265-7.
21. Adeneye AA, Amole OO, Adeneye AK. Hypoglycemic and hypocholesterolemic activities of the aqueous leaf and seed extract of *Phyllanthus amarus* in mice. *Fitoterapia* 2006;77:511-4.
22. Foo LY. Amarulone, a novel cyclic hydrolysable tannin from *Phyllanthus amarus*. *Nat Prod Lett* 1993;3:45 - 52.
23. Glick Z, Joslyn MA. Food intake depression and other metabolic effects of tannic acid in the rat. *J Nutr* 1970;100:509-15.
24. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
25. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: An experimental long term treatment model. *J Biosci* 2005;30:245-52.
26. Galati G, O'Brien PJ. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004;37:287-303.

Correspondence:

Dr Uba Nwose.
SWPS 590 Smollett Street.
Albury NSW 2640, Australia.
E-Mail: [ezekiel.nwose @ gsahs.health.nsw.gov.au](mailto:ezekiel.nwose@gsahs.health.nsw.gov.au)

Comment of the reviewer Daniel Al Kassam PhD. Biochemistry. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España.

En el presente trabajo Adjene et al. demuestran que *Phyllanthus amarus* produce daño en ratas. El paso siguiente sería identificar cual de estos componentes (phyllanthine, hypophyllanthine, alcaloides, quercetina, quercetrin, isoquercitrin, astragalín, amarín, geraniín, corilagin, rutina y 3-O-glucopyranoside) pueden ser los culpables del daño histológico.

Son necesarios estudios para identificar el o los agentes causales. Además, sería de utilidad valorar a partir de que dosis de cada compuesto aparece el daño.

Comment of the reviewer Prof. Dr. Alberto Enrique D'Ottavio. Catedrático de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina

Este trabajo descriptivo histológico de los efectos tóxicos de *Phyllanthus amarus*, administrado en altas dosis, sobre estómago y duodeno de ratas Wistar aborda un tema de interés ya que incursiona en la práctica etnomedicinal, de innegable uso en determinados ámbitos.

Sus resultados, si bien no son directamente extrapolables al ser humano y se han obtenido mediante técnicas histológicas corrientes, no resultan descartables pues sirven, por un lado, para advertir indiciariamente sobre los riesgos del uso crónico, indiscriminado y nada sistemático del *P. amarus* (de similares efectos a la pimienta roja en el estómago), y, por otra parte, para alentar profundizaciones investigativas sobre este menester.

Received September 09, 2010. Received reviewed January 12, 2011
Published: April 16, 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores

Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



NIVELES DE INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA EN INDIVIDUOS SANOS ADULTOS.

Pilar Muñiz PhD^{1,2}, Mónica Cavia PhD¹, Silvia Ruiz-Crespo BS¹, Celia Guerrero BS¹, Marta Herreros PhD, María Jesús Coma MD PhD.¹

¹Unidad de Investigación del Hospital General Yagüe. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Burgos.

Burgos. España

[cavia @ hgy.es](mailto:cavia@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:14-18.

Comentario del revisor [Silvia Albillos García PhD](#). Investigadora postdoctoral Instituto de Biotecnología de León (INBIOTEC). León. España

Comentario del revisor [Victoria Valls Bellés PhD](#). Investigadora del Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Valencia. Valencia. España.

RESUMEN:

Objetivo: Estudio de los niveles de Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) plasmáticos en una población de donantes de Burgos y compararlos con los obtenidos por otros autores

Población y métodos: La actividad IDO se expresa en niveles de quinurenina medido mediante la técnica de HPLC-visible. Han participado de modo voluntario 69 donantes de sangre, todos ellos firmaron el consentimiento después de ser informados tanto de forma oral como escrita sobre el estudio que se iba a realizar.

Resultados: Los resultados obtenidos muestran una gran homogeneidad en los resultados obtenidos por los diferentes grupos investigadores.

PALABRAS CLAVE: Kinureína. Indolamina 2,3-dioxigenasa. Donantes. Plasma.

SUMMARY: LEVELS OF INDOLEAMINE-2,3-DIOXYGENASE IN HEALTHY ADULTS.

Objective: The aim of this study was to evaluate Indolamine 2,3-dioxigenase to compare these result to those obtained by others authors.

Methods: IDO activity is expressed as kynurenine measured by HPLC-visible. In this study we included 69 blood donors, and all gave their signed informed consent.

Results: There was a great homogeneity in the results obtained by different research groups.

KEYWORDS: Kynurenine. Indolamine 2,3-dioxigenase. Donors. Plasmatic.

INTRODUCCIÓN

El triptófano es degradado en el hígado mediante la triptofano 2,3-dioxigenasa o en otros órganos por la Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), expresada en varios tipos celulares, como células dendríticas, macrófagos, monocitos y células T del sistema inmune. También se ha observado que la IDO está sobreexpresada en una alta variedad de tumores humanos y algunos estudios lo correlacionan con la progresión de la enfermedad y a una reducción en la supervivencia.

La IDO está regulada por varios estímulos inflamatorios, y tiene un conocido efecto inmunosupresor, induciendo inmunotolerancia, y suprimiendo la actividad de las células T¹. Su función hasta ahora no es enteramente conocida. Se sugiere que la IDO tiene capacidad de regular el sistema inmune a través de dos vías: una, mediante la deprivación de triptofano, que es esencial para la proliferación de linfocitos T y la otra por el efecto citotóxico de los metabolitos del triptófano.

La IDO cataliza la degradación oxidativa del triptófano al romper la unión del doble enlace en posición 2,3 en el anillo indólico dando lugar a N-formil-quinurenina, que es rápidamente metabolizada a quinurenina. En la mayoría de los estudios los niveles de quinurenina en plasma se cuantifican mediante la técnica de HPLC_{UV}, y son indicadores de la actividad IDO.

El incremento de a IDO como respuesta a estímulos inflamatorios ha llevado a describir su implicación en la aterosclerosis, especialmente en etapas tempranas de la misma². También se ha observado que la IDO está sobreexpresada en una alta variedad de tumores humanos y algunos estudios lo correlacionan con la progresión de la enfermedad y a una reducción en la supervivencia³.

Para considerar los rangos a partir de los cuales se puede considerar que está alterado, se hace necesario antes establecer los niveles de quinurenina en plasma de individuos sanos. Con el objetivo de contribuir a establecer dichos valores, hemos realizado un estudio de los niveles de quinurenina en individuos sanos adultos, analizado los valores de un grupo de 69 donantes habituales altruistas de sangre de Burgos. Asimismo, hemos recopilando los valores de los controles publicados en distintos artículos científicos, obtenidos a través de las base de datos Pubmed, Scopus, ISI knowledge⁴⁻¹⁶.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó con muestras de sangre de 69 donantes habituales, voluntarios aparentemente sanos, que aceptaron participar en el estudio y que firmaron el consentimiento después de ser informados de forma oral y escrita el objetivo del estudio a realizar.

A los donantes seleccionados se les extrajo, con ocasión de su donación altruista en la Unidad de Donantes, en el Hospital Divino Valles de Burgos, una sola y única muestra de sangre para la realización del estudio. Dicha muestra se recogió en tubos heparinizados, se centrifugó a 8000 rpm durante 6 minutos para la obtención de plasma que a su vez fue recogido y se mantuvo congelado a -80°C hasta el momento del análisis.

La medida de la actividad enzimática de IDO se realiza midiendo los niveles de quinurenina siguiendo el método desarrollado por Alegre y col.¹⁷. A partir de 200 µL de plasma y 100 µL de MLR se precipitaron las proteínas con 100 µL de ácido tricloroacético. La muestra se incubó a 100°C durante 10 minutos y se centrifugó a 2500g. La concentración de quinurenina se determinó mediante HPLC usando una columna Waters C18 (4.5mm x 15cm). Como fase móvil se utiliza tampón acetato de sodio 15mM, pH 4 y acetonitrilo 2.7%. La absorbancia se mide a 360nm y la concentración de quinurenina se expresa en µM.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro medio, los valores obtenidos en los 69 individuos adultos, aparentemente sanos, correspondientes a la media y desviación estandar de la determinación de quinurerina fue de $1,54 \pm 0,24$ µmol/L.

Tabla 1. Niveles medios de quinurenina plasmática en diferentes estudios poblacionales

Autores	Muestra n	Quinurenina ($\mu\text{mol/L}$)
Wood y col. ⁴	16	2,35 \pm 0,12
Widner y col. ⁵	49	1,92 \pm 0,58
Zangerle y col. ⁶	40	2,02 \pm 0,66
Cozzi y col. ⁷	39	2,8 \pm 0,11
Myint y col. ⁸	189	1,87 \pm 0,43
Hartai y col. ⁹	29	2,01 \pm 0,20
Buczko y col. ¹⁰	19	1,60 \pm 0,50
Hoshi y col. ¹¹	20	1,13 \pm 0,32
Schelfold y col. ¹²	40	2,60 \pm 0,26
Clarke y col. ¹³	26	2,55 \pm 0,12
Zhang y col. ¹⁴	20	1,61 \pm 0,31
Suzuki y col. ¹⁵	45	2,30 \pm 0,56
Logters y col. ¹⁶	10	1,63 \pm 0,09
Muñiz y col. (este trabajo)	69	1,54 \pm 0,24

En la tabla 1 se resumen los niveles de quinurenina plasmática en las muestras de sangre de la población de donantes evaluada en Burgos, y los datos obtenidos en los diferentes artículos de la revisión bibliográfica efectuada, correspondiente a diferentes grupos de sujetos que fueron controles de diversos estudios realizados en poblaciones con patologías diversas. Asimismo, en la figura 1, se observa la representación gráfica de los valores de media y desviación estandar obtenidas por dichos autores.

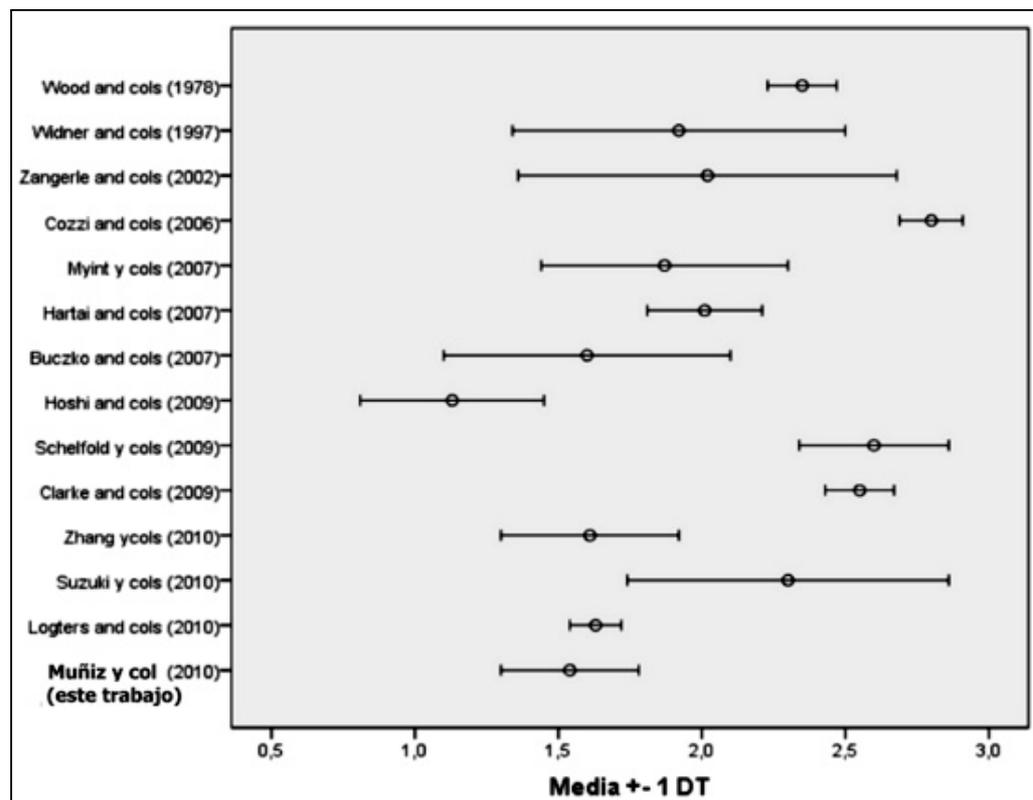


Figura 1. Valores de media y desviación estandar publicados por los diferentes autores referidos

Los resultados muestran los valores medios obtenidos de quinurenina en plasma, donde el valor medio más bajo fue el obtenido por Hoshi y col.¹¹ con un valor de 1,13 y el más alto fue obtenido por Cozzi y col.⁷ que se corresponde a un valor de 2,80 $\mu\text{mol/L}$ de quinurenina.

Así mismo, se observó una gran variabilidad en cuanto al tamaño de la población utilizada en los distintos estudios, con trabajos que utilizaron una población de n=10, y otros con valores de n=189, nuestro estudio se corresponde a una población intermedia de n=69.

Se observa también que la variabilidad de los valores obtenidos por los diferentes autores, es independiente del tamaño de la muestra.

REFERENCIAS

- 1.- López AS, Alegre E, Díaz-Lagares A, García-Girón C, Coma MJ, González A. Effect of 3-hydroxyanthranilic acid in the immunosuppressive molecules IDO and HLA-G in macrophages. *Immunol Lett.* 2008;117:91-95
- 2.- Pertovaara M, Raitala A, Juonala M et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2007; 148:106-111.
- 3.- López AS, García-Girón C, Cavia M, López-Muñoz A, García-González M, Coma MJ, Muñiz P. Inmunotolerancia en tumores gastrointestinales. HLA-G e Indolamina, 2-3, dioxigenasa. *Electron J Biomed* 2007;3:59-65.
- 4.- Wood K, Harwood J, Coppen A. The Effect of Antidepressant Drugs on Plasma Kynurenine in Depressed Patients. *Psychopharmacology* 1978; 59: 263-266.
- 5.- Widner B, Werner ER, Schennach H, Wachter H, Fuchs D. Simultaneous measurement of serum tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clin Chem* 1997;43:2424-2426.
- 6.- Zangerle R, Widner B, Quirchmair G, Neurauder G, Sarletti M, Fuchs D. Effective Antiretroviral Therapy Reduces Degradation of Tryptophan in Patients with HIV-1 Infections *Clin Immunol* 2002; 104: 242-247.
- 7.- Cozzi A, Zignego AL, R, Carpendo R, Biagiotti T, Aldinucci A, Monti M, Giannini C, Rosselli M, Laffi G, Moroni F. Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients *Viral Hepat.* 2006; 13:402-408.
- 8.- Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B, Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection *Affect Disord.* 2007; 98:143-151.
- 9.- Hartai Z, Juhasz A, Rimanoczy A, Janaky T, Donko T, Dux L, Penke B, Toth G, Janka Z, Kalman J. Decreased serum and red blood cell kynurenic acid levels in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* 2007; 50: 308-313.
- 10.- Buczko P, Tankiewicz-Kwedlo A, Buraczewska A, Myśliwiec M, Pawlak D. Accumulation of kynurenine pathway metabolites in saliva and plasma of uremic patients. *Pharmacological Reports.* 2007; 59:199-204.
- 11.- Hoshi M, Ito H, Fujigaki H, Takemura M, Takahashi T, Tomita E, Ohyama M, Tanaka R, Saito K, Seishima M. Indoleamine 2,3-dioxygenase is highly expressed in human adult T-cell leukemia/lymphoma and chemotherapy changes tryptophan catabolism in serum and reduced activity. *Leuk Res.* 2009; 33:39-45
- 12.- Schefold JC, Zeden JP, Pschowski R, Hammoud B, Fotopoulou C, Hasper D, Fusch G, Von Haehling S, Volk HD, Meisel C, Schütt C, Reinke P. Treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with reduced indoleamine 2,3-dioxygenase activity and kynurenine pathway catabolites in patients with severe sepsis and septic shock. *Scand J Infect* 2010; 42 :164-171.
- 13.- Clarke G, Fitzgerald P, Cryan JF, Cassidy EM, Quigley EM, Dinan TG. Tryptophan degradation in irritable bowel syndrome: evidence of indoleamine 2,3-dioxygenase activation in a male cohort. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9:6
- 14.- Zhang X, Show A, He Y, Ding M. Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in plasma samples of children patients with Kawasaki disease by high-performance liquid chromatography with programmed wavelength ultraviolet detection. *J Chromatogr B.* 2009; 877: 1678-1682
- 15.- Suzuki Y, Suda T, Furuhashi K, Suzuki M, Fujie M, Hahimoto D, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Chida K. Increased serum kynurenine/tryptophan ratio correlates with disease progression in lung cancer. *Lung Cancer* 2010;67: 361-365.
- 16.- Lögters TT, Laryea MD, Altrichter J, Sokolowski J, Cinatl J, Reipen J, Linhart W, Windolf J, Scholz M, Wild M. Increased plasma kynurenine values and kynurenine-tryptophan ratios after major trauma are early indicators for the development of sepsis. *Shock.* 2009;32:29-34
- 17.- Alegre E, López AS, González A. Tryptophan metabolites interfere with the Ehrlich reaction used for the measurement of kynurenine. *Analytical Biochemistry* 2005; 339:188-9
- 18.- Pertovaara M, Raitala A, Uusitalo H. Mechanisms dependent on tryptophan catabolism regulate immune responses in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2005;142:155-161

AGRADECIMIENTOS:

Al Servicio de Hematología y Hemoterapia, por su colaboración en el Banco de Sangre y las continuas facilidades que nos han dado.

Trabajo realizado con una ayuda de Caja Burgos, y la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (GRS 389/A/09).

CORRESPONDENCIA:

Mónica Cavia
Unidad de Investigación
Hospital General Yagüe
Burgos. España.
Email: cavia@hgy.es

Comentario del revisor Silvia Albillos García PhD. Investigadora postdoctoral Instituto de Biotecnología de León (INBIOTEC). León. España

La quinurenina es un indicador usado comunmente para determinar la sobreexpresión de la IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa), un enzima afectado en amplia variedad de tumores humanos y enfermedades inflamatorias que tambien presenta efectos inmunosupresores.

Este artículo presenta un conjunto de resultados de cuantificación cromatográfica de valores de quinureína en plasma de un total de 69 donnates altruístas sanos de Burgos. Los valores medios obtenidos fueron de $1,54 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/L}$ los cuales son semejantes a los valores presentados en la bibliografía en poblaciones similares.

Comentario del revisor Victoria Valls Bellés PhD. Investigadora del Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstreticia de la Universidad de Valencia. Valencia. España.

La Indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) cataliza y regula la velocidad de la degradación del triptófano (Trp) por la vía de la quinurenina (Kyn). Entre los muchos posible mediadores inmunológicos de escape tumoral, la IDO ha ganado recientemente una atención considerable.

En este estudio, los autores determinaron los niveles quinurenina en plasma y compararon sus resultados con los obtenidos por otros autores. El valor medio obtenido ($1,54 \pm 0,24$ $\mu\text{mol/L}$) se encuentra entre los valores obtenidos para los grupos de controles de las referencias bibliográficas consultadas.

Recibido, 19 de diciembre de 2010. Recibido revisado, 21 de enero de 2011
Publicado, 26 de febrero de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT OF OLD PEOPLE OF VERY LOW INCOME IN ARGENTINA

José Ricardo Jáuregui^{1,3}, Ricardo La Valle², Carlos G. Musso³,
Roberto Kaplan.^{3,4}

¹Head Geriatric Section ² Community and Family Medicine Department -
Hospital Italiano de Buenos Aires.

³ Geriatric Division - Hospital italiano of San Justo, Agustín Rocca.

⁴Professor in Geriatric Medicine, Buenos Aires University School of
Medicine, Argentina and Salamanca University School of Medicine, Spain.

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:19-27

[Spanish version](#)

[Comment of the reviewer José Luis Hernández Cáceres PhD.](#) Profesor Titular de la Universidad Médica de La Habana. Cuba.

[Comment of the reviewer Dr. Ignacio Martínez Sancho MD.](#) Family Medicine Specialist. Centro de Salud "Gamonal Antigüa".
Burgos, España.

SUMMARY

Objective: To describe the functional state, socio-economic status, and environmental situation of a very poor elderly (older than 65 years old) population in Argentina, and its relationship with their autonomy.

Methods: This was a descriptive and prospective study, the applied instrument was the Spanish Red Cross Scales. The above mentioned evaluation was completed by applying a second instrument for social evaluation described by Marin et al in Chile in 1994. Besides, other general information was collected from the studied population such as: environmental, family, and social conditions. A group of inhabitants of a shanty town was evaluated. Statistical analysis was based on Chi-square test, while Student t test or non parametric one were applied on the data depending on their distribution.

Results: A sample of 219 people, with a mean value age of 69 ± 6 years old, was functionally evaluated using the Spanish Red Cross Scale, being the obtained data classified by age (less or older than 75 years old), education, income, and gender. There was no statistical difference between both age groups in any scale value ($p=NS$, ANOVA-Bonferroni).

Conclusion: No significant difference was found in the functional state, capability for performing daily life activities, cognitive state among the studied people depending on their age, gender, educational level and economic income.

KEY WORDS: Old people. Functional state. Low income. Autonomy

RESUMEN: VALORACIÓN GERIÁTRICA DE ANCIANOS DE MUY BAJOS RECURSOS SOCIO-ECONÓMICOS EN LA

ARGENTINA

Objetivos: Describir el estado funcional, socio-económico y la situación ambiental de una población muy pobre de ancianos (mayores de 65 años) de Argentina, y su relación con su autonomía.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo y prospectivo. El instrumento empleado fue la escala de la Cruz Roja en español. La evaluación arriba mencionada fue completada aplicando un segundo instrumento para evaluación social descripto por Marin y colaboradores en Chile en 1994. Además, se recolectó información general de la población estudiada, como: condiciones ambientales, familiares y sociales. La comparación estadística se realizó mediante prueba de Chi-cuadrado, mientras que el test de Student o un test no paramétrico fue empleado según la distribución de los datos.

Resultado: De una muestra de 219 personas, con una edad media 69 ± 6 años, se obtuvo la evaluación funcional de cada uno de ellos aplicando la escala de la Cruz Roja, clasificando los datos según la edad (mayor o menor de 75 años), educación, ingreso económico y género. No se halló diferencia estadísticamente significativa entre los grupos etareos comparados, en ninguna de las escalas aplicadas ($p=NS$, ANOVA-Bonferroni).

Conclusion: No se halló diferencia estadísticamente significativa entre las personas estudiadas ni en los estados funcionales, habilidad para realizar tareas de la vida diaria, ni estado cognitivo en función de su edad, género, nivel educativo y económico.

PALABRAS CLAVE: Valoración funcional. Geriatria. Escasez de recursos económicos.

INTRODUCTION

Global geriatric assessment (GGA) is the interdisciplinary diagnostic process dedicated to determine medical, psico-social, functional and environmental resources in the elderly, in order to develop a long term global treatment and follow up plan to improve the evolution of the frail one ¹

This instrument has been used by geriatrics in Great Britain since 1946, and finally ratified in 1987 as a tool powerful enough to detect the multiple problems of the elderly patients ². The GGA appears as an answer to the high prevalence of undiagnosed needs of reversible or preventable dysfunctions and dependences which escape from the traditional biomedical clinical assessment. It is multidimensional and dynamic, which quantifies the skills as well as the important alterations of the medical, functional, mental, and social sphere. The GGA allows for the knowledge of autonomy as well as the dependency degree and/or the need of assistance to perform daily activities.

In order to obtain the best evaluation, it is recommended to use standardized and internationally validated instruments.

In Argentina, there is no recorded information which assesses the functional capabilities in low income patients older than 65 years old, but there is published information from neighbouring countries which shows tight relationship among age, poverty, and frailty³.

The conditions which strongly influence in their autonomy are: age, physical condition, mental and functional state, the socioeconomic status, and the environment. The loss of this autonomy secondary to ageing, as well as to the loss of muscle mass (sarcopenia), multiple comorbidities, low income, restricted mobility, hostile environment, among other factors, lead to a situation of dependency and progressive illness difficult to stop ⁴⁻⁶.

In Argentina there are 3030112 people older than 65 years old, 100000 of which are historically poor. Besides, 15 % of them are illiterate, and 75% only receive minimum pension ⁷⁻⁹.

Due to all which was exposed above, and with the objective of documenting a reality unusually reported in Argentina, we decided to evaluate the functional state of very poor elderly people in our country. Additionally, we had the aim of detecting factors associated to a successful ageing in a hostile environment. To this end we decided to apply internationally standardized assessment instruments to be able to evaluate daily life activities, cognitive state, instrumental daily life activities, and socio-economic status. We thought that obtaining the above mentioned information would be useful for planning how to administrate the available resources in a better way on this old and poor population ^{2, 10}.

Objective: To describe the functional state, socio-economic status, and environmental situation of a very poor elderly (older than 65 years old) population in Argentina, and its relationship with their autonomy.

MATERIAL AND METHODS:

All the people who took part in this study were anonymous volunteers.

Inclusion criteria:

Every old person who lived in the poor evaluated areas (historically poor), and accepted to be studied (geriatric test).

Applied instrument:

The applied instrument was a complete survey to determine socio-demographic and environmental aspects, and the Spanish Red Cross Scales which allow to explore the following aspects of the enrolled people: their home, socio-environmental data and functional evaluation.

Spanish Red Cross Scale

0 Completely normal

1 Performs daily life activities. Walks with difficulty.

2 Performs daily life activities with difficulty: Uses a walking cane or similar

3 Performs daily life activities with great difficulty: Walks with difficulty with the help of another person. Occasional incontinence.

4 Needs help to perform almost every activity in daily life. Walks with extreme difficulty with help of two people. Regular incontinence.

6 Immobility (bedridden or sofa). Complete dependency. Needs continuous care from nurses.

This instrument, internationally validated, has sensitivity and specificity values close to 80%, and a correlation quotient (coefficient) of 0.8 or higher¹¹.

Such instrument requires a simple training to apply it, since the scales have a score between zero to five (zero being the worst and five being the best). In order to classify a patient under one of the six degrees of the scale, it is necessary to obtain the information which allows to include a patient in the degree which best reflects their situation. Neither the application of other scales nor its previous validation against other instruments was needed.

The above mentioned evaluation was completed by applying a modified second instrument for social evaluation described by Marin et al in Chile in 1994¹².

Besides, other general information was collected from the studied population such as: environmental, family, and social conditions.

Methodology :

Design: This was an observational and prospective study, based on field epidemiology strategies.

Techniques and procedures for the collection of data: In 2008 the instrument was applied to the inhabitants of a shanty town, located in the Province of Buenos Aires. The interviewers were Residents in General Medicine in Hospital Belgrano and participating physicians were from the Geriatrics Program of the Family and Community Medicine Service of the Hospital Italiano in Buenos Aires. The participating doctors were previously trained in the use of the above mentioned instrument. In 2009 the same instrument was applied to a group of inhabitants of San Justo in La Matanza, Province of Buenos Aires in the external offices of the San Justo branch of the Hospital Italiano Agustín Rocca.

Statistics: Position and dispersion measurements were used in the sample description. To compare the proportions the Chi-square test was used, while Student t test or non parametrics one were applied on the data depending on their normal or non normal distribution. The informatic programmes used for data processing were: Excel XP, Access XP and Fox Pro for Windows and Stata IC10.

RESULTS

Two hundred and twenty seven persons accepted to participate out of the 250 people who were contacted in the chosen communities. Eight polls were ruled out because there were flaws in filling their forms.

A sample of 219 people with a mean value age of 69 ± 6 years, and a median value of 67 years with a range of 65 - 91 years old. The sample was composed by 87 men with a mean value of age 69 ± 5 years, and a range 65-85 years old, and 132 women with a mean value of 70 ± 6 and a range of 65-91 years old (table 1).

Table 1: Socio-environmental Data

Variable	n	%
Female	132	60.27
Couple	116	52.97
Identity Card	212	96.80
Argentine	177	80.82
Telephone	85	38.81
Family composition		
Couple	116	52.97
Son	135	61.64
Grand-son	117	53.42
Relative in law	55	25.11
Renter	2	0.91
Other	4	1.83
Caregivers	190	86.76
Medical Assistance		
None	14	6.39
Hospital	156	71.23
CAPS	46	21.00
Private	9	4.11
Other	30	13.70
Work	66	30.56
Pension	71	32.42
Flu vaccine	32	14.61
Transport		
None	23	10.50
Bicycle	20	9.13
Bus	113	51.60
Taxi	94	42.92
Other	10	4.57
Bedroom		
Floor	2	0.91
Bed	217	99.09
Sleep with		
alone	123	56.16
couple	79	36.07
Son	10	4.57
Grand-son	9	4.11
Other	0	0,00
Number of people		
1	28	12.61
2 a 5	140	63.06
More than 5	54	24.32
Drug / Alternative	111	49.32
Read and Write	168	76.71

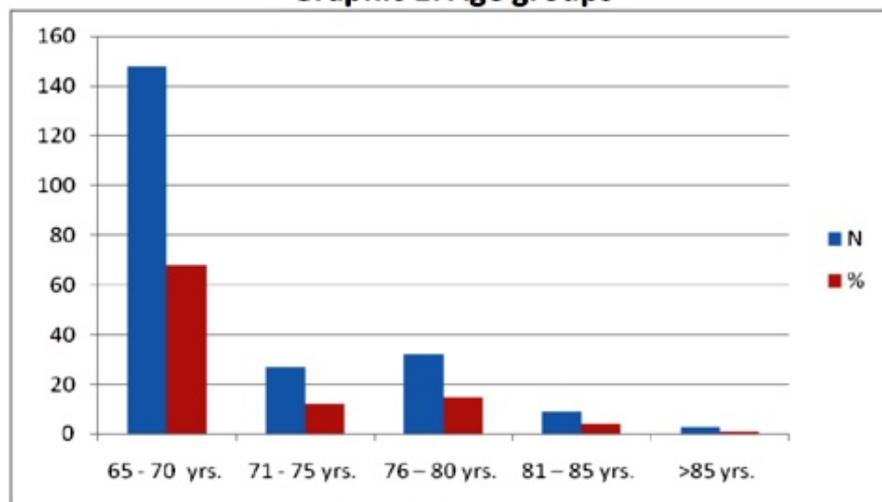
The average monthly individual income was 146.57 pesos, and the average monthly income in the family group of the elderly was 365.20 pesos while the basic needs in Argentina are covered with 700 pesos at that moment, equivalent to 180 American dollars⁹ (table 2).

Table 2: Home basic assessment.

Variable	N	%
Water supply		
Pumps	80	36.53
Well wáter	141	64.38
Bathroom		
Sewer	195	89.04
Hole	22	10.05
Latrine	2	0.91
Number of chambers (mean)	3	1.16
Illumination		
Electric	219	100.00
Other	0	0.00
Heating		
Electric	114	52.05
Kerosene	17	7.76
Gaz	49	22.37
Other	2	0.91
Building		
Bricks	217	99.09
Metal sheet	172	78.54
Wood	17	7.76
Other	31	14.16
Floor		
Earth	0	0.00
Cement	156	71.23
Ceramic	84	38.36
Other	2	0.91
Refrigerator	217	99.09
Kitchen	219	100.00
Television set	212	96.80
Furniture	219	100.00
Security	209	95.43
Gun in home	21	9.59

Regarding the Red Cross social and functional evaluation the following data was obtained which was classified by age (less or older than 75 years old), education, income, and gender (Table 3).

Graphic 1: Age groups



N: number, yrs: years

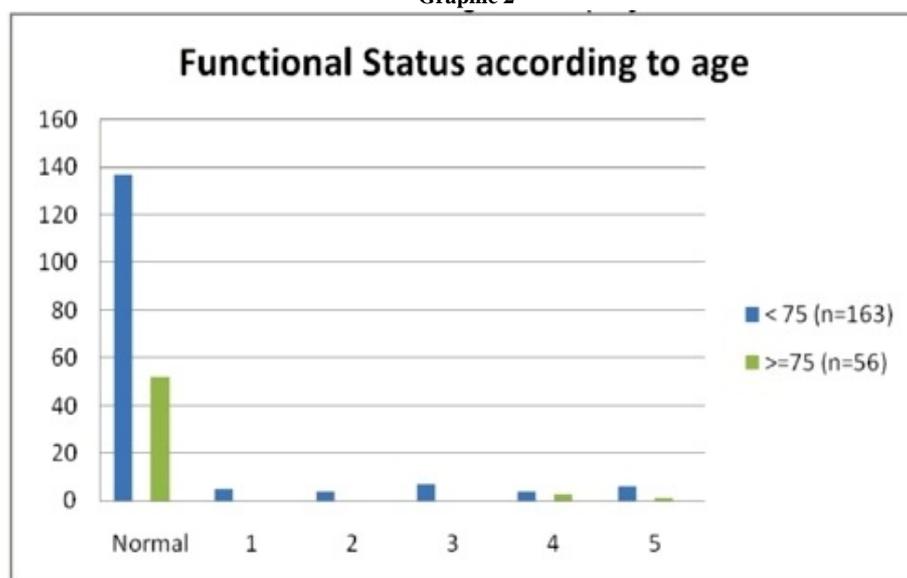
Table 3: Patient distribution according to their age.

Patients	N	%
Less than 75 years	163	74.43
More than 75 years	56	25.57
Between 65 and 70 yrs.	148	67.58
Between 71 and 75 yrs.	27	12.33
Between 76 and 80 yrs.	32	14.61
Between 81 and 85 yrs.	9	4.11
More than 85 yr.	3	1.37

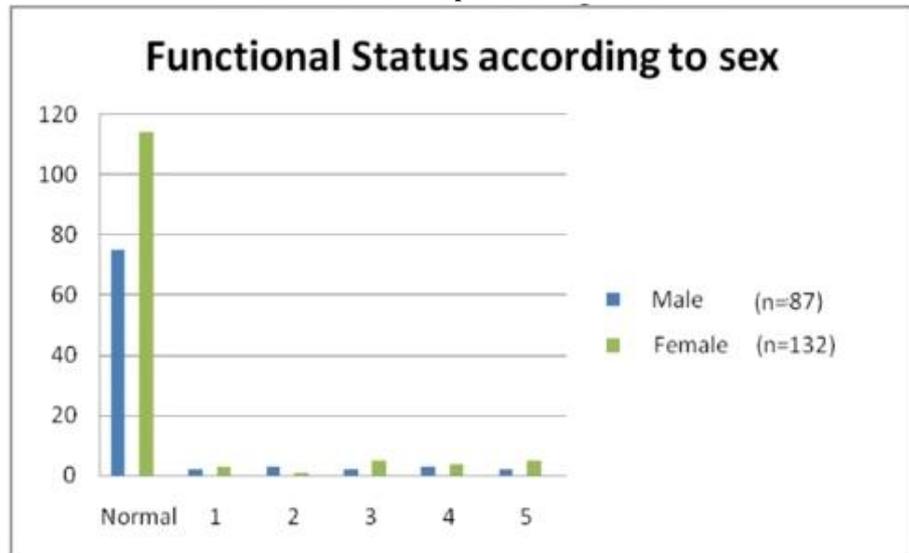
There is no statistical differences between both age groups in any scale value ($p=NS$, ANOVA-Bonferroni). (Graphic 1)

There is no significant difference between the groups (younger-older, male-female, low or high income, educated-illiterate) in those patients with normal functional status ($p = 0.09$). Besides, there is also no significant difference between the groups in those patients with abnormal functional status (scales 3-5) ($p = 0.74$) (Graphic 2-5)

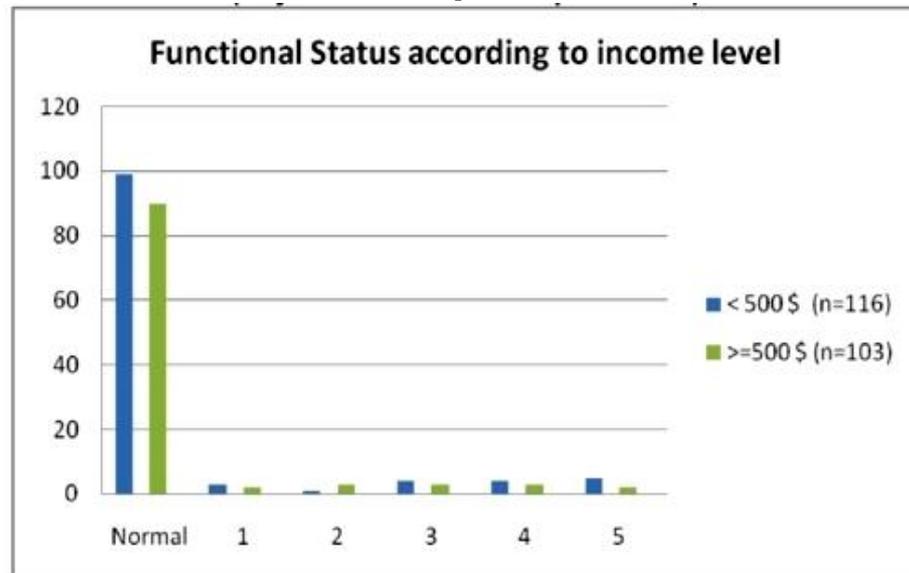
Graphic 2



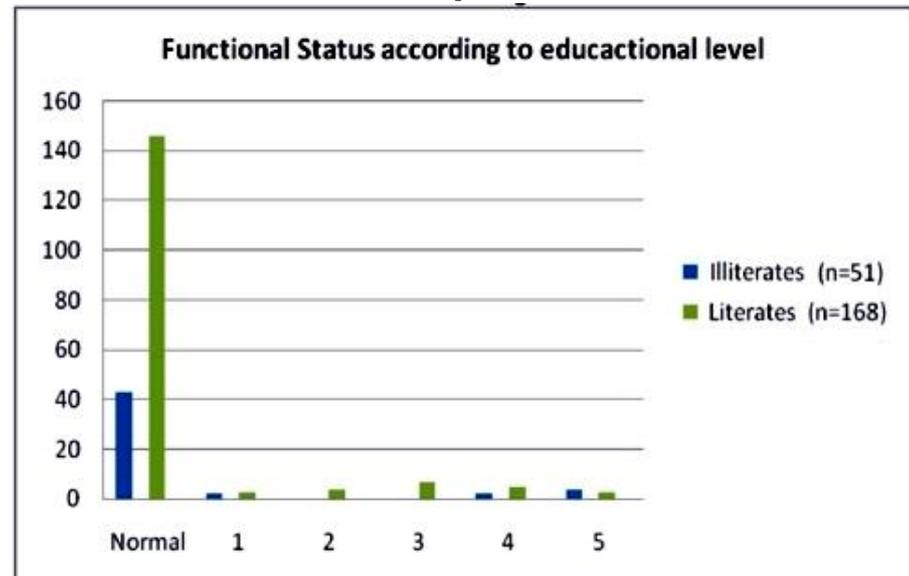
Graphic 3



Graphic 4



Graphic 5



DISCUSSION:

Common sense says that we should not consider all members of specific age as equals, but time is not the only dimension by which we can measure life. Senescence is a process and old age represents a field with blurry boundaries. Then, ageing is different in each person due to the phenomenon called "interindividual variability"¹³. This process is multidimensional (biological, social, and psychological) in its positive aspects (growth and development) as well as in its negative ones (deterioration)¹⁴.

One of the interrogants of Geriatrics is why do some individuals have a healthy ageing and others have a bad one, it means a shorter lifespan, or a more dependent one¹⁵.

Based on these concepts, we decided to evaluate an aged population who were on a very poor socio-economic condition. Our findings were that there was no significant difference in the functional scale between the aged groups, but 8% difference ($p = NS$) was found in that scale between people younger than 65 years old and those older than 75. However, the above mentioned absence of significance could be related to the low number of people studied, or that the frail individuals would die remaining only the strongest (social resiliency). Besides, the absence of people older than 85 years old among this population could be attributed to their lower life expectancy due to their very poor socio-economic level⁷.

This evaluated population was historically poor, so in a "Darwinian" point of view we possibly assess the survivals. It would be interesting to compare how ageing could affect people with a very poor socio-economic situation and those with a good one. Because of that, we are currently performing a new study comparing these people with a very educated and with high incomes group (beginning at 50 years old). Bibliography and clinical experience show us that population with healthy environment, since intra-uterus development to adult age, they get a healthier senescence.

CONCLUSION:

We described the functional assessment, socio-economic level, and environmental situation of 219 persons who were older than 65 years old and of very low income who live in a poor neighbourhood in Buenos Aires suburbs.

No significant difference was found in the functional state, capability for performing daily life activities, cognitive state among the studied people depending on their age, gender, educational level and economic income

Conflict of interest: Authors declare not to have any conflict of interest in this paper, and that they are responsible for its results and their opinions

ACKNOWLEDGEMENTS: To Susana Kulberg MD, and Marina De la Iglesia MD from the Hospital Gral. Belgrano - General Medicine Department San Martin, Buenos Aires, Argentina, for their compromise with assessment of elderly people in extremely hard conditions.

To Kimberly B Fischer, from Cornell University, School of Medicine's student, NY, USA for her help to amend this paper in the time she was in Buenos Aires, performing Geriatric research in our Department.

REFERENCES:

- 1.- Epstein AM, Hall JA, Besdine R, Cumella E Jr, Feldstein M, McNeil BJ, Rowe JW. The emergence of geriatric assessment units. The "new technology of geriatrics". *Ann Intern Med.* 1987;106:299-303.
- 2.- Rubenstein LZ. Exposing the iceberg of unrecognized disability. The benefits of functional assessment of the elderly. *Arch Intern Med.* 1987; 147:419-420.
- 3.- Marín RK, Somlai E, Valenzuela E, Castro A. Valoración geriátrica ambulatoria de 2116 adultos mayores pobres. *Rev Med Chile.* 1998. 126:609-614.
- 4.- Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF. Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2002;288:3137-3146.
- 5.- Parker MG, Thorslund M. Health trends in the elderly population: getting better and getting worse. *Gerontologist.* 2007 Apr;47(2):150-158.
- 6.- Schoeni RF, Freedman VA, Martin LG. Why is late-life disability declining?. *Milbank Q.* 2008;86:47-89.
- 7.- INDEC, B series, selected characteristics. Federal District. INDEC (Inst. Nac. de Estadística y censos): Buenos Aires, 2001.
- 8.- INDEC, General Characteristics. Buenos Aires, 2001.

- 9.- INDEC-CELADE, Projections of population according to gender and age; 1990-2010 Series 2, Demographic Analysis. INDEC: Buenos Aires, 2001.
- 10.- Marín PP, Valenzuela E, Reyes P. Evaluación geriátrica de adultos mayores en un Hospital Universitario. Rev Méd Chile 1996; 122: 1362-1366.
- 11.- González JI, Rodríguez C, Diestro P, Casado MT, Vallejo MI, Calvo MJ. Valoración funcional: comparación de la escala de Cruz Roja con el índice de Katz. Rev Esp Geriat Geront 1991; 26:197-202.
- 12.- Marín PP, Valenzuela E, Saito N, Castro S, Hoyl T. Experiencia piloto en el uso de una ficha de evaluación geriátrica ambulatoria. Rev Méd Chile 1996; 124: 701-706.
- 13.- Gavrilov LA, Gavrilova NS. Early-life programming of aging and longevity: the idea of high initial damage load (the HIDL hypothesis). Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun;1019:496-501.
- 14.- Guimaraes RM. Health capital, life course and ageing. Gerontology, 2007; 53:96-101.
- 15.- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. 2009;374:1196-208

Comment of the reviewer José Luis Hernández Cáceres PhD. Full Professor. Havana Medical University. Cuba.

Support provision to the most vulnerable ones is, beyond any faith or political point of view, essential for a civilized and fair society. In our global era, we know much about many indicators that apparently characterize a society (GDP per person, Human Development index, etc.). However, we know very little about the many aspects that allow knowing the real conditions that determine the health status of different sectors of a given population.

In this connection, it is worth to praise the work completed by colleagues from the Republic of Argentina. We expect that this study can serve as a basis for similar research in other parts of Latin America.

As the authors showed, obtained results are not always meeting the plausible expectation, and precisely this adds value to this study, since only knowing the real situation of such a vulnerable group is it possible to provide a support in accordance with their needs.

Comment of the reviewer Dr. Ignacio Martínez Sancho MD. Family Medicine Specialist. Centro de Salud "Gamonal Antigüa". Burgos, España.

Este interesante estudio nos introduce en la importancia de la valoración geriátrica integral (VGI), herramienta fundamental para conocer el grado de autonomía y de dependencia y por tanto, valorar la necesidad de ayuda que precisan los ancianos para la realización de las actividades diarias.

Es bien conocida la relación entre edad, pobreza y deterioro funcional, por lo que los estudios que analizan las características de una valoración geriátrica son imprescindibles para la planificación de los cuidados sanitarios en esa población.

Este estudio utiliza escalas validadas que permiten la evaluación funcional y mental en una población muy pobre de ancianos, no encontrando diferencias en ambas facetas en función de la edad, género, nivel educativo y económico.

Received: July 14, 2010. Received reviewed March 6, 2011
Published April 16, 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



VALORACIÓN GERIÁTRICA DE ANCIANOS DE MUY BAJOS RECURSOS SOCIO-ECONÓMICOS EN LA ARGENTINA

José Ricardo Jáuregui^{1,3}, Ricardo La Valle², Carlos G. Musso³,
Roberto Kaplan.^{3,4}

¹Sección de Geriatria y ² Servicio de Medicina Familiar - Hospital Italiano de
Buenos Aires.

³ División de Geriatria - Hospital Italiano de San Justo, Agustín Rocca.
Argentina

⁴Profesor de Medicina Geriátrica de la Universidad de Buenos Aires -
Argentina y de la Universidad de Salamanca - España.

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:28-36.

[English version](#)

[Comentario del revisor José Luis Hernández Cáceres PhD.](#) Profesor Titular de la Universidad Médica de La Habana. Cuba.

[Comentario del revisor Dr. Ignacio Martínez Sancho MD.](#) Médico de Familia. Centro de Salud "Gamonal Antigua". Burgos, España.

RESUMEN

Objetivos: Describir el estado funcional, socio-económico y la situación ambiental de una población muy pobre de ancianos (mayores de 65 años) de Argentina, y su relación con su autonomía.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo y prospectivo. El instrumento empleado fue la escala de la Cruz Roja en español. La evaluación arriba mencionada fue completada aplicando un segundo instrumento para evaluación social descrito por Marin y colaboradores en Chile en 1994. Además, se recolectó información general de la población estudiada, como: condiciones ambientales, familiares y sociales. La comparación estadística se realizó mediante prueba de Chi-cuadrado, mientras que el test de Student o un test no paramétrico fue empleado según la distribución de los datos.

Resultado: De una muestra de 219 personas, con una edad media 69 ± 6 años, se obtuvo la evaluación funcional de cada uno de ellos aplicando la escala de la Cruz Roja, clasificando los datos según la edad (mayor o menor de 75 años), educación, ingreso económico y género. No se halló diferencia estadísticamente significativa entre los grupos etareos comparados, en ninguna de las escalas aplicadas ($p=NS$, ANOVA-Bonferroni).

Conclusion: No se halló diferencia estadísticamente significativa entre las personas estudiadas ni en los estados funcionales, habilidad para realizar tareas de la vida diaria, ni estado cognitivo en función de su edad, género, nivel educativo y económico.

PALABRAS CLAVE: Valoración funcional. Geriatria. Escasez de recursos económicos. Autonomía

SUMMARY: MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT OF OLD PEOPLE OF VERY LOW INCOME IN ARGENTINA

Objective: To describe the functional state, socio-economic status, and environmental situation of a very poor elderly (older than 65 years old) population in Argentina, and its relationship with their autonomy.

Methods: This was a descriptive and prospective study, the applied instrument was the Spanish Red Cross Scales. The above mentioned evaluation was completed by applying a second instrument for social evaluation described by Marin et al in Chile in 1994. Besides, other general information was collected from the studied population such as: environmental, family, and social conditions. A group of inhabitants of a shanty town was evaluated. Statistical analysis was based on Chi-square test, while Student t test or non parametric one were applied on the data depending on their distribution.

Results: A sample of 219 people, with a mean value age of 69 ± 6 years old, was functionally evaluated using the Spanish Red Cross Scale, being the obtained data classified by age (less or older than 75 years old), education, income, and gender. There was no statistical difference between both age groups in any scale value ($p=NS$, ANOVA-Bonferroni).

Conclusion: No significant difference was found in the functional state, capability for performing daily life activities, cognitive state among the studied people depending on their age, gender, educational level and economic income.

KEY WORDS: Old people. Functional state. Low income. Autonomy

INTRODUCCIÓN

Según Epstein, se entiende por valoración geriátrica integral (VGI) el "*proceso diagnóstico, usualmente inter-disciplinario destinado a precisar los recursos y problemas médicos, psico-sociales, funcionales y medio ambientales de un anciano con el objeto de desarrollar un plan global de tratamiento y seguimiento a largo plazo para mejorar los desenlaces en los ancianos frágiles*"¹

Es el instrumento de la Geriátrica, utilizado en la Gran Bretaña desde el año 1946, y finalmente reivindicado en 1987 como la herramienta con poder de discriminación suficiente para detectar los múltiples problemas que presenta el paciente anciano². La VGI surge como respuesta a la alta prevalencia de necesidades no diagnosticadas de disfunciones y dependencias reversibles o prevenibles que escapan, a la tradicional valoración clínica biomédica; es multidimensional y dinámica, ocupándose de cuantificar tanto las capacidades como las alteraciones importantes de la esfera médica, funcional, mental y social de la población anciana. Permite conocer el grado de autonomía, así como el grado de dependencia y/o la necesidad de asistencia para realizar actividades en la vida diaria.

Para obtener el mejor uso de los recursos, se recomienda utilizar instrumentos de VGI estandarizados y validados internacionalmente.

En nuestro país no se conocen datos que evalúen la capacidad funcional de los pacientes de más de 65 años de edad que viven bajo la línea de pobreza con sus necesidades básicas insatisfechas, pobres de toda pobreza, pero sí hay datos publicados en países vecinos que nos muestran una relación entre edad, pobreza y deterioro funcional³.

Las condiciones que influyen marcadamente en la capacidad de desenvolverse en el medio para poder ser autoválido y autónomo, son la edad, la condición física, el estado funcional y mental, la situación socio-económica y el medio ambiente. La pérdida de esta autonomía por envejecimiento, así como por la pérdida de masa muscular (sarcopenia), las múltiples comorbilidades, el bajo poder adquisitivo, la movilidad restringida, un medio hostil, entre otros factores, conducen a una situación de dependencia y de enfermedad progresiva, deletérea y acumulativa difícil de contener⁴⁻⁶. En función de lo expuesto y con el objetivo de describir una realidad poco explorada en la Argentina, y con la intención de detectar factores asociados a un estado de envejecimiento exitoso en un medio hostil, se decidió la utilización de instrumentos de valoración estandarizados y validados internacionalmente para realizar una valoración geriátrica de las actividades de la vida diaria, estado cognitivo y capacidades instrumentales, así como el medio socio-económico y del hogar en donde estos mayores extremadamente pobres residen.

Consideramos que el análisis de estos datos será de utilidad para los diferentes agentes de salud, para planificar cuidados más adecuados para esta población.

En la República Argentina hay 3.030.112 personas mayores de 65 años, de las cuales, cien mil son ancianos pobres estructurales. Tenemos un 15% de analfabetismo en este grupo etario y el 75% sólo perciben una jubilación mínima⁷⁻⁹. Son escasas las publicaciones sobre estudios de valoración geriátrica en nuestro país, por lo que estimamos que es importante dar a conocer los resultados obtenidos al efectuarse una VGI inicial como parte de un proyecto destinado a ayudar a ancianos pobres que habitan en una comuna del cinturón poblacional que rodea nuestra capital federal. Al usar de este modo un instrumento de VGI, éste nos

permitirá identificar mejor a la población en riesgo y concentrar nuestros recursos en esta población diana, ya que es una de las formas rápidas de cuantificar el nivel de incapacidad^{2, 10}.

El objetivo de nuestro trabajo es describir el estado funcional, la condición socio-económica y la situación ambiental, de una muestra de personas mayores de 65 años de muy bajos recursos económicos en la República Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS :

Muestra: Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación: La participación en el estudio fue absolutamente voluntaria y anónima. Fueron incluidas en el estudio aquellas personas mayores de 65 años que residieran en las localidades elegidas y que aceptaran la aplicación del instrumento. Fueron eliminados aquellos instrumentos que presentaban defectos o incoherencias en su confección.

Instrumento utilizado:

El instrumento aplicado permite explorar los siguientes aspectos: datos socio-ambientales de los participantes, la evaluación funcional de los mismos y la valoración del hogar.

Se usaron las Escalas de la Cruz Roja Española, que tienen una evaluación funcional y mental, y son una de las formas de VGI validadas internacionalmente con valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 80% y con coeficientes de correlación en torno de 0.80 o superiores¹¹.

Escala de la Cruz Roja

0 Totalmente normal

1 Realiza las actividades de la vida diaria. Deambula con alguna dificultad

2 Alguna dificultad para realizar los actos de la vida diaria. Deambula con ayuda de un bastón o similar.

3 Grave dificultad para realizar los actos de la vida diaria. Deambula con dificultad ayudado por una persona. Incontinente ocasional.

4 Necesita ayuda para casi todas las actividades de la vida diaria. Deambula con extrema dificultad ayudado por dos personas. Incontinente habitual.

5. Inmovilidad en cama o sillón. Dependencia total. Necesita cuidados continuados de enfermería

Este instrumento de VGI es muy fácil de comprender y requiere de una capacitación simple para aplicarla, ya que las tres escalas tienen una puntuación de 0 a 5 (siendo 0 lo peor y 5 lo mejor).

Para la clasificación de un paciente en algunos de los 6 grados de la escala se requiere obtener la información que permite incluir a un paciente en el grado más acorde a su situación, no necesita la aplicación de otras escalas, ni es necesaria una validación previa con otros instrumentos. A dicho instrumento se le agregó una escala de evaluación social cuyo uso fue publicado en Chile por Marín y cols en el año 1994¹².

Además se tomaron datos generales del medio socio-ambiental donde convivían los ancianos, las condiciones de vida existentes al momento de la evaluación y la conformación del grupo familiar en el que estaban.

Metodología:

Diseño: descriptivo, observacional, transversal, y prospectivo.

Técnicas y procedimientos para la recolección de los datos: En el año 2006 se realizó la aplicación del instrumento a los habitantes de una "villa miseria" (término que designa en Argentina un conjunto habitacional de personas de bajos recursos económicos y sin condiciones formales de urbanización), ubicada en el Partido de San Martín, Provincia de Buenos. Los encuestadores fueron integrantes de la Residencia de Medicina General del Hospital Belgrano, y médicos del Programa de Geriatría del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires, quienes fueron previamente entrenados en la utilización del instrumento.

En 2008 el mismo instrumento fue aplicado a un grupo de habitantes de la localidad de San Justo, del Partido de La Matanza, Provincia de Buenos Aires en los consultorios externos del Hospital Italiano Agustín Rocca de San Justo.

Elaboración estadística: Se utilizaron medidas de posición y dispersión para la descripción de la muestra. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de CHI cuadrado y la comparación de promedios usando análisis de varianza o el test t de Student según la normalidad de las variables. A efectos del procesamiento de datos se usaron los programas informáticos: Excel XP, Access XP y Fox Pro for Windows. Paquete estadístico Stata IC 10.

RESULTADOS

Aceptaron participar 227 personas de las 250 contactadas en las comunidades seleccionadas. Fueron eliminadas 8 encuestas por defectos en su confección.

Se analizó una muestra de 219 personas con una media de edad de 69,86 5,83 años, mediana = 67 años, y un rango de 65 a 91

años. La muestra estaba compuesta por 87 hombres con una media de edad de $69,08 \pm 5,07$ años y un rango de 65 a 85 años y 132 mujeres con una media de edad de $70,38 \pm 6,25$ años y un rango de 65 a 91 años (tabla 1).

Tabla 1: Datos socio ambientales

Variable	n	%
Femeninos	132	60.27
Pareja actual	116	52.97
Documentado	212	96.80
Nacionalidad argentina	177	80.82
Teléfono	85	38.81
Composición Familiar		
Pareja	116	52.97
Hijo	135	61.64
Nieto	117	53.42
Político	55	25.11
Inquilino	2	0.91
Otro	4	1.83
Cuidadores	190	86.76
Atención Médica		
Ninguna	14	6.39
Hospital	156	71.23
CAPS	46	21.00
Particular	9	4.11
Otro	30	13.70
Trabaja	66	30.56
Tienen Jubilación o pensión	71	32.42
Vacuna Antigripal	32	14.61
Medio de transporte que utiliza		
Ninguno	23	10.50
Bicicleta	20	9.13
Colectivo	113	51.60
Remise	94	42.92
Otro	10	4.57
Duerme en		
Piso	2	0.91
Cama	217	99.09
Duerme con		
Solo	123	56.16
Pareja	79	36.07
Hijo	10	4.57
Nieto	9	4.11
Otro	0	0,00
Nº de Convivientes		
1	28	12.61
2 a 5	140	63.06
Más de 5	54	24.32
Medicación / Alternativo	111	49.32
Lee y Escribe	168	76.71

El ingreso económico mensual promedio individual fue de \$146.57, y el ingreso económico mensual promedio por grupo familiar de pertenencia del anciano fue de \$365.20, siendo la canasta básica en la Argentina para ese momento de \$700⁹ (tabla 2).

Tabla 2: Evaluación básica del hogar

Variable	N	%
Agua		
Red	80	36.53
Pozo	141	64.38
Baño		
Cloaca	195	89.04
Pozo	22	10.05
Letrina	2	0.91
N° de ambientes (promedio)	3	1.16
Iluminación		
Eléctrica	219	100.00
Otra	0	0.00
Calefacción		
Eléctrica	114	52.05
Kerosene	17	7.76
Gas	49	22.37
Otra	2	0.91
Construcción		
Material	217	99.09
Chapa	172	78.54
Madera	17	7.76
Otra	31	14.16
Piso		
Tierra	0	0.00
Cemento	156	71.23
Cerámica	84	38.36
Otro	2	0.91
Heladera	217	99.09
Cocina	219	100.00
Televisor	212	96.80
Mobiliario	219	100.00
Seguridad	209	95.43
Arma de fuego	21	9.59

En cuanto a la evaluación funcional y social por escala de la Cruz Roja se obtuvieron los siguientes datos, los cuales fueron analizados por menores y mayores de 75 años, y a su vez en escolarizados y no escolarizados, niveles de ingreso y sexo (Tabla 3).

Gráfico 1: Grupos etarios

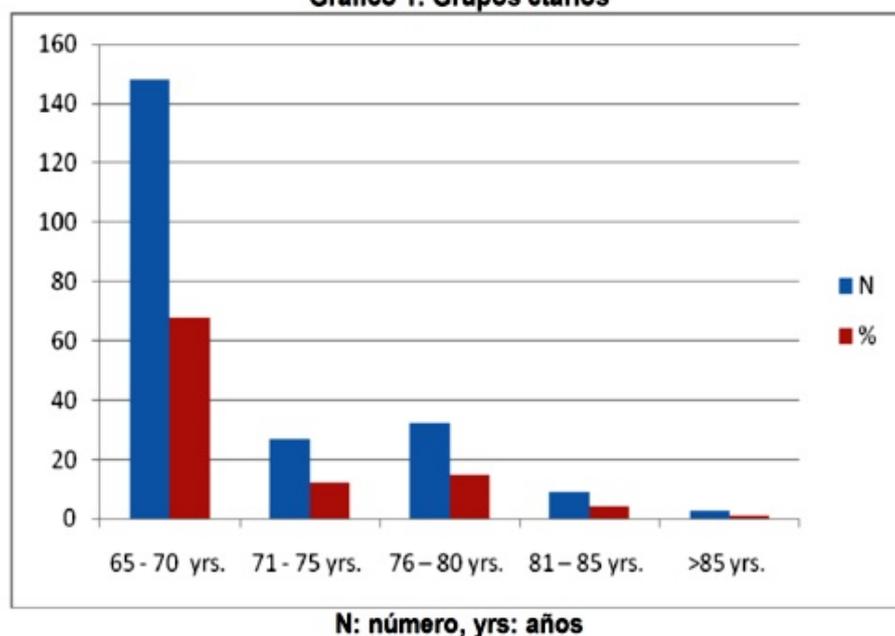
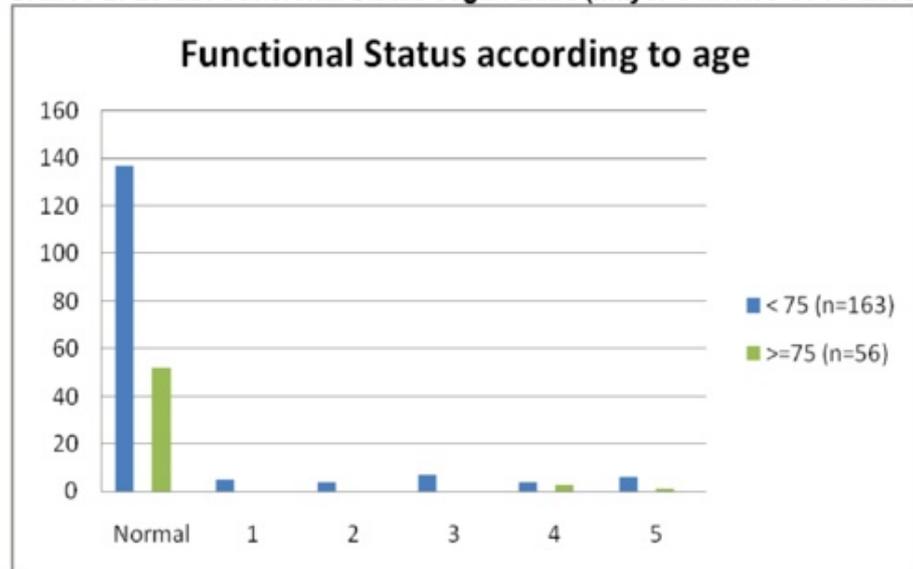


Tabla 3: Distribución de pacientes según edad

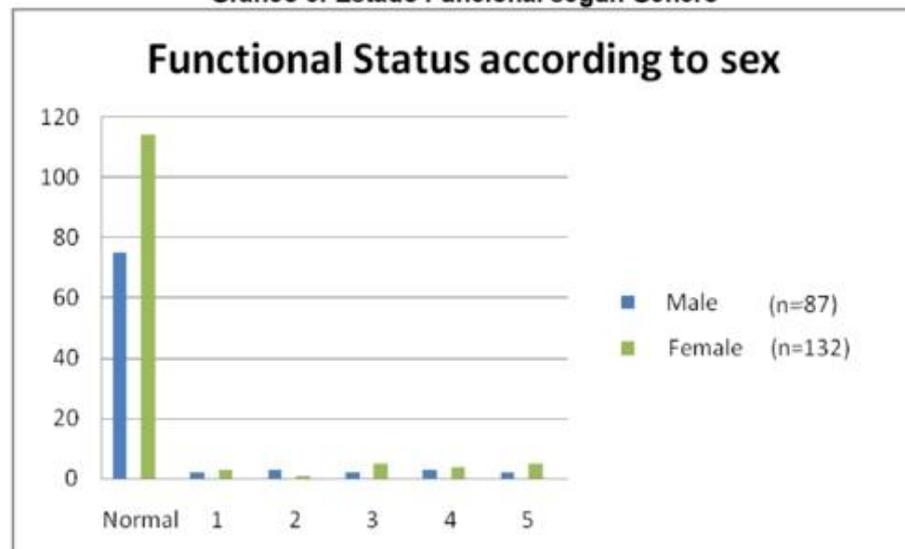
Pacientes	N	%
Menores de 75 años	163	74.43
Mayores de 75 años	56	25.57
Entre 65 y 70 años	148	67.58
Entre 71 y 75 años	27	12.33
Entre 76 y 80 años	32	14.61
Entre 81 y 85 años	9	4.11
Mayores a 85 años	3	1.37

No hay diferencias estadísticas en ninguno de los valores de la escala en los dos grupos de edades ($P = NS$, Test de anova con corrección de Bonferroni). (Gráfico 1)

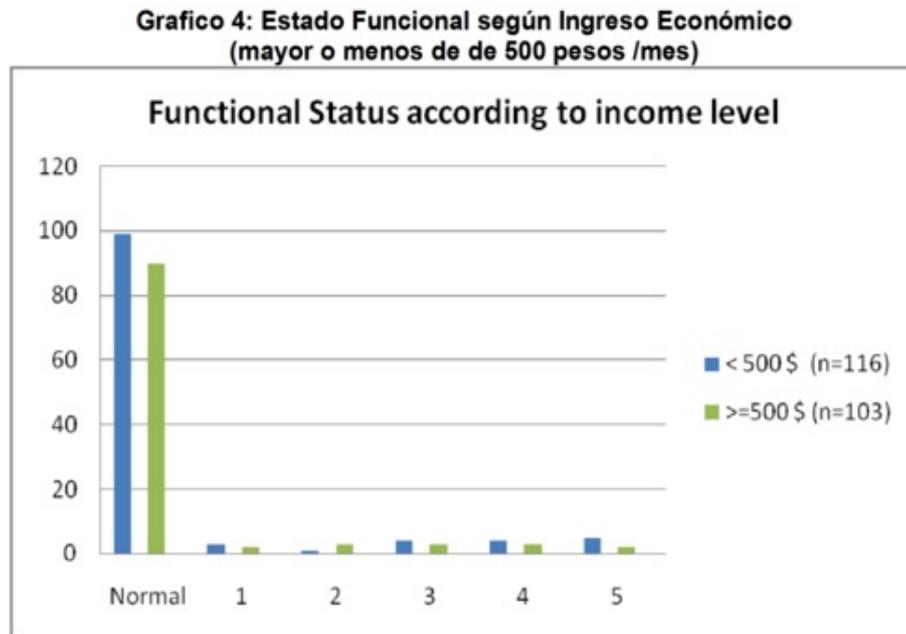
Comparando sólo los pacientes con valoración normal la diferencia no es significativa ($P=0.09$). Agrupando aquellos pacientes con mayor limitación (escalas del 3 al 5), tampoco se observan diferencias ($P = 0.74$) (Gráficos 2-5)

Gráfico 2: Estado Funcional Status según Edad (mayor o menos de 75 años)

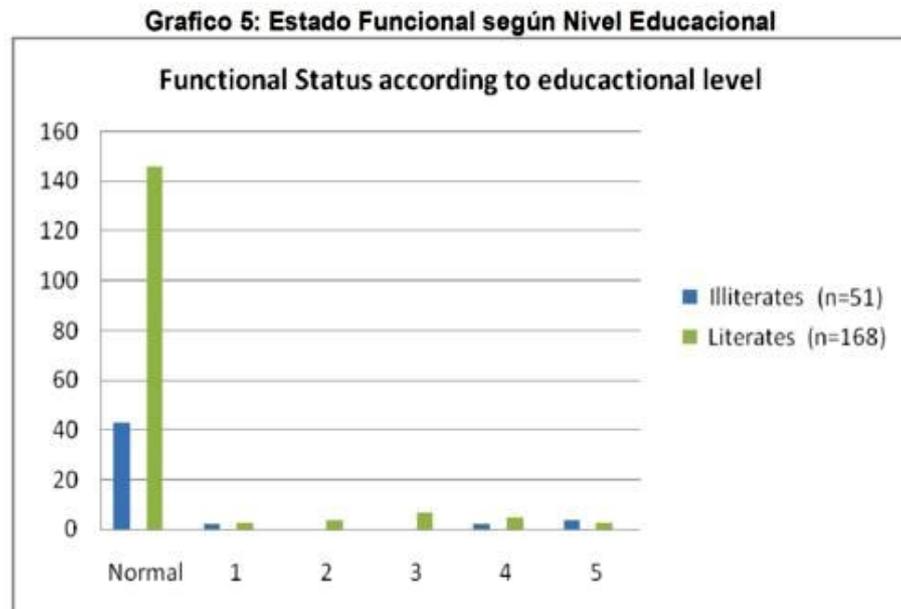
No hay diferencias estadísticas en ninguno de los valores de la escala en los dos grupos ($P = NS$)

Gráfico 3: Estado Funcional según Género

No hay diferencias estadísticas en ninguno de los valores de la escala en los dos grupos (P = NS)



No hay diferencias estadísticas en ninguno de los valores de la escala en los dos grupos (P = NS)



DISCUSIÓN:

El sentido común nos dicen que no debemos considerar a todos los miembros de un determinado período de edad como iguales, pero el tiempo no es la única dimensión de la vida. El envejecimiento es un proceso y la ancianidad un período con límites borrosos. Existen múltiples experiencias a lo largo de la vida y características personales que hacen a cada persona, única en su vejez. Evidentemente comparten procesos comunes de la biología del envejecimiento entre ellos que los va diferenciando a lo largo del paso de los años y va generando experiencias biológicas que los diferencian¹³. Este fenómeno se denomina "variabilidad interindividual". Este desarrollo individual es multidimensional a través de las dimensiones biológicas, sociales y psicológicas del sujeto. El desarrollo es multidimensional desde que involucra las ganancias (crecimiento y desarrollo) y las pérdidas (Deterioros) dentro y a través de diferentes áreas de funcionamiento¹⁴.

En el mismo sentido, algunos individuos tienen una única biografía que refleja el tiempo histórico que ellos vivieron, así como tienen características personales que modelan el proceso de envejecimiento de cada uno. La trayectoria de salud a lo largo de la

vida siempre se superpone a la trayectoria de la vida del individuo. Una cuestión frecuentemente observada en gerontología y geriatría es "por qué" algunos individuos tienen buena salud y envejecen bien, mientras que otros desarrollan mala salud, tienen un curso de vida más corto, y con la edad tienden a fragilizarse o volverse dependientes y discapacitados¹⁵.

Basados en estos conceptos, nos planteamos evaluar una población de ancianos en malas condiciones socioeconómicas con el presupuesto que deberíamos hallar una salud más deteriorada que se sumaría a la mala calidad de vida de los sujetos. Nuestros hallazgos no nos permiten avalar esta teoría, si bien se encontró una diferencia del 8% en los resultados de la escala funcional entre los menores de 65 años y los mayores de 75 años, esto no fue estadísticamente significativo, entendiéndose que esto se podría deber a que la "n" de la muestra fue pequeña para sacar conclusiones válidas, o que es posible que la población enferma o los sujetos que hayan muerto, lo hayan hecho en edades más tempranas debido a la hostilidad del medio.

Probablemente nosotros sólo hallamos a los sobrevivientes que nos sorprendieron con su estado funcional a pesar de no tener educación, y vivir con ingresos escasos bajo la línea de pobreza. Los determinantes sociales de la salud evidentemente impactan en la niñez y la adultez joven, llegando pocos sujetos a avanzada edad. Una especie de resiliencia social que lleva a los más aptos a sobrevivir en las peores condiciones de vida, siendo muchos de ellos sostén de familias de tres o más generaciones. Es cierto que no se hallaron muchos sujetos de más de 85 años en la muestra, lo que probablemente esté ligado a una expectativa de vida al nacer de esta población de alrededor de 70 años para ambos sexos⁷.

Deberíamos plantearnos investigaciones futuras acerca del ciclo vital de las personas y el impacto de los determinantes sociales y de la salud en ellos, comparando personas sanas y socialmente exitosas (económicamente y con acceso a la educación), *versus* estas poblaciones marginales (escasos o nulos ingresos y sin educación) para buscar diferencias en cuanto a la calidad de envejecimiento que ellos vayan a tener, así como detectar causas posibles de ser modificables para mejorar esta condición en edades avanzadas. En otras palabras evaluar su capital de salud y como lo mantienen o pierden en el curso de la vida.

CONCLUSIONES:

Se han descrito el estado funcional, la condición socio-económica y la situación ambiental, de una muestra de 219 personas mayores de 65 años de muy bajos recursos económicos que viven en condiciones socio-económicas de extrema pobreza en dos villas miserias del conurbano de la ciudad de Buenos Aires, en la República Argentina.

No se han podido encontrar diferencias estadísticamente significativas en su estado funcional, capacidad para realizar las actividades de la vida diaria o estado cognitivo en relación a la edad, el sexo, el nivel de educación o el ingreso económico.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses en este trabajo, y ser responsables de los resultados y sus opiniones.

AGRADECIMIENTOS

A Susana Kulberg MD. y Marina De la Iglesia MD. del Hospital Gral. Belgrano - Servicio de Medicina General. San Martín, Buenos Aires, Argentina, por su compromiso con la evaluación de personas ancianas en condiciones extremadamente duras.

A Kimberly B Fischer, Estudiante de Medicina de la Cornell University, School of Medicine, NY, USA, por su ayuda a corregir este trabajo durante su rotación en Buenos Aires investigando en Geriatría en nuestro departamento.

REFERENCIAS:

- 1.- Epstein AM, Hall JA, Besdine R, Cumella E Jr, Feldstein M, McNeil BJ, Rowe JW. The emergence of geriatric assessment units. The "new technology of geriatrics". *Ann Intern Med.* 1987;106:299-303.
- 2.- Rubenstein LZ. Exposing the iceberg of unrecognized disability. The benefits of functional assessment of the elderly. *Arch Intern Med.* 1987; 147:419-420.
- 3.- Marín RK, Somlai E, Valenzuela E, Castro A. Valoración geriátrica ambulatoria de 2116 adultos mayores pobres. *Rev Med Chile.* 1998. 126:609-614.
- 4.- Freedman VA, Martin LG, Schoeni RF. Recent trends in disability and functioning among older adults in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2002;288:3137-3146.
- 5.- Parker MG, Thorslund M. Health trends in the elderly population: getting better and getting worse. *Gerontologist.* 2007 Apr;47(2):150-158.
- 6.- Schoeni RF, Freedman VA, Martin LG. Why is late-life disability declining?. *Milbank Q.* 2008;86:47-89.
- 7.- INDEC, B series, selected characteristics. Federal District. INDEC (Inst. Nac. de Estadística y censos): Buenos Aires, 2001.

8.- INDEC, General Characteristics. Buenos Aires, 2001.

9.- INDEC-CELADE, Projections of population according to gender and age; 1990-2010 Series 2, Demographic Analysis. INDEC: Buenos Aires, 2001.

10.- Marín PP, Valenzuela E, Reyes P. Evaluación geriátrica de adultos mayores en un Hospital Universitario. Rev Méd Chile 1996; 122: 1362-1366.

11.- González JI, Rodríguez C, Diestro P, Casado MT, Vallejo MI, Calvo MJ. Valoración funcional: comparación de la escala de Cruz Roja con el índice de Katz. Rev Esp Geriat Geront 1991; 26:197-202.

12.- Marín PP, Valenzuela E, Saito N, Castro S, Hoyl T. Experiencia piloto en el uso de una ficha de evaluación geriátrica ambulatoria. Rev Méd Chile 1996; 124: 701-706.

13.- Gavrilov LA, Gavrilova NS. Early-life programming of aging and longevity: the idea of high initial damage load (the HIDL hypothesis). Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun;1019:496-501.

14.- Guimaraes RM. Health capital, life course and ageing. Gerontology, 2007; 53:96-101.

15.- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. 2009;374:1196-208

Comentario del revisor José Luis Hernández Cáceres PhD. Profesor Titular de la Universidad Médica de La Habana. Cuba.

La atención a los más vulnerables, más allá de todo credo político o de fe, es un imperativo de toda sociedad civilizada y justa. En nuestra era global, conocemos mucho acerca de muchos índices que aparentemente caracterizan a una sociedad (producto interno bruto, índice de desarrollo humano, etc.). Sin embargo desconocemos acerca de las muchas facetas que permiten conocer las condiciones reales que determinan la salud de diferentes sectores de la población.

En este sentido, es digno de encomio el trabajo realizado por los colegas de la República Argentina. Esperamos que este estudio sirva de base para otros que deben realizarse en otras partes de América Latina.

Como muestran los autores, los resultados obtenidos ilustran que la realidad no siempre se aviene con lo plausiblemente esperado, y esto precisamente otorga mayor valía al presente estudio, pues solamente conociendo la situación real de este grupo tan vulnerable es posible acometer una ayuda acorde a sus necesidades.

Comentario del revisor Dr. Ignacio Martínez Sancho MD. Médico de Familia. Centro de Salud "Gamonal Antigua". Burgos, España.

Este interesante estudio nos introduce en la importancia de la valoración geriátrica integral (VGI), herramienta fundamental para conocer el grado de autonomía y de dependencia y por tanto, valorar la necesidad de ayuda que precisan los ancianos para la realización de las actividades diarias.

Es bien conocida la relación entre edad, pobreza y deterioro funcional, por lo que los estudios que analizan las características de una valoración geriátrica son imprescindibles para la planificación de los cuidados sanitarios en esa población.

Este estudio utiliza escalas validadas que permiten la evaluación funcional y mental en una población muy pobre de ancianos, no encontrando diferencias en ambas facetas en función de la edad, género, nivel educativo y económico.

**Recibido: 14 de julio de 2010. Recibido revisado 6 de marzo de 2011
Publicado 16 de abril de 2011**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



EFECTO DIFERENCIAL DEL ALOXANO A CORTO Y A LARGO PLAZO EN TESTÍCULOS DE DOS LÍNEAS DE RATAS

Silvia Mariela V. Vazquez, Noriyuki Hisano

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Rosario. Argentina

[norihisano @ yahoo.com.ar](mailto:norihisano@yahoo.com.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:37-44.

[Comentario del revisor Prof. Gloria Cónsole PhD.](#) Profesora Titular, Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

[Comentario del revisor Prof. Aldo R. Eynard PhD.](#) Catedrático de Biología Celular, Histología y Embriología. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

RESUMEN:

El aloxano se comporta como una droga tóxica sobre las células beta pancreáticas y, por ende, produce diabetes experimental. Sin embargo, sus potenciales efectos tóxicos a corto y largo plazo sobre otros órganos no han sido ampliamente indagados aún. En consecuencia, este trabajo estudia su acción diferencial en uno y otro caso sobre un órgano de alta tasa reproductiva, como el testículo, en dos líneas de ratas. Para ello, fueron empleadas ratas macho "m" y Sprague-Dawley inyectadas en el peritoneo con aloxano (24 mg/100 mg peso corporal), durante el post-destete inmediato, y sus respectivos controles. A los 31 días y 105 días de edad, los testículos fueron extraídos, disecados, pesados y procesados para microscopía óptica.

Los cortes histológicos se colorearon con Hematoxilina-Eosina. Los pesos testiculares en las ratas "m" aloxanizadas de 31 y 105 días fueron significativamente menores que sus controles. En ambas edades, estas ratas revelaron histológicamente células aumentadas de tamaño, cariorrexis y cariólisis así como amplios espacios intercelulares respecto de sus controles. Por otro lado, los pesos testiculares en las ratas Sprague-Dawley, tratadas con aloxano, no revelaron a los 31 y 105 días diferencias significativas con los controles, excediendo una tendencia descendente en las aloxanizadas. A tales edades, estos animales evidenciaron, picnosis y signos de apoptosis cuando se los comparó con sus controles. Estos resultados, más notorios en las ratas "m", las sindicarían como más sensibles al aloxano. Los efectos tóxicos a corto plazo podrían interpretarse como consecuencias directa del aloxano mientras que los de largo plazo podrían atribuirse a la hiperglucemia de la diabetes experimental actuando sobre un testículo ya sensibilizado por la antedicha acción tóxica directa

PALABRAS CLAVE: Diabetes. Efecto tóxico. Murino. Células germinales.

SUMMARY:

Alloxan acts as a toxic drug on pancreatic beta cells, producing experimental diabetes. Exceeding it, its potential short -and long-term toxic effects on other organs have not been widely investigated yet. Consequently, this paper analyzes it in the testicles of two lines of rats. In this regard, "m" and Sprague-Dawley male rats, intraperitoneally injected with alloxan (24 mg/100 mg peso

corporal) during the immediate post-weaning period, and its respective controls. At 31 and 105 days of age, testicles were removed, dissected, weighed and routinely processed for optic microscopy. Histological slices were stained with Hematoxylin-Eosin.

Testicular weights in alloxanized "m" rats were significantly lower than those of controls at both studied ages, revealing simultaneously cells with higher size, karyorrhexis and karyolysis as well as wide intercellular spaces. When compared with controls. On the other hand and exceeding a decreasing trend in alloxanized rats, testicular weights in these group of Sprague-Dawley animals did not show significant differences with controls at 31 and 105 days of age. These animals also evidenced picnosis and signs of apoptosis in relation with controls at both ages. These results, more conspicuous in "m" rats, could be pointing out that these rats would be more sensible to alloxan. The short-term effects could be a direct consequence of the toxic action of alloxan whilst long-term ones could be attributed to hyperglycaemia resulting from experimental diabetes acting on an already sensitized testicle by that direct action.

KEYWORDS: Diabetes. Toxic effect. Murine. Germ cells.

INTRODUCCIÓN

Para el estudio experimental de la Diabetes Mellitus (DM) han sido propuestos modelos animales experimentales a los que se les han destruido las células pancreáticas β mediante tóxicos como la estreptozotocina o el aloxano, ambas generadoras de hiperglucemia. Sin embargo, han sido descritas diferencias entre la acción de ambas drogas sobre las aludidas células¹⁻⁴.

Howland y Zebrowski sugirieron que el aloxano tendría algún fenómeno tóxico extra-pancreático⁵. En tal sentido, fueron descritas lesiones en riñón e hígado a corto plazo⁶⁻⁸. Complementariamente, han sido reportadas variaciones en la insulina plasmática, la glucemia y los ácidos grasos 2 minutos después de inyectado el aloxano⁹.

Como se adelantara, el aloxano, inyectado en animales de laboratorio, genera DM por destrucción selectiva de las células β del páncreas endocrino debido a la producción de radicales libres, designados en su mayoría especies de oxígeno reactivo (Reactive Oxygen Species). A la vez, afecta la actividad de la glucoquinasa¹⁰, disminuye la concentración del transportador de la glucosa (GLUT2) y del mRNA de la glucoquinasa 2, con acción a nivel nuclear (DNA)¹¹ y/o mitocondrial¹².

En un territorio extra-pancreático como el testículo, en ratas adultas, el aloxano provocó cambios en la cito-arquitectura testicular¹³, reducción del conteo de espermatozoides y morfología espermática¹⁴ e inhibición en los niveles de las gonadotrofinas FSH y LH^{15,16}.

Dado que lo referido sugiere efectos tóxicos del aloxano sobre otros sectores de la economía, cuyo análisis amplio y sistemático escasea en la bibliografía especializada, y, que a pesar de ello, persiste su empleo como inductor de DM en animales de experimentación con fines investigativos, algunos específicamente ligados con el aparato reproductor masculino¹⁷, hemos focalizado este trabajo en su efecto diferencial, a corto y a largo plazo, en testículos de dos líneas de ratas pues vislumbramos la importancia de insistir en ello al no excluir la posibilidad de que su simultáneo efecto tóxico intra y extra-pancreático podría producir concomitancias indeseables en los resultados comunicados

MATERIAL Y METODOS

Animales y diseño experimental

Ratas de la línea "m", desarrollada en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR)¹⁸, y ratas Sprague - Dawley (S-D) provistas por el Bioterio Central de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR, fueron inyectadas en el post-destete inmediato con una dosis única intraperitoneal de aloxano (24 mg/100 g de peso corporal) o con solución fisiológica (1cc/100 g. de peso corporal) (controles).

A las 48 hs se registró la glucemia mediante cintas reactivas Accu-Chek (Roche®). Se consideró efecto positivo del aloxano cuando la glucemia superó los 300mg/100cc.

Las ratas machos se separaron en cuatro grupos que fueron inyectados con aloxano o solución fisiológica en el post-destete inmediato:

- 1.- "m" aloxano (n=9)
- 2.- "m" control (n=9)
- 3.- S-D aloxano (n=10)
- 4.- S-D control (n=9)

Los animales fueron eutanasiados a los 31 días y 105 días de edad y pesados. Los testículos fueron extraídos, disecados, pesados e inmediatamente fijados en líquido de Bouin, re-fijados en formaldehído 4% en PBS, incluidos en parafina y coloreados con Hematoxina-Eosina y Periodic Acid Schiff (PAS) + Hematoxilina.

Todos los procedimientos experimentales de este estudio fueron previamente aprobados por la Comisión de Bioética de nuestra escuela médica, asegurando la pertinente adhesión a los estándares fijados por la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

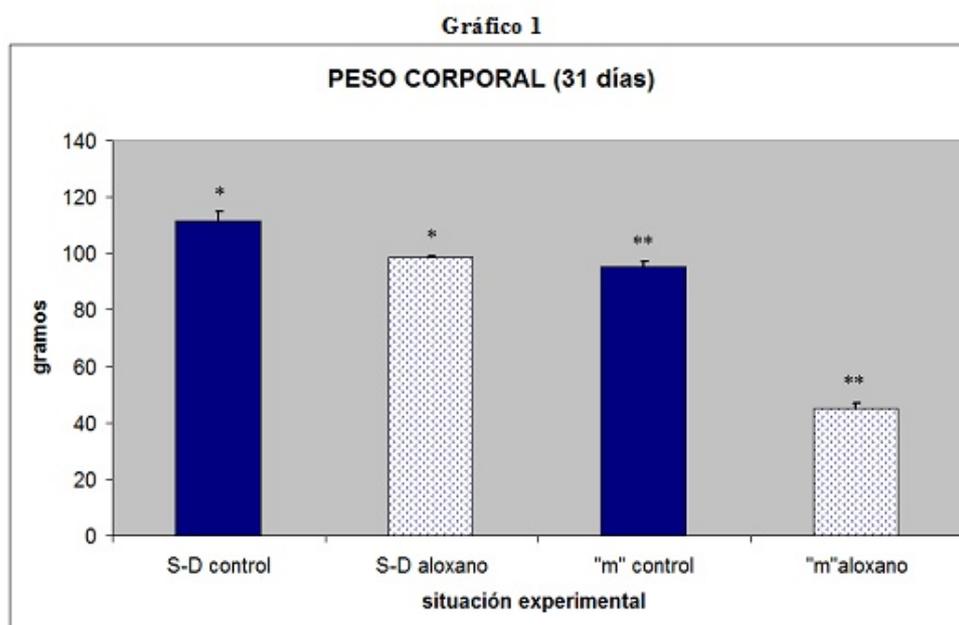
Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados en promedio \pm SEM. Para la determinación de diferencias estadísticas entre muestras se empleó el test "t" de Student.

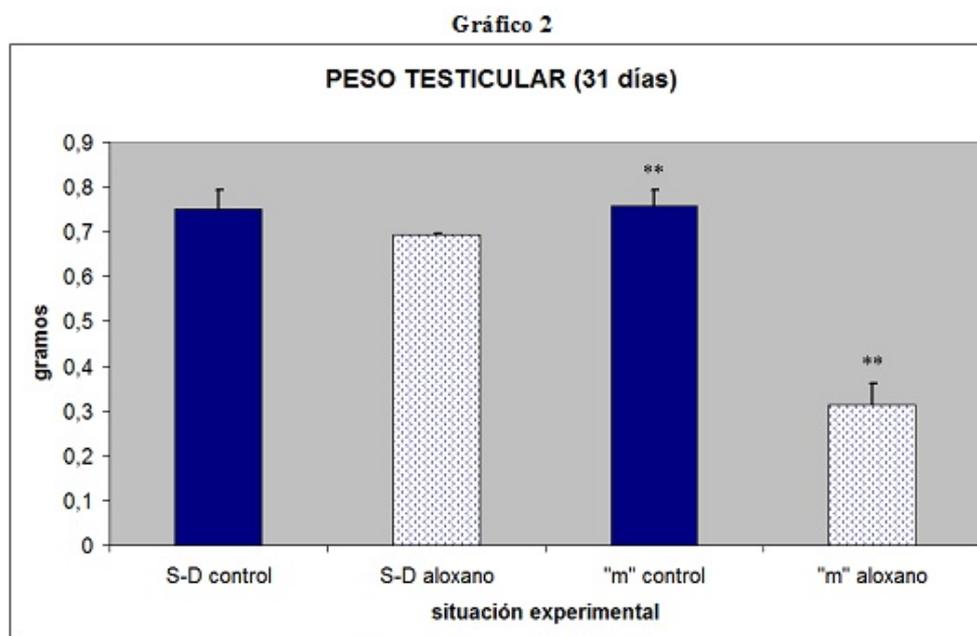
RESULTADOS

1. Pesos corporal y testicular

Los pesos corporal y testicular de los animales "m" aloxano de 31 días de edad fueron significativamente menores ($P < 0.01$) en los animales inyectados con aloxano respecto de sus controles. En las ratas S-D, los pesos corporales mostraron diferencias significativas, pero los testículos mostraron una tendencia al descenso (Gráficos 1 y 2).



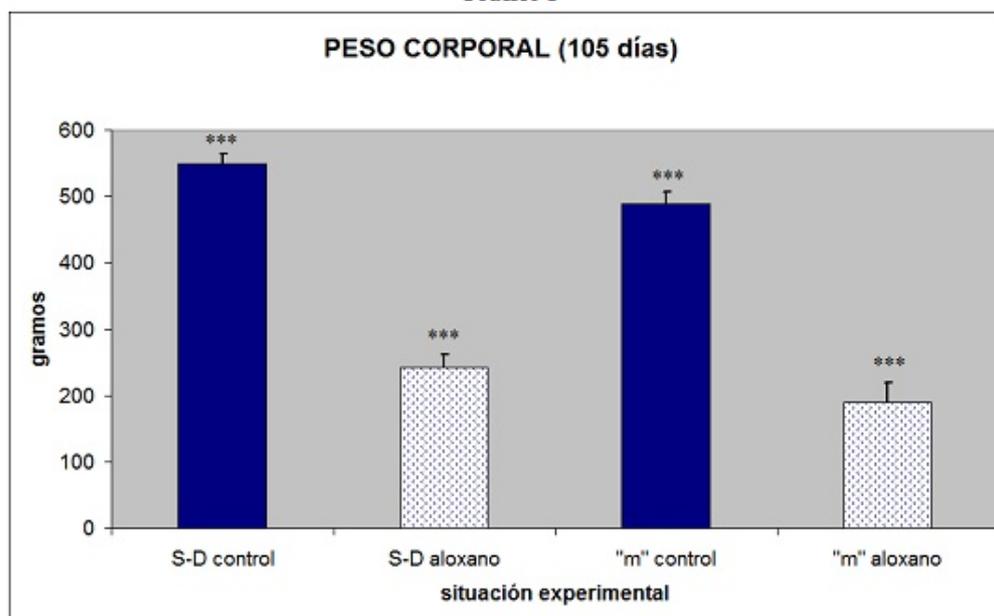
Ratas 31 días * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$)
 Peso corporal: S-D control > S-D aloxano * ($P < 0.05$).
 "m" control > "m" aloxano ** ($P < 0.01$)



Ratas 31 días ** ($P < 0.01$)
 Peso testicular: S-D control vs S-D aloxano (n.s.)
 "m" control > "m" aloxano ** ($P < 0.01$)

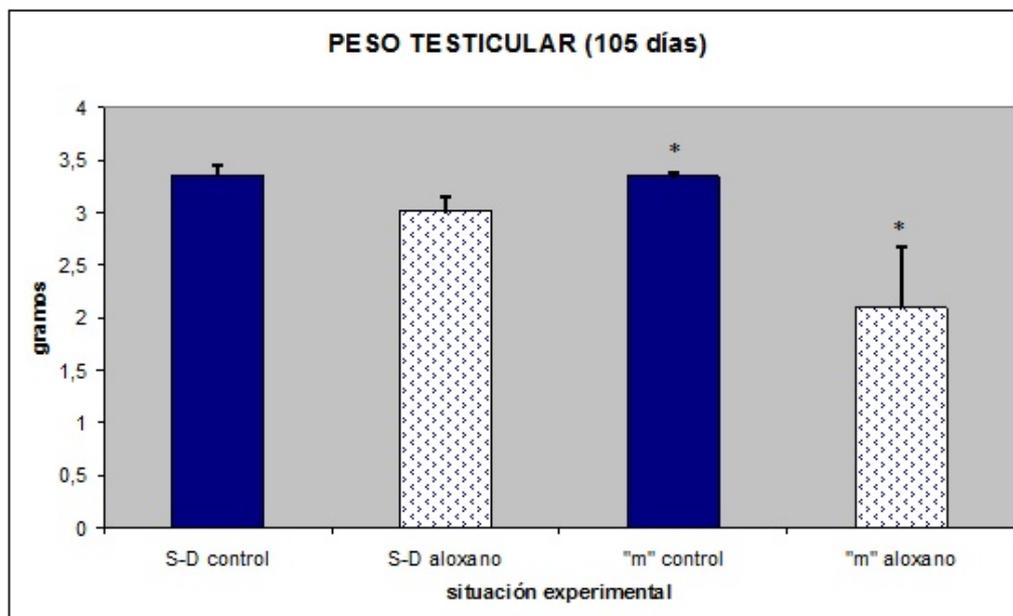
Los pesos corporales de los animales "m" y S-D de 105 días de edad fueron significativamente menores ($P < 0.001$) en los animales inyectados con aloxano, en relación con sus controles (Gráfico 3). Los pesos testiculares de los animales "m" fueron significativamente menores ($P < 0.05$) en los animales inyectados con aloxano, en comparación con sus contrapartes testigos. En cambio, en el grupo S-D, los pesos testiculares no revelaron diferencias significativas al margen de una tendencia descendente en las aloxanizadas (Gráfico 4).

Gráfico 3



Ratas 105 días *** ($P < 0.001$)
 Peso corporal: S-D control > S-D aloxano *** ($P < 0.001$)
 "m" control > "m" aloxano *** ($P < 0.001$)

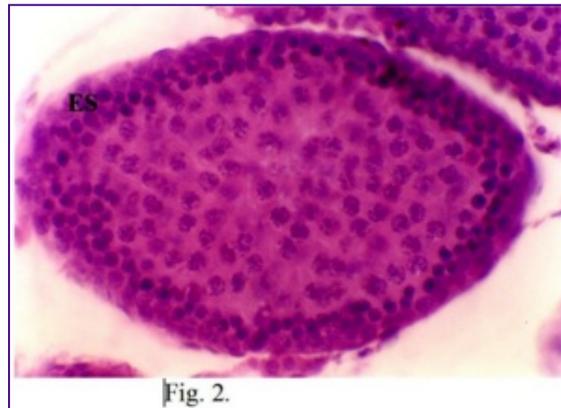
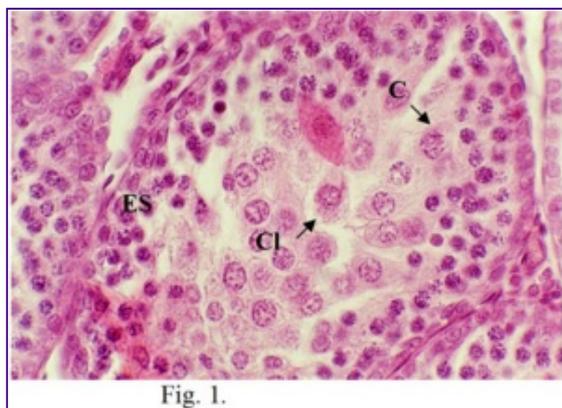
Gráfico 4



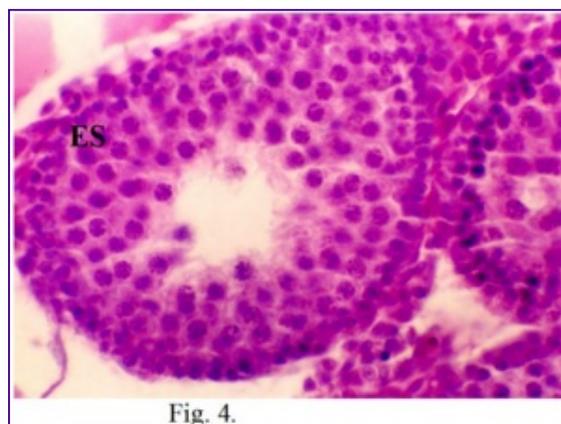
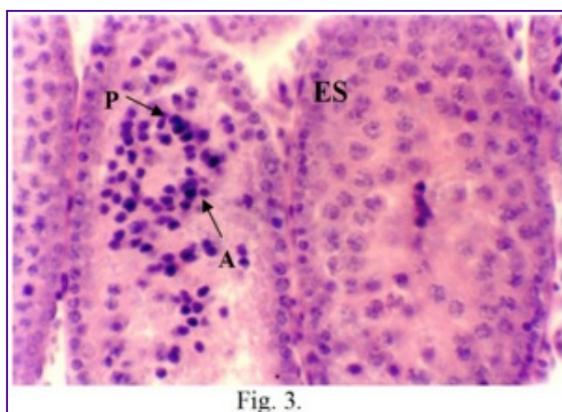
Ratas 105 días * ($P < 0.05$)
 Peso testicular: S-D control vs S-D aloxano (n.s.)
 "m" control > "m" aloxano * ($P < 0.05$)

2. Manifestaciones histológicas

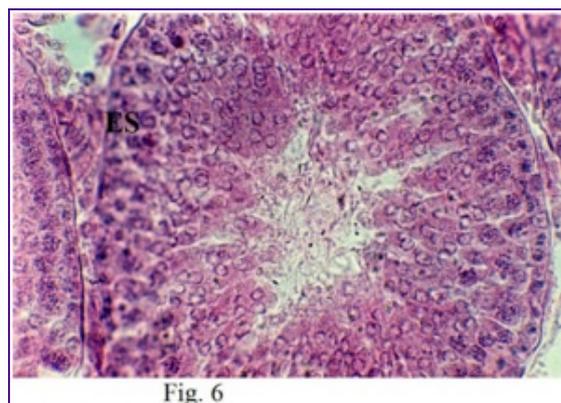
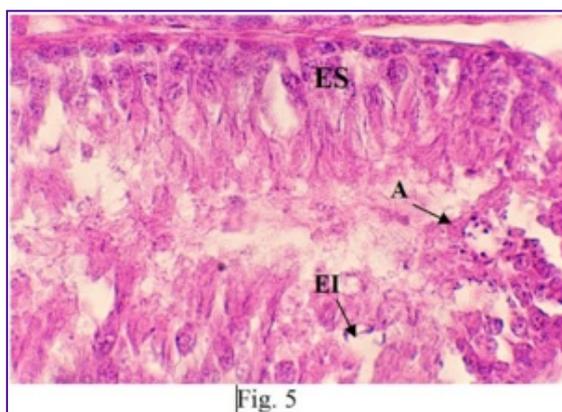
La línea "m" con aloxano presentó, a los 31 días de vida, una capa de espermatogonias adosada a la membrana basal y separada de los espermatocitos del compartimiento adluminal del epitelio seminífero. Se detectaron células en cariorrexis y cariólisis, notorios espacios intercelulares y aumento del tamaño celular (Fig. 1). Sus respectivos controles presentaron túbulos seminíferos de aspecto normal (Fig. 2).

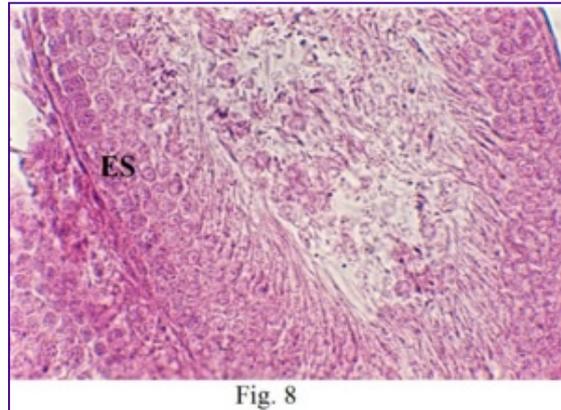
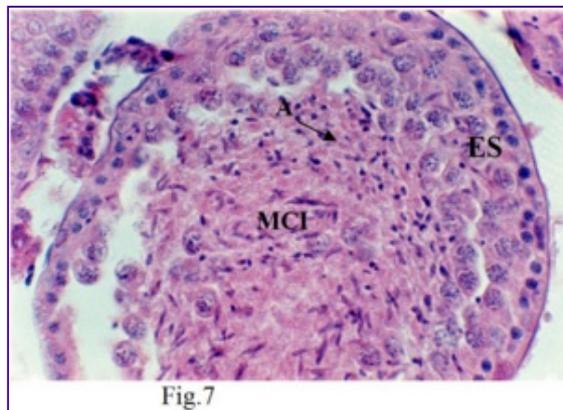


A los 31 días de edad, las ratas S-D aloxanizadas evidenciaron una masa celular intraluminal con intensa picnosis y algunos signos de apoptosis (Fig. 3), mientras que el grupo control mostró una histología del epitelio seminífero con desarrollo normal y acorde a la edad (Fig. 4).



Por su parte, a los 105 días, los animales "m" inyectados con aloxano revelaron pérdida de la arquitectura epitelial, con amplios espacios intercelulares entre las células germinales, masas celulares intraluminales e imágenes compatibles con apoptosis (Fig 5). El grupo control "m" mostró túbulos seminíferos conservados (Fig 6). A la misma edad, las ratas S-D aloxanizadas pusieron en evidencia túbulos seminíferos con bordes irregulares, células germinales con picnosis, perceptibles espacios interepiteliales e imágenes compatibles con apoptosis (Fig 7). El grupo control no se apartó de los diferentes estadios celulares que presenta el epitelio seminífero normal (Fig. 8).





3. Glucemias

Los valores de glucemia en el momento de la autopsia están presentados en la tabla 1 y 2. Se observa, como era dable esperar, que los valores de las glucemias de los animales inyectados con aloxano son elevados.

DISCUSIÓN

En la mayoría de los trabajos reportados como efecto a largo plazo del aloxano se refieren como modificaciones diabéticas realizados en animales adultos¹³. Nos pareció interesante comparar los hallazgos a largo plazo con los efectos del aloxano a corto plazo.

Coincidiendo con Ulbrich y Palmer¹⁹, quienes establecieron que el peso de los órganos y la histopatología son los mejores medios para medir la fertilidad masculina, centramos nuestro estudio en una línea autóctona ("m")¹⁸ y en otra, internacionalmente reconocida: la Sprague - Dawley en el corto y en el largo plazo (31 y 105 días, respectivamente).

Nuestros resultados vinculados con los pesos corporal y testicular en ambas líneas pusieron de relieve coincidencias y diferencias con otros autores. La histología testicular mostró algunas diferencias en las ratas "m" de 31 días de edad, llegándose a una clara destrucción tubular seminífera los 105 días de edad, fenómeno similar al descrito por Cai²⁰ en ratas adultas S-D, a los seis meses de haber sido inyectadas con estreptozotocina.

Por su parte, en el grupo S-D los efectos morfológicos en el corto plazo no fueron tan evidentes a la semana de la inyección del aloxano, mientras que los de largo plazo coincidieron con lo reportado previamente por otros autores. Relacionando los resultados obtenidos en "m" y en S-D, los de "m" fueron más llamativos y podrían estar indicando una mayor susceptibilidad al efecto del aloxano. Esto se hallaría avalado por lo aquéllos ligados a la histología de una y otra línea.

Estos hallazgos morfológicos en el corto plazo, particularmente en "m", podrían interpretarse como efectos tóxicos extra-pancreáticos directos. Los efectos en el largo plazo podrían atribuirse a la hiperglucemia, actuando sobre un órgano previamente sensibilizado por acción tóxica directa.

La posibilidad planteada de que los fenómenos tempranos sean consecuencia de un efecto directo del aloxano, coincide con otro modelo experimental como la ingesta de etanol en ratas preñadas trasuntado en daño testicular prepuberal²¹. Asimismo, el adjudicar las lesiones observadas en el largo plazo posiblemente al efecto conjunto de la toxicidad directa temprana y la ulterior hiperglucemia, se halla avalado por el mejoramiento experimentado en aquéllas tras la administración de insulina²².

Concluyendo, podríamos inferir que: (1) La línea "m" mostró, con mayor claridad y a corto plazo, los efectos del aloxano sobre el testículo; (2) Los cambios estructurales testiculares observados, a corto plazo, tras la inyección del aloxano en el post-destete, sugerirían un fenómeno tóxico directo sobre un territorio extra-pancreático, y (3) Los fenómenos a largo plazo evidenciaron mayor precocidad en la línea "m" que en S-D.

En síntesis, estimamos que la línea "m" resultaría un modelo más adecuado para el estudio del efecto del aloxano no sólo sobre el testículo sino sobre otros sectores orgánicos extra-pancreáticos. Esto último retoma una conjetura que fuera guía para este trabajo y que nuestros resultados renuevan: No inquiramos qué puede hacer el aloxano por la DM sino qué resultados puede obstaculizar o distorsionar a dicho respecto, dado su efecto tóxico extra-pancreático en el corto plazo sobre órganos que interactúan en la determinación de tal enfermedad. De allí la necesidad que percibimos acerca de profundizar el estudio de la toxicidad aloxánica en distintos sistemas, muy especialmente en aquéllos que interaccionan y coadyuvan en la génesis, perdurabilidad y complicaciones de la DM.

REFERENCIAS

1. im Walde SS, Dohle C, Schott-Ohly P et al. Molecular target structures in alloxan-induced diabetes in mice. Life Sci.

2002. 71: 1681-1694

2. Gai W, Schott-Ohly P, im Walde SS et al. Trial target for toxicity induced by streptozotocin and alloxan in pancreatic islets of mice in vitro. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2004. 112: 29-37
3. Vega P, Gaule C, Mancilla J et al. Comparison of alloxan and streptozotocin induced diabetes in rats: differential effects on microsomal drug metabolism. *Gen. Pharmacol.* 1993. 24: 489-495
4. Lee TN, Alborn WE, Knierman MD et al. Alloxan is an inhibitor of O-glcNAc-selective N-acetyl-beta-d-glucosaminidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. 350: 1038-1043
5. Howland BE & Zebrowski EJ. Hyposecretion of gonadotrophins in alloxan-treated male rats. *J. Reprod. Fert.* 1972. 31: 115-118
6. Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol. Rev.* 1970. 22: 485-518
7. Germanyuk YL & Minchenko AG. Effect of insulin on RNA and protein biosynthesis in liver mitochondria from normal and alloxan diabetic rats. *Endocrinol. Exp.* 1978. 12: 233-243
8. Pachecka J, Kobylinska K, Suchocka Z et al. The effect of short-term alloxan-induced diabetes on the activity of drug metabolizing enzymes. *Acta Pol. Pharm.* 1993. 50: 435-439
9. Szkudelski T, Kanulska K & Okulicz M. Alloxan in vivo does not exert deleterious effects on pancreatic B cells. *Physiol. Res.* 1998. 47: 343-346
10. Lenzen S, Freytag S & Panten U. Inhibition of glucokinase by alloxan through interaction with SH groups in sugar-binding site of the enzyme. *Mol. Pharmacol.* 1988. 34: 395-400
11. Blasiak J, Sikora A, Czechowska A et al. Free radical scavengers can modulate the DNA-damaging action of alloxan. *Acta Biochim. Pol.* 2003. 50: 205-210
12. Boquist L. A new hypothesis for alloxan diabetes. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)* 1980. 88: 201-209
13. Arikawe AP, Daramola AO, Odofin AO et al. Alloxan-induced and insulin-resistant diabetes mellitus affect semen parameters and impair spermatogenesis in male rats. *Afr J Reprod Health.* 2006. 10: 106-113
14. Azeez OI, Oyagbemi AA, Oyeyemi MO et al. Ameliorative effects of *Cnidioscolus aconitifolius* on alloxan toxicity in Wistar rats. *Afr. Health Sci.* 2010. 10:283-291
15. Cusan L, Bélanger A, Séguin C et al. Impairment of pituitary and gonadal function in alloxan-induced diabetic male rats. *Mol. Cell Endocrinol.* 1980. 18: 165-176
16. Howland BE & Zebrowski EJ. Some effects of experimentally-induced diabetes on pituitary-testicular relationships in rats. *Horm. Metabol. Res.* 1976. 8: 465-469
17. Didebulidze NA, Sumbadze TM, Melikadze EB et al. Modulating effects of androgens on development adaptive-compensatory processes in organism of experimental animals-males. *Georgian Med News.* 2010. 186: 62-67
18. Calderari, SA; Font, MT; Garroq, O et al. The inbred IIM/Fm stock. *Rat News Let.*1991. 25: 28-29
19. Ulbrich B & Palmer AK. Detection on male reproduction -A literature survey. *Int. J. Toxicol.* 1995. 14: 293-327
20. Cai L, Chen S, Evans T et al. Apoptotic germ-cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. *Urol Res.* 2000. 28: 342-347
21. Fakoya FA & Caxton-Martins EA. Morphological alterations in the seminiferous tubules of adult Wistar rats: the effects of prenatal ethanol exposure. *Folia Morphol (Warsz).* 2004. 63: 195-202
22. Sudha S, Valli G, Julie PM et al. Influence of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the pituitary-testicular axis during sexual maturation in rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000. 108: 14-20

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Roxana Lattante, docente de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas, por su asesoramiento y a la Srta. Agustina Tardivo por su aporte en la confección de los gráficos.

CORRESPONDENCIA:

Noriyuki Hisano
Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Santa Fe 3100
2000 Rosario
ARGENTINA
Email: norihisano@yahoo.com.ar

Comentario del revisor Prof. Gloria Cónsole PhD. Profesora Titular, Cátedra B de Citología, Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Existen actualmente en la bibliografía especializada varios trabajos que continúan empleando el aloxano como inductor de diabetes experimental en ratas, alternativamente con la estreptozotocina. Hisano y col. hacen hincapié en ello y derivan datos de su trabajo de potencial interés para quienes emplean dicho agente diabético.

Comentario del revisor Dr. Aldo R. Eynard. Catedrático de Biología Celular, Histología y Embriología. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

La estreptozotocina y el aloxano han sido utilizados frecuentemente como inductores de diabetes experimental en animales de laboratorio. Al margen de las ventajas y desventajas de cada uno de ellos, el aloxano prosigue empleándose como agente diabético en publicaciones periódicas. En ese contexto, el trabajo de Hisano y col, puede contribuir a completar determinados vacíos sobre este agente antineoplásico que destruye selectivamente las células β del páncreas.

**Recibido, 1 de marzo 2011. Recibido revisado, 20 de mayo de 2011
Publicado, 2 de junio de 2011**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



DAÑO VELLOSO HIPOXICO EXTENSO EN VELLOSIDAD PLACENTARIA INFECTADA POR *PLASMODIUM VIVAX*.

Olivar C. Castejon S^{1, 2}, Ángela J. López G³, Joyce Y. Urdaneta^{1, 2},
Luís M. Pérez Ybarra³, Oliver C. Castejón M.¹

¹ Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Maracay.

²Laboratorio de Microscopía Electrónica. ³Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua Venezuela.

olivar.ciadanauc@gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:45-54.

RESUMEN:

Objetivo: El propósito de este estudio de caso fue el determinar el daño vellosos hipóxico extenso en una población de vellosidades obtenida de una placenta infectada por *Plasmodium vivax* y tratada con cloroquina cuantificando el daño en relación a otra población normal no infectada.

Métodos: Un protocolo de observación se aplicó a la placenta infectada conteniendo las variables que definen el daño como la presencia de nódulos sincitiales, hipovascularidad vellosa y vellosidades fibróticas o avasculares cuyos porcentajes en la placenta estudio y control fueron medidos estadísticamente para estimar las diferencias significativas. Diez láminas teñidas con hematoxilina y eosina por cada placenta fueron empleadas determinándose el porcentaje de cada variable en 100 vellosidades en ambas placentas.

Resultados: La placenta con *P.vivax* presentó entre un 29 y 58 % de nódulos sincitiales mientras que el control 3 y 24%. La fibrosis estromal entre 12 y 49%; la control entre 1 y 7%. La hipovascularidad entre 49 y 84%; la control entre 7 y 18%. Trombosis intervillosa, oclusión de la luz de vasos troncales, infartos y corangiosis se observaron en la infectada y no en el control.

Conclusiones: Estos resultados sugieren un daño vellosos hipóxico extenso en las vellosidades infectadas mientras que las del control permanecen normóxicas. Dicho daño pudiera impedir el suministro de gases y nutrientes que estimularía a nivel fetal la restricción del crecimiento intrauterino con la subsiguiente pérdida de peso fetal.

PALABRAS CLAVE: Daño vellosos hipóxico. Placenta. *P.vivax*.

SUMMARY: EXTENSIVE HIPOXIC VILLOUS DAMAGE IN PLACENTAL VILLI INFECTED BY *PLASMODIUM VIVAX*. CASE REPORT.

Objective: The aim of this case report was to determine extensive hypoxic villous damage in a population of placental villi obtained from a placenta infected by *Plasmodium vivax* and treated with chloroquine quantifying the damage with relationship to another normal population no infected.

Methods: A protocol of observation was applied to the infected placenta which contained the variables that define the damage as syncytial knots, villous hypovascularity and villous fibrosis whose percentage in the placenta studied and control were tested statistically to evaluate significative differences. Ten slides were stained with hematoxilin and eosine by placenta and the percentage by each variable was determined in 100 terminal villi.

Results: Placenta with *P.vivax* presented percentages between 29 y 58% of syncytial knots; the control was of 3 y 24%. Stromal fibrosis between 12 y 49%; the control 1y 7%. The hypovascularity was of 49 y 84%; the control of 7 y 18%. Intervillous thrombosis, occlusion of the lumen of troncal villi, infarcts and chorangiosis were observed in the infected placenta but no in the control.

Conclusions: These findings suggest an extensive hipoxic villous damage in villi infected by *P.vivax* while those of control are normoxic. This damage could prevent the supply of nutrients and gases which stimulate at level fetal the intrauterine growth restriction with abnormal low weight at birth.

KEY WORDS: Hipoxic villous damage. Placenta. *P.vivax*.

INTRODUCCIÓN

La malaria durante el embarazo puede tener consecuencias devastadoras en el desarrollo fetal. No obstante el rutinario diagnóstico y tratamiento oportuno en la etapa prenatal justifica el tratamiento con cloroquina en áreas endémicas para evitar la malaria congénita.

El daño veloso hipoxico extenso ha sido descrito y diagnosticado cuando una o más de las siguientes lesiones estuvo presente en más del 30% de la velosidad terminal: nódulos sincitiales aumentados, proliferación de células x citotrofoblásticas, hipovascularidad velosa, fibrosis velosa y engrosamiento de la membrana basal trofoblástica de la velosidad en regiones de cotiledones centrales, normales¹. Este ha sido determinado en desordenes hipertensivos asociados a restricciones del crecimiento intrauterino (RCIU)².

Se conoce que de todos los casos de malaria estudiados en las dos décadas desde 1988 hasta el 2007 acá en Venezuela, aproximadamente, el 80% de casos fueron atribuidos a *P.vivax*⁴. La incidencia de malaria en mujeres embarazadas en una región endémica minera venezolana fue del 87% para *P.vivax*. Infección aparecida en un 41.5% durante el segundo trimestre en un estudio donde se registró un caso de malaria placentaria en 449 mujeres embarazadas⁵.

Globalmente, a nivel mundial, hubo un estimado de 92.9 millones de embarazadas ocurrido en áreas endémicas por *P.vivax* en el año 2007⁶ y la exposición anual de al menos 50 millones de embarazadas a los efectos de la infección⁷ es una situación de alto riesgo que pudiera tener consecuencias aniquiladoras para el desarrollo fetal. La patogénesis de la malaria placentaria apenas está parcialmente entendida.

Los rasgos histopatológicos más resaltantes que han sido encontrados en la placenta infectada por *P.vivax* según trabajo previamente realizado ³ son los siguientes: infartos, nódulos sincitiales, pérdida de la organización del estroma de la velosidad, edema, dilatación o expansión capilar, eritrocitos nucleados, cambios degenerativos en la pared de los vasos de velosidades troncales, trofoblasto muy delgado, degenerado o necrótico, deposición de fibrinoide, calcificación distrófica afectando la estructura de la velosidad en general y el patrón morfológico de ramificación anormal de velosidades globulosas.

Estos cambios notados en el análisis de una placenta, infectada en el tercer trimestre, con extremada vasodilatación indicando una probable reacción isquémica o hipóxica y confirmada por la presencia de eritrocitos nucleados, nos llevó a considerar la cuantificación del daño hipóxico el cual pudiera ser responsable, en parte, del bajo peso del recién nacido ³.

Nos proponemos determinar cuantitativamente este daño en una población de velosidades afectadas por Plasmodium vivax de una placenta de paciente de 25 años, primigesta, que infectaba por primera vez, procedente de una zona endémica de malaria conocida como "El Paují", Edo. Bolívar y quien recibió a las 8 semanas antes del parto tratamiento con cloroquina por presentar crisis palúdica³.

El objetivo de este estudio fue determinar si hay daño hipóxico extenso en una población de velosidades presentes en una placenta infectada por *P.vivax* tratada con cloroquina cuantificando el daño en relación a otra población normal no infectada.

CASO CLÍNICO

Paciente de 25 años, primigesta, de la zona endémica del Paují, Santa Elena de Uairén, Icaburú, Edo. Bolivar, a las 37s de embarazo, quien se infectó por primera vez, durante el tercer trimestre, con diagnóstico fehaciente positivo de infección por *P.vivax* mediante examen de gota gruesa y extendido de sangre periférica materna por experto malariólogo. Este técnico especializado de la unidad de malariología del Ministerio de la Salud y Desarrollo Social recibió la placenta en el Edo. Aragua y la envió al Laboratorio de Microscopía Electrónica del CIADANA para su estudio.

A las ocho semanas antes del parto la paciente recibió tratamiento con cloroquina por presentar crisis palúdica que comenzó con escalofríos seguidos de fiebre, sudoración y fiebre intermitente e irregular. La paciente se trató con dosis habitual de 10 tabletas en la fase terapéutica radical y se continuó con la dosis supresiva de 2 tabletas semanales durante 4 semanas, recibiendo un total de 18 tabletas. El historial clínico no informa de otro evento clínico ocurrido durante el embarazo. No se midieron niveles de

parasitemia. La placenta pesó 480 gr y su espesor fue de 27 mm.

El neonato pesó 2200 gr. No se conocieron las características de madurez y bienestar fetal al nacer. El diagnóstico de *P.vivax* en gota gruesa y extendido resultó negativo para el recién nacido masculino de bajo peso cuya madre se retiró de la zona endémica aparentemente sana. El estudio histológico fue realizado con conocimiento de los resultados del examen parasitológico de sangre periférica materna. Por razones obvias no se conocieron valores de parasitemia placentaria durante el embarazo.

Otra población tomada de placenta de embarazada a término normal, de la misma zona endémica, sin infección malárica ni tratamiento con cloroquina se utilizó para comparar como control a las 37 semanas de embarazo. En ambas embarazadas un consentimiento informado fue presentado para cumplir con la declaración de Helsinki sobre los aspectos bioéticos de la investigación y el comité de ética de nuestra institución.

Se tomaron diez biopsias del tejido para preparar diez bloques de parafina, de la zona materna de la placenta correspondientes a cuatro regiones marginales, cuatro regiones intermedias y dos regiones centrales. Lo mismo se hizo para el control tomado a la misma edad gestacional sin complicaciones clínicas. De cada biopsia se realizó una lámina con la técnica de H&E. Un protocolo de observaciones fue planificado con tres de los criterios utilizados para el diagnóstico de daño vellosos hipóxico extenso a saber: nódulos sincitiales, hipovascularidad y fibrosis estromal. El protocolo se aplicó a la placenta infectada y a la placenta normal.

La hipovascularidad fue considerada tomando en cuenta el número de vasos observados en un corte transversal visto en las láminas histológicas. Si el corte, en vellosidades terminales, presentaba de 0 a 3 vasos se consideraba hipovascular; de 4 a 6 hipervascular. Esta variable se observó con el objetivo de 40x; las otras dos variables se observaron con el objetivo de 10x. En la primera lámina, por ejemplo, se observaron diez campos, contándose el número de nódulos que aparecían por campo en cada vellosidad hasta contabilizar 100 vellosidades para obtener un porcentaje; luego se determinó en 100 vellosidades terminales las que poseían de 0 a 3 vasos por corte y se anotó el porcentaje. Lo mismo para la variable fibrosis estromal. El mismo protocolo se aplicó a la placenta normal. En 3000 vellosidades terminales infectadas y 3000 normales se determinó el daño vellosos hipóxico extenso. La prueba paramétrica para diferencia de grupos de "t student" fue aplicada a los porcentajes obtenidos en las tres variables tanto del grupo estudio como del control. Según los datos de la estadística descriptiva se calcularon los promedios de las diez mediciones realizadas, la desviación standart, el error standart y la probabilidad para detectar si las diferencias entre las tres variables observadas en los porcentajes eran realmente significativas entre los dos grupos de vellosidades.

El porcentaje de nódulos sincitiales (Fig.1) en la placenta con *P.vivax* tuvo una variabilidad entre un 29% y 58%; en cambio en la placenta control estuvo entre 3% y 24% según vemos en el cuadro 1.

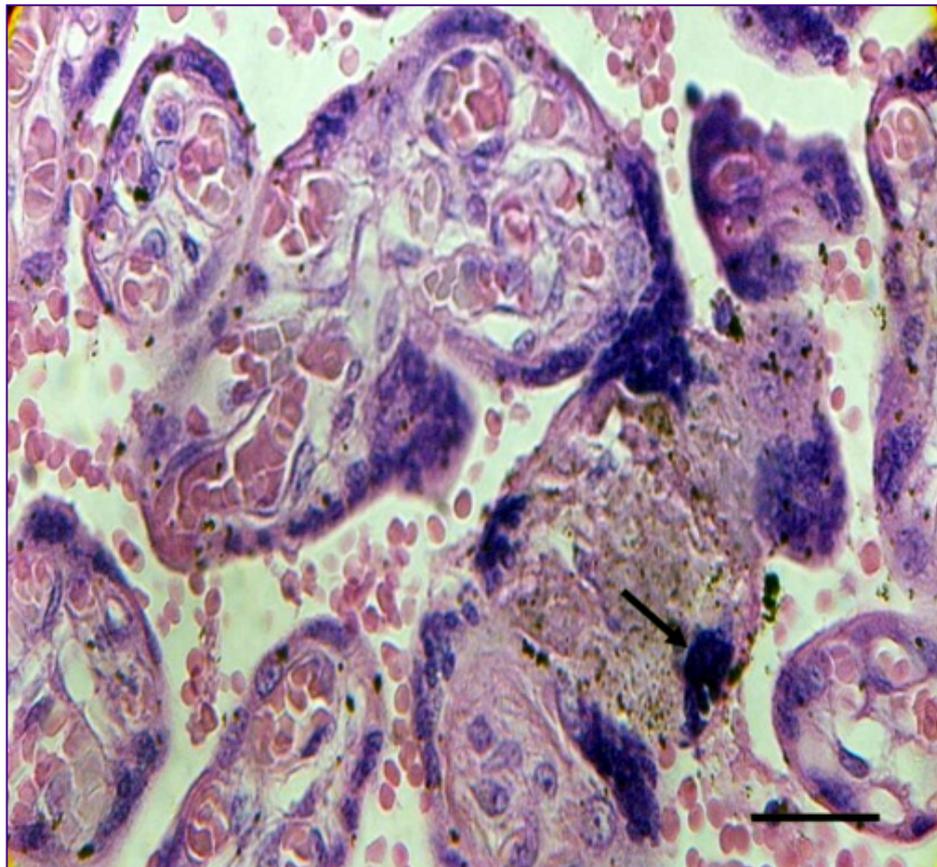


Fig.1. Un incrementado número de nódulos sincitiales (Flecha) son observados en la microfotografía de luz teñida con H&E. Barra: 35µm

Cuadro 1. Porcentajes de las variables encontradas en las vellosidades infectadas y control para n = 10											
Variable	Casos	Porcentajes									
Nódulos sincitiales	C	7	10	3	9	20	22	18	7	9	24
	Pv	50	29	58	38	30	38	43	47	47	39
Hipovascularidad	C	7	12	8	9	11	10	17	12	18	12
	Pv	49	65	61	61	60	54	55	50	84	71
Fibrosis estromal	C	1	2	1	6	7	2	5	1	1	2
	Pv	39	49	12	19	28	39	17	21	12	16

C: Control, Pv: *Plasmodium vivax*.

La fibrosis estromal (Fig.2) en la placenta estudiada entre un porcentaje del 12% y un 49%; en la placenta control entre el 1% y 7%. La hipovascularidad (Fig.3) de la placenta infectada estuvo entre el 49% y un 84%; la correspondiente al control entre 7% y 18%. Los valores encontrados en las tres variables, indicadoras de hipoxia en la vellosidad placentaria, fluctúan en mayor proporción en la placenta infectada cuando se compara con los valores de la normal. La prueba de t student aplicada a estos resultados puede verse en el cuadro 2 de estadísticos descriptivos para las tres variables. Los valores de P indicaron diferencias altamente significativas.

Cuadro 2. Comparación de estadísticos descriptivos entre las variables de vellosidades infectadas por <i>P. vivax</i> y el control para n=10					
Variable	Casos	\bar{X}	DS	SE	P
Nódulos sincitiales	C	12,9	7,3704	2,3307	< 0,0001*
	Pv	41,4	8,7965	2,7817	
Hipovascularidad	C	12,5	4,6488	1,4701	< 0,0001*
	Pv	61	10,52	3,3267	
Fibrosis estromal	C	2,8	2,2998	0,7272	< 0,0004*
	Pv	25,2	12,96	4,0972	

C: Control, Pv: *Plasmodium vivax*, \bar{X} : Promedio, DS: Desviación standard, SE: Error standard *: Diferencias significativas (P<0.05).

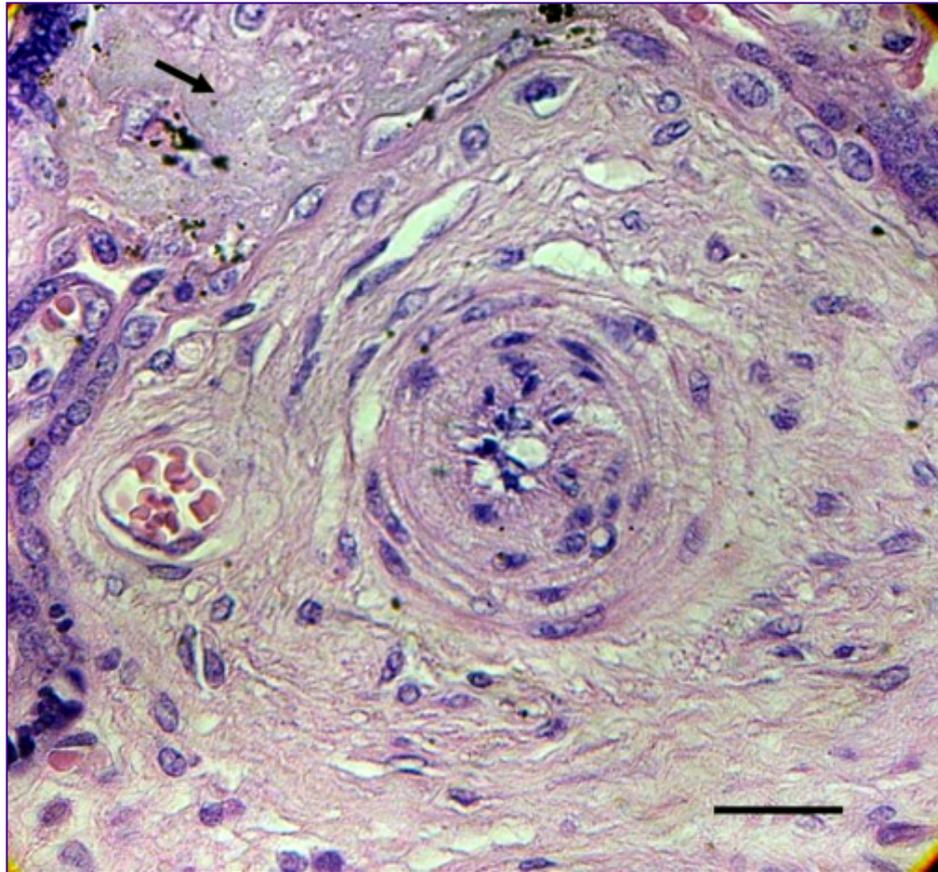


Fig.2. La región superior izquierda muestra zona fibrótica (Flecha) de vellosidad asociada a otra troncal que muestra cambios degenerativos de la íntima y la media de un vaso de vellosidad troncal cuya luz está ocluida. Barra: 35µm



Fig.3. Vellosidades muestran pocos vasos estromales. Barra: 35µm

Cuando las láminas eran observadas también se notó trombosis intervellosa (Fig.4), oclusión de la luz de los vasos de vellosidades troncales (Fig.2), infartos placentarios (Fig.5) y corangiosis (Fig.6), en la placenta infectada por *P.vivax*. Los controles no mostraron estas características.

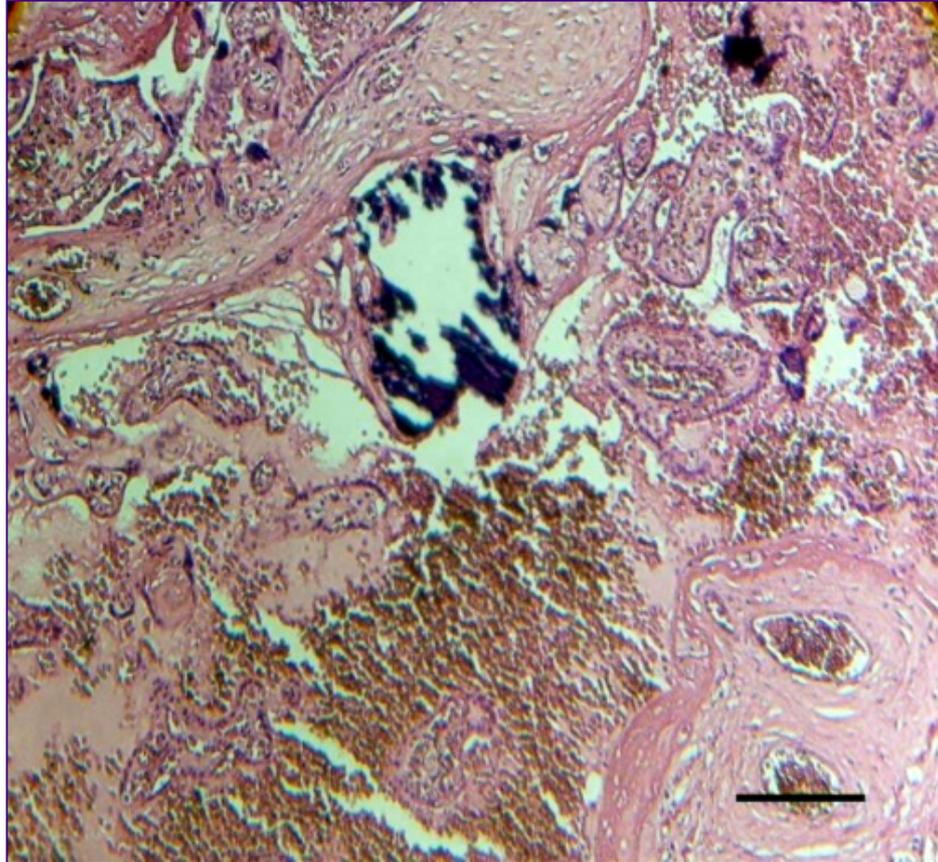


Fig.4. Trombosis intervellosa se observa entre zonas de vellosidades degeneradas. Regiones de calcificación también están presentes. Barra: 144 μ m

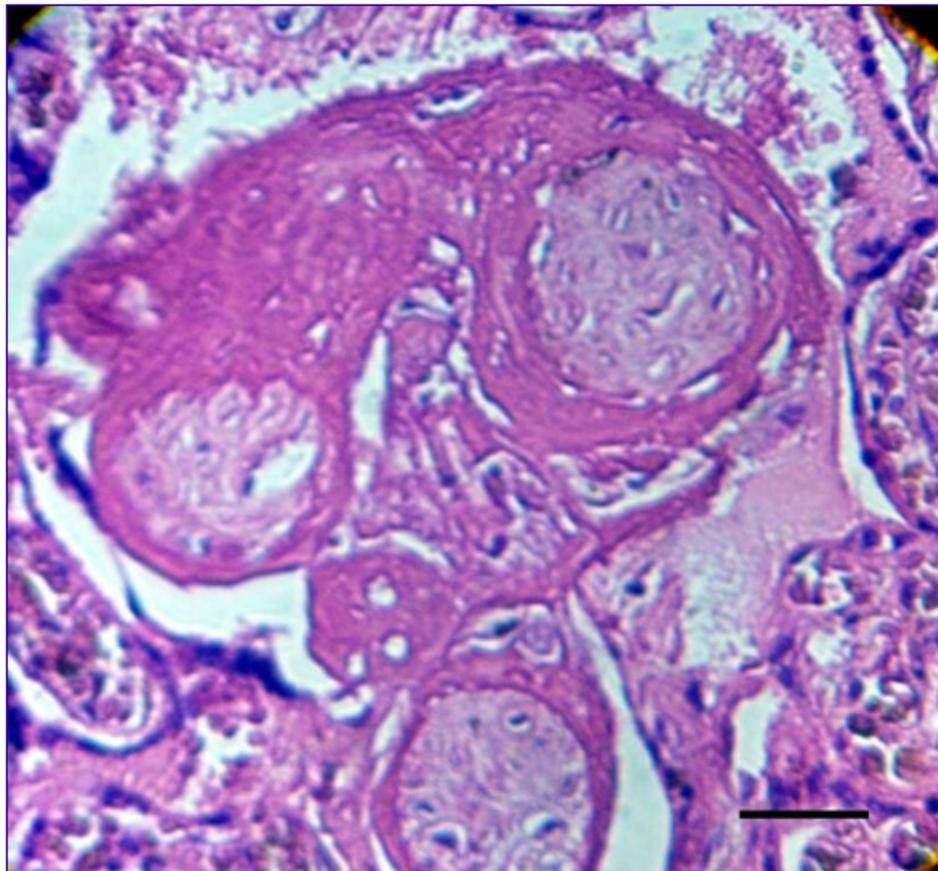


Fig.5. Vellosidades fibróticas rodeadas por deposición de sustancia fibrinoide en una región de infarto placentario. Barra: 48 μ m

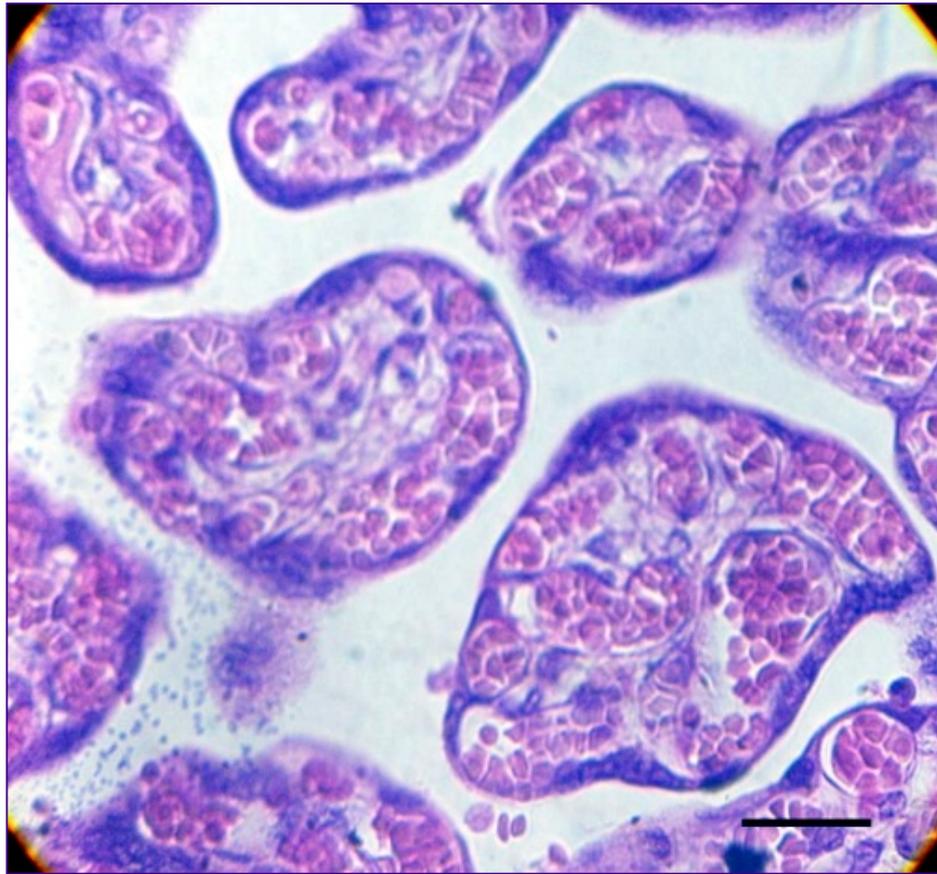


Fig.6. Imágenes de corangiosis se observan en las vellosidades mostradas. Barra: 35µm

DISCUSIÓN

De acuerdo con Kingdom and Kaufmann⁸ el tipo de hipoxia que está ocurriendo en la unidad feto-placentaria de este caso de placenta infectada por *P.vivax* es la hipoxia post placentaria ya que la placenta manifiesta rasgos de mala perfusión placentaria debido a la obstrucción de vasos feto placentarios; la hipovascularidad encontrada es reflejo de que hay una reducción en la expresión de factores de crecimiento endotelio vascular manifestada por una angiogénesis reducida. Los capilares vellosos están pobremente desarrollados y la absorción de gases y nutrientes está disminuida creando en el espacio interveloso una concentración elevada de oxígeno, situación conocida como "hyperoxia" que no favorece la angiogénesis. El daño hipóxico medido mantiene al feto en una condición de hipoxia mientras que la madre está normóxica. Esta situación, donde elevados niveles de oxígeno intraplacentario que impiden el normal crecimiento de la vellosidad es causa de severa RCIU¹.

El alto porcentaje de nódulos sincitiales, fibrosis estromal e hipovascularidad vellosa encontrada en la placenta infectada es indicativo de que las vellosidades van hacia una necrosis tisular que disminuye su número y la situación antes mencionada se agrava. La presencia de nódulos expresa el camino del sincitio hacia la apoptosis y la hipovascularidad la falta de vasos fetales para absorber nutrientes con la subsecuente formación de una vellosidad fibrótica asociada a deposición de fibrinoide¹.

Durante mucho tiempo se consideró la infección por *P.vivax* como benigna en razón de que los eritrocitos infectados no secuestraban en el espacio interveloso debido a fallas de adherencia a diferencia de lo que ocurría con *P.falciparum*; ahora es causa de malaria severa y fatal en regiones endémicas⁹. El aumentado número de severas manifestaciones de infecciones por *P.vivax* similares a las observadas por *P. falciparum* sugieren que hay mecanismos de adhesión que ambos comparten y que la fuerza de la interacción con los vasos sanguíneos es similar pero inferior en *P.vivax* capaz de adherirse también a células endoteliales de pulmón, cerebro y placentarias¹⁰. La severidad resulta de la adhesión y secuestro en la vasculatura así como de la liberación de moléculas bioactivas junto con la respuesta inflamatoria del huésped mediante la producción de citocinas y quimiocinas¹¹.

La oclusión de la luz en los vasos de vellosidades troncales nos revela mala perfusión sanguínea en las vellosidades terminales lo que determina la vía hacia la apoptosis del trofoblasto y en consecuencia la vellosidad pierde la estructura para la absorción de gases y nutrientes^{3, 10}. La trombosis intervellosa probablemente haya sido originada por obstrucción de los vasos utero-placentarios por eritrocitos secuestrados en ellos reduciéndose el flujo hacia el espacio interveloso. Esto contribuye con la formación de infartos³ incrementándose la hipoxia ante la cual la placenta en un mecanismo fisiológico de compensar la escasez de oxígeno, en algunas regiones, reacciona mediante un proceso de hiper-capilarización del estroma de la vellosidad o corangiosis como la aquí demostrada.

Los efectos del paludismo por *P.vivax* durante el embarazo se conocían muy poco en referencia al proceso patogénico de la

infección y la correspondiente respuesta inmune¹²⁻¹³. Hoy en día se describen como anemia materna y bajo peso al nacer los principales efectos aunque los abortos, nacidos muertos o prematuros no son frecuentes cuando se comparan con los efectos de *P. falciparum*¹⁴. El decrecimiento del peso del recién nacido suele ser mayor en multigravidas¹². Cualquier mujer embarazada menor de 20 años, primigesta, primoinfectada puede estar en riesgo de aborto, amenaza de aborto o de nacimiento prematuro en regiones donde el *P. vivax* tiene un 78.69% de episodios o ataques de malaria en la población¹⁵. Recientemente se reportó la presencia de hemorragia retinal¹⁶. Los efectos del paludismo durante el embarazo son ahora bien documentados.

En zonas de baja transmisión de malaria los cambios placentarios como aumentado número de células inflamatorias, deposición de fibrina, prominencia de células citotrofoblásticas y nódulos sincitiales fueron significativamente mayor en mujeres infectadas con *P. falciparum* comparadas con mujeres infectadas con *P. vivax*¹⁷. Siendo los cambios menores con *P. vivax* no se explica el porqué existe también una similar reducción de peso en el nacimiento lo que ha llevado a la afirmación de que el daño patológico persistente en la placenta, como el aquí demostrado, no es el factor más determinante en la reducción del peso. Infecciones con ambas especies de plasmodios (infecciones mixtas) no resultaron en cambios placentarios diferentes de aquellos producidos por *P. falciparum* solo. Así se afirma que el efecto sobre la reducción de peso en el recién nacido no puede resultar de la presencia física de cambios placentarios irreversibles sino más bien de un insulto inmunológico agudo¹⁷.

En el caso acá estudiado el crecimiento placentario está restringido por la presencia de trombos seriados en la vasculatura de la placa corial³ y la obstrucción de vasos en las vellosidades troncales provocada posiblemente por la presencia de eritrocitos infectados con tendencia a la agregación o por la adherencia por largo tiempo en la vasculatura placentaria permaneciendo allí secuestrados¹⁴. La literatura, en general, señala que trombosis de vasos troncales es indicativa de insuficiencia placentaria grave que contribuye con disminución del peso al nacer.

La hipoxemia así originada restringe el crecimiento fetal y ha sido correlacionada con la falta de flujo en la arteria umbilical: un indicador de restricción del crecimiento intrauterino. Cuando esto ocurre hay pérdida de aminoácidos esenciales desde el feto hacia la placenta lo que explicaría la pérdida de peso en estos casos¹⁸.

Estudios de biología molecular realizados con factores de crecimiento que afectan el desarrollo de los vasos de la vellosidad y factores que inducen hipoxia en ella no han aclarado el papel de la hipoxia en la placenta malárica que pudiera explicar la RCIU fetal¹⁹. Nuestro estudio exhibe la evidencia de que la hipoxia juega un papel en la placenta malárica que pudiera estar asociada, entre otros factores, a la disminución del peso del recién nacido. En efecto, la presencia de lesiones hipóxico-isquémicas caracterizadas en la literatura por incrementada presencia de citotrofoblastos y eritrocitos nucleados en los vasos estromales de las vellosidades; así como el incrementado número de nódulos sincitiales considerados como una adaptación fisiológica a la hipoxia²⁰⁻²¹ aquí observados los cuales se localizan en regiones donde el espacio intervelloso está disminuido u ocluido; más la presencia de vellosidades avasculares o fibróticas han indicado un ambiente propio de bajas tensiones de oxígeno que pronosticarían bajo peso al nacer.

Si la cloroquina ha resultado ser inocua e inalterable²²⁻²³ en el embarazo, estos cambios serían producto de la acción inicial de la infección por *P. vivax* en el espacio intervelloso donde eritrocitos infectados, probablemente, provocaron una infiltración inflamatoria intervellosa mononuclear masiva, con la subsiguiente producción de interleucinas que pueden también estar asociadas con el bajo peso al nacer. Una alteración del equilibrio de citocinas y quimiocinas como descrita para *P. falciparum* estaría dañando la placenta según los nuevos avances de la biología molecular²⁴. Por otro lado, utilizando un método nuevo de clasificación histológica mediante secciones congeladas, fijadas e incluidas en parafina se ha tratado de asociar la inflamación y la cantidad de pigmento malárico depositado en el espacio intervelloso con el peso al nacer en placentas afectadas por *P. falciparum*²⁵.

CONCLUSIONES

El daño velloso hipóxico extenso encontrado en la estructura de las vellosidades placentarias infectadas por *P. vivax* es mayor que el presentado en las vellosidades de la placenta normal lo cual posiblemente estaría impidiendo el suministro de gases y nutrientes que asociado a otros factores desconocidos estimularía a nivel fetal la subsiguiente pérdida de peso fetal.

REFERENCIAS

- 1.- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th edition- New York: Springer-Verlag; 2000.
- 2.- Ferrari E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Ghidini A, Pardi G. Uterine doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999; 20:389-394.
- 3.- Castejon S O C, Molinaro VMP, de Zamora MG. La vellosidad placentaria en el caso de primigesta infectada por *Plasmodium vivax* y tratada con cloroquina. *Gac Med Caracas* 2001; 109:345-351.
- 4.- Metzger WG, Giron AM, Vivas MS, González J, Charrasco AJ, Mordmuller BG et al. A rapid malaria appraisal in the Venezuelan Amazon. *Malar J* 2009;8:291
- 5.- Gómez E, López E, Ache A. Malaria and pregnancy. San Isidro Parish, Municipality Sifontes, State of Bolivar, Venezuela 2005-2006. *Invest Clin* 2009; 50:455-464.

- 6.- Dellicour S, Tatem AJ, Guerra CA, Snow RW, Kuile FO. Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: A demographic study. *Plos Med* 2010; 7: e 1000221.
- 7.- Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, Menendez C, Verhoeff FA, McGready R et al. The sick placenta -the role of malaria. *Placenta* 2004; 25:359-378.
- 8.- Kingdom JCP, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origen of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18:613-621.
- 9.- Anstey NM, Russell B, Yeo TW, Price RN. The pathophysiology of vivax malaria. *Trends Parasitol* 2009; 25:220-227.
- 10.- Carvalho BO, López SC, Nogueira PA, Orlando PP, Bargieri DY, Blanco YC et al. On the cytoadhesion of plasmodium vivax-infected erythrocytes. *J Infect Dis* 2010; 202:638-647.
- 11.- Mackintosh CL, Beeson JG, Marsh K. Clinical features and pathogenesis of severe malaria. *Trends Parasitol* 2004; 20:597-603.
- 12.- Nosten F, McGready R, Simpson JA, Thwai KL, Balkan S, Cho T et al. Effects of plasmodium vivax malaria in pregnancy. *Lancet* 1999; 354:546-549.
- 13.- Beeson JG, Duffy PE. The immunology and pathogenesis of malaria during pregnancy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; 297:187-227.
- 14.- Rodríguez MAJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M et al. Pregnancy outcomes associated with Plasmodium vivax malaria in northeastern Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:755-757.
- 15.- Chagas EC, do Nascimento CT, de Santana Filho FS, Botto Menezes CH, Martinez Espinosa FE. Impact of malaria during pregnancy in the Amazon region. *Rev Panam Salud Pública* 2009; 26:203-208.
- 16.- Lee JH, Chin HS, Cheng MH, Moon YS. Retinal hemorrhage in Plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82:219-222.
- 17.- McGready R, Davison BB, Stepniwskak K, Cho T, Shee H, Brockman A et al. The effects of Plasmodium vivax infections on placental histopathology in an area of low malaria transmisión. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70:398-407.
- 18.- Robinson JS, Owens J. Placenta y crecimiento intrauterino retardado. En: Redman CWG, Sargent IL, Starkey PM (eds). *La placenta humana*. Barcelona: Masón SA, 1995.p.445-460.
- 19.- Boeuf P, Tan A, Romagosa C, Radford J, Mwapasa V, Molyneux ME et al. Placental hypoxia during placental malaria. *J Infect Dis* 2008; 197: 757-766.
- 20.- Heazell AEB, Moll SJ, Jones CJP, Baker PN, Crocker IP. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. *Placenta* 2007; 28:S33-S40.
- 21.- Crocker IP, Janner OM, Myers JE, Bulmer JN, Walraven G, Baker PN. Syncytiotrophoblast degradation and the pathophysiology of the malaria infected placenta. *Placenta* 2004; 25: 273-282.
- 22.- Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: A review. *Drug Saf* 2004; 27:25-61.
- 23.- McGready R, Thwai KL, Cho T, Samuel, Looreesuwan S, White NJ, et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:180-184.
- 24.- Mens PF, Bojtor EC, Schallig HD. Molecular interactions in the placenta during malaria infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:126-132.
- 25.- Muehlenbachs A, Fried M, McGready R, Harrington WE, Mutabinwa TK, Nosten F et al. A novel histological grading scheme for placental malaria applied in areas of high and low malaria transmission. *J Infect Dis* 2010;202:1608-1616

AGRADECIMIENTO: al Dr. Edinson Vivas por la placenta obtenida en el Ambulatorio AR-1 de El Paují, Sta. Elena de Uairén; al Asistente de Enfermería Douglas Scott por facilitar información médica; al Inspector de Malariología Alex Briceño por el diagnóstico específico del *P.vivax* y personal técnico del Servicio de Diagnóstico de la sección de Malariología del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Maracay, Edo. Aragua. A la coordinación administrativa por el fondo fijo institucional de la Facultad de Ciencias de la Salud para el CIADANA.

CORRESPONDENCIA:

Prof. Olivar C Castejón.

Profesor Titular en Biología Celular.

Director del CIADANA. Laboratorio de Microscopía Electrónica.

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo - Núcleo Aragua.

Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA). Maracay, Edo. Aragua, Venezuela.

Apdo. 4944.

E-mail: olivar.ciadanauc@gmail.com

Recibido, 29 de marzo de 2011. Recibido revisado, 28 de abril de 2011

Publicado, 30 de abril de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

ÚLCERAS ESCROTALES SECUNDARIAS A TRATAMIENTO CON ÁCIDO TRANSRETINOICO (ATRA)

M. Victoria Cuevas-Ruiz, Carmen Jiménez-Alfaro*, Beatriz Cuevas-Ruiz.

Servicios de Hematología-Hemoterapia y *Medicina Interna. Complejo
Asistencial Universitario de Burgos.
Burgos, España

[bcuevas @ hgy.es](mailto:bcuevas@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:55-59.

RESUMEN:

El ácido trans retinoico es el fármaco de elección en el tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda. El efecto secundario más grave del fármaco es el síndrome de diferenciación, pero puede ocasionar lesiones en piel y úlceras escrotales.

Presentamos el caso de un varón con leucemia promielocítica aguda que recibió ATRA y presentó úlceras escrotales

PALABRAS CLAVE: Leucemia promielocítica aguda. ATRA. Úlceras escrotales.

SUMMARY:

All-trans retinoic acid (ATRA) is the drug of choice in the treatment of acute promyelocytic leukemia. The most serious side effect of the drug is the syndrome differentiation, but can cause skin lesions and scrotal ulcers.

We report the case of a male with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and scrotal ulceration.

KEY WORDS: Acute Promyelocytic leukemia. All-trans retinoic acid. Scrotal ulceration.

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LAP) o M3 de la clasificación (FAB French-American-British (FAB) es un tipo de leucemia ya descrita por Hillestad¹ caracterizada por la presencia de promielocitos patológicos y una infiltración de blastos menor del 30%².

La M3 constituye un grupo, en el que se incluyen diversas variantes³. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud, reconoce dos subtipos: un grupo con traslocación (15;17) (q22;q21); (PML/RAR?) que englobaría las variantes morfológicas clásica hipergranular y la hipogranular y otro grupo con traslocaciones variantes con implicación en el gen RAR α ⁴. La clasificación morfológica incluye 2 variantes principales que difieren en su presentación clínica y en su pronóstico: la variante hipergranular y la hipogranular³. Además existen otras variantes como la LAP con gránulos basófilos o con gránulos eosinófilos, la LAP hiperbasófila y los tipos similares al mieloblasto⁵.

Su frecuencia entre las leucemias agudas es del 5-10 % . Puede presentarse de novo o ser secundaria al uso de fármacos como los

inhibidores de la enzima topoisomerasa II⁶ o mitoxantrone⁷.

La LPA infantil supone el 7-10 % de todos los casos⁸.

El pronóstico de los pacientes con Leucemia aguda promielocítica, ha mejorado tras la introducción del tratamiento con all-trans retinoic acid (ATRA)⁹.

El grupo de De la Serna y col. describe una tasa de remisión completa del 91%, siendo el resto fallos en la inducción y muerte durante la misma. La causa más común de fallecimiento durante al inducción fue la hemorragia (5%) seguida de la infección (2,3%) y del síndrome de diferenciación (1,4%). En el análisis multivariante se identificaron las características que aumentaron el riesgo de muerte por hemorragia como: creatinina anormal, cifra elevada de blastos en sangre periférica y presencia de coagulopatía), por infección: edad mayor de 60 años, sexo masculino y fiebre al debut y del síndrome de diferenciación: Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] score >1 y bajos niveles de albúmina¹⁰.

Desde la descripción inicial de la LPA, se observó que un gran número de casos se acompañaban de coagulopatía lo que confiere un pronóstico adverso ya que la mortalidad por hemorragia sigue siendo causa de muerte temprana. La patogénesis de la coagulopatía es compleja e incluye coagulación intravascular diseminada, fibrinolisis y proteólisis provocando principalmente fenómenos hemorrágicos, aunque también pueden presentarse eventos trombóticos¹¹

Se ha descrito una elevada expresión de anexina II en las células leucémicas; ésta es una proteína con alta afinidad por el plasminógeno y por el activador tisular del plasminógeno y también actúa como cofactor de la activación del plasminógeno (tPA). Como resultado ambos, el plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno están incrementados en la superficie celular leucémica. La anexina II es expresada en grandes cantidades en las células endoteliales de la microvascularización cerebral, y se ha sugerido que esta elevada la cantidad podría intervenir en la alta incidencia de hemorragia cerebral en LPA en comparación con la hemorragia a otros niveles.

El tratamiento de la coagulopatía es el de soporte, con transfusiones de plaquetas y plasma, crioprecipitado y concentrado plasmático de fibrinógeno; la medida más importante es el pronto inicio del tratamiento con ATRA ante la sospecha diagnóstica de LPA, antes incluso de la confirmación genética¹²

El ATRA induce maduración y posterior apoptosis de los blastos de la LPA. El tratamiento con ATRA es bien tolerado pero ocasionalmente aparecen efectos secundarios.

Presentamos el caso de un adolescente con LPA y úlceras escrotales secundarias al tratamiento con ATRA.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 17 años de raza caucásica, sin antecedentes personales que acudió en mayo de 2009, por epistaxis, cefalea frontal y fiebre. No refería antecedentes personales de interés.

En la exploración física se objetivó una temperatura de 38.4°C; petequias en paladar, tobillos y dorso de pies. Se palpaban pequeñas adenopatías inferiores al centímetro en región submandibular izquierda y axilar derecha; en abdomen se palpaba esplenomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal.

El hemograma evidenció los siguientes valores: Hb 141 g/l, VCM 85 fl, leucocitos 108,7 x 10⁹/l, plaquetas 42 x 10⁹/l con una morfología de sangre periférica en la que se observaba un 90% de células blásticas de gran tamaño, núcleo lobulado con signo del hachazo, citoplasma basófilo microgranular, con ocasionales bastones de Auer pero sin astillas.

El estudio de coagulación reveló un tiempo de protrombina del 49 %, un tiempo de tromboplastina parcial activado de 27 segundos (control 34 segundos), fibrinógeno 150 mg/dl y Dímeros-D > 20 ng/dl (0.1- 0.3). En la bioquímica destacaba: LDH 2.591 UI/L (240-683) .

Con la sospecha diagnóstica de Leucemia Promielocítica Aguda y Coagulación intravascular diseminada asociada, se inició tratamiento de soporte con plasma, concentrado plasmático de fibrinógeno (Hemocompletan ©), transfusión de aféresis de plaquetas y antibiótico de amplio espectro (Meropenem 1 gr/8 h) previa extracción de hemocultivo y urocultivo.

Se solicitó TAC craneal, no observándose signos de sangrado agudo ni efecto de masa, permaneciendo la línea media centrada. La ecografía abdominal mostraba una ligera hepatomegalia y esplenomegalia.

El aspirado de médula ósea fue informado como infiltrado por un 88% de células blásticas de mediano tamaño, la mayoría con núcleo monocitoide con imagen "en hachazo" y citoplasma finamente granular; así mismo se apreciaban células con citoplasma hipergranular. El diagnóstico fue compatible con Leucemia Aguda Promielocítica variante microgranular.

El inmunofenotipo con reactividad de las células blásticas (90%) frente a los distintos

marcadores fue: cMPO: positivo debil, cCD: negativo, cCD79a: negativo, TdT: negativo, CD34: negativo, HLA DR: 37% +, CD117: 17% +, CD13: positivo++, CD33: positivo++, CD65: negativo, CD123: positivo ++, CD16: negativo, CD11b: negativo, CD15: negativo, CD14: negativo, CD64: negativo, CD63: negativo, Glicoforina A: negativo, CD61: negativo, CD19: negativo,

CD7: negativo, CD2: negativo, CD45: positivo débil, CD56: negativo, CD71: negativo.

El cariotipo reveló que de las metafases analizadas presentaban intercambio recíproco de material entre los cromosomas 15q y 17q: 46,XY [9]. 46,XY,t(15;17)(q21;q11)[11]. El estudio de hibridación in situ con sondas específicas de la traslocación (15; 17) mostraba fusión PML/RAR lo que confirmó el diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda (89% de células patológicas).

Con el diagnóstico de LPA se inició tratamiento según protocolo LPA 2005 de PETHEMA alto riesgo (menos de 60 años y leucocitos superiores a $10 \times 10^9/l$). Recibió tratamiento de inducción con Idarrubicina 12 mg/m^2 , vía endovenosa los días 2, 4, 6 y 8 asociada a ATRA 45 mg/m^2 oral en dos dosis (se redujo la dosis a 25 mg/m^2 por edad menos de 20 años) hasta remisión completa. Así mismo, se pautó dexametasona durante 16 días, para evitar el síndrome del ATRA. Recibió tratamiento con Rasburicasa (0.2 mg/kg/día , durante 4 días) como profilaxis del síndrome de lisis tumoral.

El día 21 del inicio del tratamiento presentó foliculitis en ingle y muslo izquierdo, por lo que se inició tratamiento con Linezolid a dosis de 600 mg/12 horas . 48 horas después se produjo la ulceración de algunos de los folículos; se realizó cultivo de las úlceras y se solicitó valoración por el Servicio de Cirugía General que para descartar gangrena de Fournier, solicitó Ecografía testicular, en la que únicamente se observaba una pared escrotal engrosada, hipervascularizada, fundamentalmente en el lado izquierdo, de aspecto inflamatorio y un TAC pélvico, con el hallazgo de edema escrotal izquierdo con hidrocele reactivo sin signos de gangrena testicular y con presencia de pequeñas adenopatías inguinales bilaterales. 4 días después el paciente quedó afebril (figura 1).



Para facilitar la recuperación de la aplasia postquimioterapia recibió factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) durante 5 días. Al alta se continuó el tratamiento con curas locales con mupirocina e hidrocortisona y no se suspendió el ATRA.

A los 15 días de la aparición de las úlceras escrotales se observó la resolución del cuadro, no reproduciéndose posteriormente a lo largo del tratamiento.

El paciente se encuentra actualmente en remisión completa citogenética y molecular y continúa con el tratamiento de mantenimiento correspondiente al protocolo LPA 2005 de PETHEMA alto riesgo.

DISCUSIÓN

Desde la introducción del ATRA en los esquemas de tratamientos quimioterápicos de la Leucemia Promielocítica Aguda, se han comunicado diversos efectos secundarios del fármaco, la mayoría leves.

El síndrome del ATRA, el mayor efecto secundario se presenta en el 15 % de los pacientes y con la administración de altas dosis de dexametasona de forma temprana se reduce la incidencia hasta el 1-1,5%. Este síndrome consiste en fiebre alta, distres respiratorio e infiltrados pulmonares con leucocitosis, insuficiencia renal, hepática, derrame pleural y pericárdico y edema generalizado¹³.

Al igual que otros retinoides, los efectos adversos afectan a piel y mucosas, apareciendo sequedad en ambas así como queratitis en el 24 al 65% de los pacientes¹⁴.

Así mismo, se ha descrito como efecto secundario la aparición de úlceras escrotales secundarias al uso de ATRA¹⁵.

Esta complicación habitualmente se presenta en niños y sobre todo en pacientes asiáticos. Las lesiones pueden aparecer desde el día 10 al 29 del inicio del tratamiento y la mejoría se produce desde los 7 días a los 3 meses de la presentación. En ocasiones la aparición de la úlcera se acompaña de fiebre y se ha descrito la progresión a gangrena de Fournier, posiblemente por sobreinfección de la úlcera escrotal. Se recomienda el tratamiento antibiótico de amplio espectro, curas locales y la asociación de tratamiento con corticoide. En algunos pacientes se suspendió el tratamiento con ATRA¹⁶.

Las biopsias de piel realizadas mostraron exclusivamente hallazgos inflamatorios¹⁷, implicándose la activación de citoquinas en la producción de las úlceras escrotales por ATRA.

El ATRA induce la producción de citoquinas como TNF-alfa, interleukinas y Interferon gamma, los cuales pueden activar a los leucocitos. También induce la transcripción de genes que codifican moléculas de adhesión leucocitaria, que lesionan directamente los tejidos. Se ha descrito que en algunos casos las úlceras escrotales aparecen concomitantemente con la recuperación de la cifra de los leucocitos¹⁷.

Curiosamente estas lesiones aparecen solo durante la inducción y no durante el tratamiento subsecuente¹⁶.

Como en los casos publicados, nuestro paciente evolucionó satisfactoriamente, sin necesidad de retirar el tratamiento con ATRA y sin reaparición de las úlceras en los ciclos posteriores ni durante el tratamiento de mantenimiento.

REFERENCIAS

- 1.- Hillestad LK. Acute Promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159(3):189-194.
- 2.- Warrell RP Jr, de Thé H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 177-189.
- 3.- Castoldi GL, Liso V, Specchia G, Tomasi P. Acute promyelocytic leukemia: morphological aspects. *Leukemia* 1994; 8: 1141-1146.
- 4.- Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, Groupe de Français de d'Hématologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies". *Blood* 2000; 96: 1297-1308.
- 5.- Woessner S, Florensa L. La Citología óptica en el diagnóstico hematológico. Ed Acción Médica SA y Fundación de Hematología y Hemoterapia 2006. Capítulo 8: Leucemias agudas. Introducción al estudio de las leucemias agudas. Clasificación. Descripción de las distintas variedades. Formas especiales. Página 347-444.
- 6.- Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 1529-1538.
- 7.- Hasan SK, Mays AN, Ottone T et al. Molecular análisis of t(15;17)genomic breakpoints in secondary acute promyelocytic leukemia arising after treatment of múltiple sclerosis. *Blood* 2008; 112: 3383-3390.
- 8.- Guglielmi, C., Martelli, M.P., Diverio, D. Et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *British Journal of Haematology* 1998; 102: 1035-1041.
- 9.- Fenaux, P., Chastang, C., Chevret, S. et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192-2000.
- 10.- De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E et al . Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic and idarubicin. *Blood* 2008; 111: 3395-3402.
- 11.- Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79:543-553.
- 12.- Stein E, McMahon B, Kwaan H et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Haematol* 2009; 22: 153-163.
- 13.- Fenaux, P., Chastang, C., Chevret, S. et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192-2000.
- 14.- Gillis JC, Goa KL. Tretinoin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use in the management of acute promyelocytic leukaemia. *Drugs* 1995; 50: 897-923.
- 15.- Tajima K, Sagae M, Yahagi A, Akiba J, Suzuki K, Hayashi T, Satoh S. Scrotum exfoliative dermatitis with ulcers

associated with treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Rinsho Ketsueki. 1998 ;39 :48-52.

16.- Naithani, R, Kumar R, Mahapatra M. Fournier's Gangrene and Scrotal Ulcerations During All-Trans-Retinoic Acid Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 303-304.

17.- Shimizu D, Nomura K, Matsuyama R, et al. Scrotal ulcers arising during treatment with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Intern Med 2005;44:480-483.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz Cuevas Ruiz.

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

E-mail: [bcuevas @ hgy.es](mailto:bcuevas@hgy.es)

Recibido, 15 de abril de 2011.

Publicado, 30 de abril de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores

Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



VALOR DEL ESTRONCIO EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS SECUNDARIAS A CAÍDAS EN PERSONAS MUY ANCIANAS PORTADORAS DE OSTEOPOROSIS PRIMARIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Carlos G. Musso, Ricardo Jáuregui, Agustín Ciapponi

Centro Médico Agustin Rocca. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:60-67.

[English version](#)

[Comentario del revisor Dr. Hugo Alberto Schifis](#). Presidente de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátría. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina..

[Comentario del revisor Dr. Ignacio Martínez Sancho MD](#). Médico de Familia. Centro de Salud "Gamonal Antigua". Burgos, España.

RESUMEN

Introducción: dado que entre el 25-30% de las fracturas óseas, y 60% de las fracturas de cadera de la población general, acontecen en el subgrupo correspondiente a las mujeres muy ancianas. Esto se debe a la alta prevalencia de osteoporosis primaria e incidencia de caídas característica de este grupo, hemos decidido investigar el valor del estroncio en la prevención de fracturas óseas secundarias a caídas en personas muy ancianas portadoras de osteoporosis primaria por medio de una revisión sistemática de la bibliografía.

Material y Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la metodología Cochrane. De los 8 los documentos inicialmente recuperados, sólo 2 terminaron siendo incluidos (2 revisores independientes, seleccionaron evaluaron y extractaron los datos de los estudios incluidos) por ser los únicos que cumplían con el criterio de elegibilidad de ser estudios realizados sobre una población de pacientes muy ancianos: mayor de 74 años de edad, totalizando 2616 personas en estudio.

Resultados: a pesar la abundancia de datos a favor del tratamiento con estroncio, hay un riesgo relativo para fractura no vertebral al año de tratamiento que pasa por la unidad: 0.58 [0.32, 1.06]. En cuanto al riesgo de fractura a nivel de la cadera, existe ciertas diferencias respecto de los datos antes mencionados. Por un lado, la reducción del riesgo de fractura (32%) luego de 3 años de tratamiento con ranelato de estroncio documentada por el estudio Seeman 2006 no alcanzó significación estadística ($p=0.112$), y su riesgo relativo pasa por la unidad: 0.68 [0.45, 1.05]

Sin embargo, el estudio Reginster 2008 demostró luego de 5 años de tratamiento con ranelato de estroncio una reducción mayor (43%) y estadísticamente significativa ($p=0.036$).

Estos datos podrían significar que tal vez el hueso de la cadera requiera un tiempo de exposición más prolongado al estroncio para verse beneficiado en una efectiva reducción de su riesgo de fractura.

Conclusiones: la mayor reducción del riesgo de fractura se vio en fracturas vertebrales respecto de las no vertebrales, si bien los IC 95% se superponen ampliamente. Así mismo, el mayor efecto anti-fractura se documento luego del año de tratamiento con ranelato de estroncio respecto de los 3 años del mismo, así como también se documento una mayor reducción del riesgo de

fractura a los 3 años de tratamiento respecto de los 5 años del mismo. Concluimos que hay pruebas que apoyan la utilidad del ranelato de estroncio, en dosis de 2 gramos diarios suministrado durante al menos 3 años, para reducir significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres muy ancianas con osteoporosis primaria.

PALABRAS CLAVE: Estroncio. Fracturas. Osteoporosis.

SUMMARY: VALUE OF STRONTIUM IN THE PREVENTION OF BONE FRACTURES CAUSED BY FALLS IN VERY OLD PATIENTS WHO SUFFER FROM PRIMARY OSTEOPOROSIS: A SYSTEMATIC REVISION.

Introduction: Since between 25-30% bone fractures, and 60% hip fractures in the general population are common in the subgroup which correspond to very old women. This happens due to the high predominance of primary osteoporosis and the incidence of falls which are characteristic of such group; thus, we have decided to investigate, through a systematic revision of the bibliography, the value of strontium in the prevention of bone fractures caused by falls in very old patients who suffer from primary osteoporosis.

Material and Method: A systematic revision of the literature was carried out following the recommendations of the Cochrane methodology. Out of the 8 documents initially recovered, only two were included (2 independent reviewers selected, evaluated and extracted the data from the included tests) since such tests were the only ones which complied with the eligibility criteria to be tests performed on a population of very old patients: older than 74 years old, thus reaching a total amount of 2616 patients who took part in this test.

Results: Despite the abundance of information in favour of the treatment using strontium, there is a relative risk in the case of non-vertebral fractures one year after treatment which goes through unit: 0.58 [0.32, 1.06]. Regarding the risk of fracture at the hip level, there are certain differences when it is compared with the aforementioned data. On the one hand, the reduction of the risk of fractures (32%) after 3 years of treatment with strontium ranelate documented by the Seeman test 2006 did not reach statistical significance ($p=0.112$), and its relative risk goes through unit: 0.68 [0.45, 1.05] Nevertheless, the Reginster 2008 test showed that after 5 years of treatment with strontium ranelate there was a bigger reduction (43%) which was statistically significant ($p=0.036$) (Tables 1 and 4). Such data could mean that the hip bone may need a longer period of exposure to strontium to benefit from an effective reduction of its risk of fracture.

Conclusions: The biggest reduction in the risk of fracture was evidenced in vertebral fractures compared with the non vertebral fractures, even when the IC 95% overlap significantly. Additionally, the biggest anti-fracture effect was documented one year after treatment using strontium ranelate in comparison with the 3 years of the same treatment, as well as a bigger reduction in the risk of fracture after 3 years compared with five years of it. We conclude that there are tests that support the use of strontium ranelate, in 2 grams doses administered daily for at least 3 years, to achieve a significant reduction of the incidence of vertebral as well as non vertebral fractures in very old women with primary osteoporosis.

KEY WORDS: Strontium. Fractures. Osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, entre el 25-30% de las fracturas óseas, y 60% de las fracturas de cadera de la población general, acontecen en el subgrupo correspondiente a las mujeres muy ancianas (edad mayor de 75 años). Esto se debe a la alta prevalencia de osteoporosis primaria e incidencia de caídas característica de este grupo¹.

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso que provoca aumento de la fragilidad ósea y riesgo de fractura^{2,3} mientras que la caída como síndrome geriátrico consiste en una complicación propia del trastorno en la marcha característico del anciano.

Dado lo antes mencionado, y el hecho de que este grupo etario va en claro aumento en el mundo occidental, la prevención de esta patología (osteoporosis) y sus complicaciones (fractura ósea, inmovilidad, etc) posee un decisivo impacto económico sobre los presupuestos de los sistemas de salud⁴.

La fragilidad ósea que caracteriza a la osteoporosis resulta de un desequilibrio en la remodelación ósea: la resorción ósea excede a la formación ósea, y el aumento de la tasa de remodelación a nivel tisular⁵. En 1994 un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud propuso que un individuo con densitometría ósea mayor de 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de un adulto joven padece osteoporosis⁶.

El tratamiento farmacológico para la prevención y el tratamiento de esta entidad incluye dos tipos principales de fármacos: agentes antiresorción y anabólicos. Los agentes antiresorción aumentan la resistencia ósea al disminuir la acción osteolítica. Por el contrario, los agentes anabólicos aumentan la resistencia ósea al aumentar la masa ósea debido a un aumento en la actividad osteoblástica^{7,8}.

Sin embargo existe un agente oral nuevo, el ranelato de estroncio, que posee el particular doble beneficio de no sólo ser un inhibidor de la resorción ósea (actividad osteoclástica), sino además un estimulador de formación de dicho tejido (actividad osteoblástica). Desde el punto de vista químico, este producto consta de dos átomos del catión divalente de estroncio estable (elemento natural) y una fracción orgánica (ácido ranélico) que se disocia a nivel gastrointestinal. El estroncio es un catión y está estrechamente relacionado desde el punto de vista físico con el calcio, un componente activo del esqueleto. El ácido ranélico es una molécula orgánica sumamente polar sin actividad farmacológica. Si bien se han probado diferentes dosis de ranelato de estroncio (0.125 - 2 g), se considera a la dosis de 2 gramos diarios como la más recomendada^{9,10}.

En función de todo lo expuesto decidimos investigar el valor del estroncio en la prevención de fracturas óseas secundarias a caídas en personas muy ancianas portadoras de osteoporosis primaria por medio de una revisión sistemática de la bibliografía.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó una Revisión Sistemática, para lo cual procedimos inicialmente a la elaboración de las siguientes preguntas guías recomendadas para la realización de una revisión sistemática de ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados que cumplieran con los siguientes *criterios de selección*:

- 1) Paciente/problema: muy ancianos (edad mayor de 75 años) portadores de osteoporosis (densidad mineral ósea de la columna lumbar de $<-2,5$ DE). (oldest old/ very old - osteoporosis)
- 2) Intervención: terapéutica con estroncio 2 gramos/día (strontium) al menos por el lapso de 2 años (además de recibir también calcio 500-1000 mg/día y vitamina D 400-800 UI/día).
- 3) Comparación: pacientes no tratados con estroncio: placebo (placebo) pero si recibiendo calcio 500-1000 mg/día y vitamina D 400-800 UI/día
- 4) Resultado (principal evento de interés): fractura (documentada radiológicamente) secundaria a caídas propiciadas por trastorno de la marcha senil (bone fracture - falls)

Se efectuó una búsqueda bibliográfica utilizando como palabras clave: los ítems antes detallados (en español e inglés) y siguiendo la estrategia recomendada por Haynes de búsqueda por "eslabones"

- 1) Los sistemas de información o nuevos libros sistemáticos,
- 2) fuentes de información secundaria o guías de práctica clínica bien realizadas.

[UpToDate®](#)

[TRIPDATABASE](#)

[Guidelines](#)

[CMA INFOBASE Clinical Practice Guideline](#)

[Evidencia en la Práctica Ambulatoria](#)

[Scottish Intercollegiate Guidelines Network](#)

[Evidencia Clínica](#)

[National Institute for Clinical Effectiveness](#)

[New Zealand Guidelines Group](#)

[ACP Journal Club](#)

[Evidence Based Medicine](#)

- 3) Revisiones sistemáticas y meta-análisis

[Biblioteca Cochrane.](#)

[DARE \(Database of Abstracts of Review of Effectiveness\)](#)

- 4) Búsqueda de artículos en bases Medline, Embase, Lilacs en forma completa y exhaustiva, siguiendo los criterios antes enunciados.

- 5) También se exploraron las listas de referencias de los estudios incluidos, y se consultaron expertos.

El periodo cubierto por la búsqueda fue de 10 años, en español e inglés.

Dos revisores, de forma independiente, seleccionaron, extractaron y evaluaron la calidad de los estudios. Se utilizó un método simple para la valoración de la calidad:

- Aleatorización apropiada
- Enmascaramiento de la asignación
- Cegamiento de la intervención
- Seguimiento completo
- Cegamiento de la medición de resultados

Fueron entonces 8 los documentos inicialmente recuperados, de los cuales sólo 2 terminaron siendo incluidos (tras evaluarse su calidad por 2 revisores independientes) por ser lo únicos que cumplían con el criterio de elegibilidad de ser estudios realizados sobre una población de pacientes muy ancianos: mayor de 74 años de edad.

Estudios seleccionados:

1) Seeman 2006: Se trata de un trabajo que analiza dos estudios internacionales, que evaluaron el efecto del estroncio ranelato (2 g/día) sobre la osteoporosis primaria. Estos estudios eran fase III, randomizados, doble ciegos, y controlados: Spinal osteoporosis therapeutic intervention (SOTI) y Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) seguidos durante 3 años¹¹⁻¹³.

2) Reginster 2008: Se trata de un estudio randomizado, doble ciego, controlado que evaluó el efecto del ranelato de estroncio (2 gramos/día) sobre la osteoporosis primaria durante 5 años de seguimiento (continuación del estudio TROPOS)¹⁴.

Dado que ambos estudios comparten pacientes, ya que ambos incluyen pacientes del estudio TROPOS, no realizamos tratamiento estadístico (meta-análisis) a la presente revisión sistemática.

RESULTADOS

Número de pacientes estudiados:

Uno de los estudios incluyó 1488 pacientes (151 del SOTI y 1405 del TROPOS) todos mujeres de edad mayor o igual a 80 años (sobre 6740 pacientes totales) (Seeman 2006); el otro incluyó 1128 mujeres mayores de 74 años (sobre 5091 mujeres postmenopáusicas), en total 2616 pacientes.

Duración del tratamiento:

3 años (Seeman, 2006)¹¹

5 años (Reginster 2008)¹⁴

Abandono:

Abandonaron el estudio 701 pacientes (47.1%) (Seeman, 2006)¹¹

El dropout en 5 años fue del 47% (Reginster 2008)¹⁴

Análisis estadístico:

El análisis de supervivencia fue realizado mediante la curva de Kaplan-Meier.

Los grupos de tratamiento fueron comparados usando un modelo de Cox (Seeman, 2006)¹¹

El análisis de supervivencia fue realizado mediante la curva de Kaplan-Meier.

Los grupos de tratamiento fueron comparados usando un modelo de Cox, y reconfirmado mediante el uso del log rank test (error tipo I del 5%)

Análisis de covariables: Student test y el número de pacientes con pérdida de talla: chi cuadrado (Reginster 2008)¹⁴.

Fracturas

Cuando se utilizaron 2 gramos/día de ranelato de estroncio el riesgo de fractura se redujo al año un 37% (p=0.012) y a los 3 años un 22% (p=0.040) (Seeman, 2006)¹¹, mientras que en otro estudio el riesgo de fractura se redujo un 15%: riesgo relativo 0.85 (0.73-0.99) p=0.025 luego de 5 años de tratamiento (Reginster 2008)¹⁴ (Tabla 1)

Tabla 1 : Estudio Seeman 2006

Estudio	Seeman 2006
Método	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado (duración 3 años) n: 1488
Participantes	Mujeres mayores de 79 años de edad y portadoras de osteoporosis
Intervención	Ranelato de estroncio 2 gramos/día vs placebo (además de suplementos de calcio hasta 1000 mg/día + vitamina D 400-800 UI/día)
Objetivo	Evaluar si existe diferencia significativa en el riesgo de fractura vertebral y no vertebral entre tratados con estroncio y con placebo

Fracturas vertebrales:

El riesgo de fractura vertebral se redujo al año un 59% ($p=0.002$), y a los 3 años un 32% ($p\leq 0.013$) (Seeman, 2006)¹¹, mientras que dicho riesgo se redujo un 24%: riesgo relativo 0.76 (0.65-0.88) $p\leq 0.001$ tras 5 años de tratamiento (Reginster 2008)¹⁴ (Tablas 1 y 2)

Tabla2: Estudio Reginster 2008

Estudio	Reginster 2008
Método	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado (duración 5 años) n: 1128
Participantes	Mujeres osteoporóticas mayores de 74 años de edad
Intervención	Ranelato de estroncio 2 gramos/día vs placebo (además de suplementos de calcio hasta 1000 mg/día + vitamina D 400-800 UI/día)
Objetivo	Evaluar si existe diferencia significativa en el riesgo de fractura no vertebral entre tratados con estroncio y con placebo

Fracturas no vertebrales:

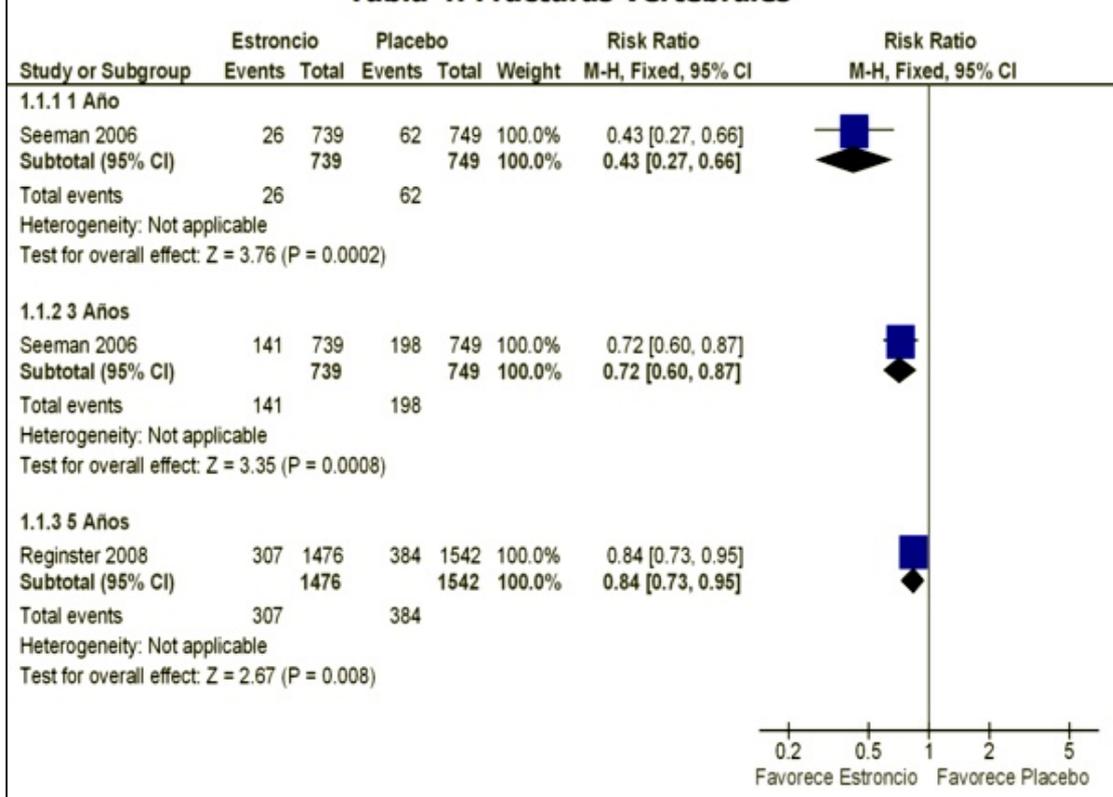
El riesgo de fractura no vertebral se redujo al año un 41% ($p=0.027$), y a los 3 años un 31% ($p\leq 0.011$), mientras que las fracturas no vertebrales mayores (cadera, muñeca, pelvis, sacro, clavícula, esternón y húmero) presentaron una reducción del 37% ($p=0.003$) (Seeman, 2006)¹¹ (Tablas 1 y 3)

Tabla 3: Efecto del ranelato de estroncio vs placebo

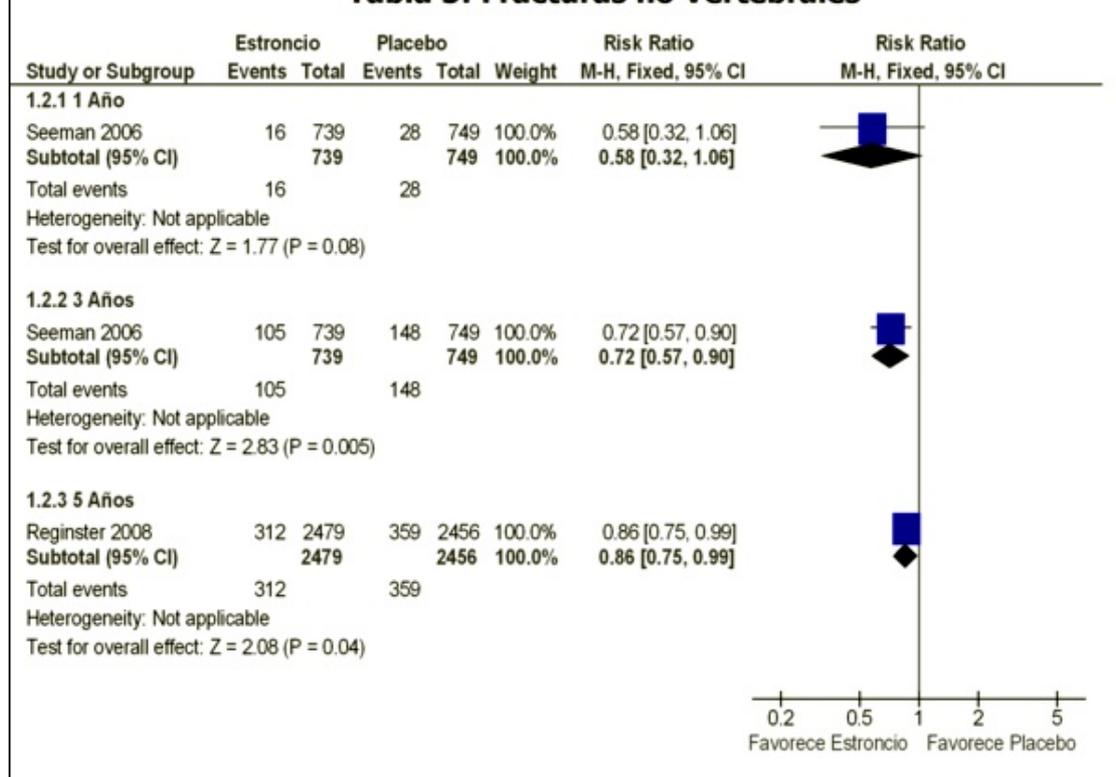
Outcome or Subgroup	Studies	N Participants	Statistical Method	Effect Estimate
1.1 Fracturas Vertebrales	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1.1 1 Año	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.43 [0.27, 0.66]
1.1.2 3 Años	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.72 [0.60, 0.87]
1.1.3 5 Años	1	3018	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.84 [0.73, 0.95]
1.2 Fracturas No Vertebrales	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.2.1 1 Año	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.58 [0.32, 1.06]
1.2.2 3 Años	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.72 [0.57, 0.90]
1.2.3 5 Años	1	4935	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.86 [0.75, 0.99]
1.3 Fracturas de cadera a 3-5 años	2		Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.3.1 3 Años	1	1488	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.68 [0.45, 1.05]
1.3.2 5 Años	1	4935	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.21 [0.17, 0.27]

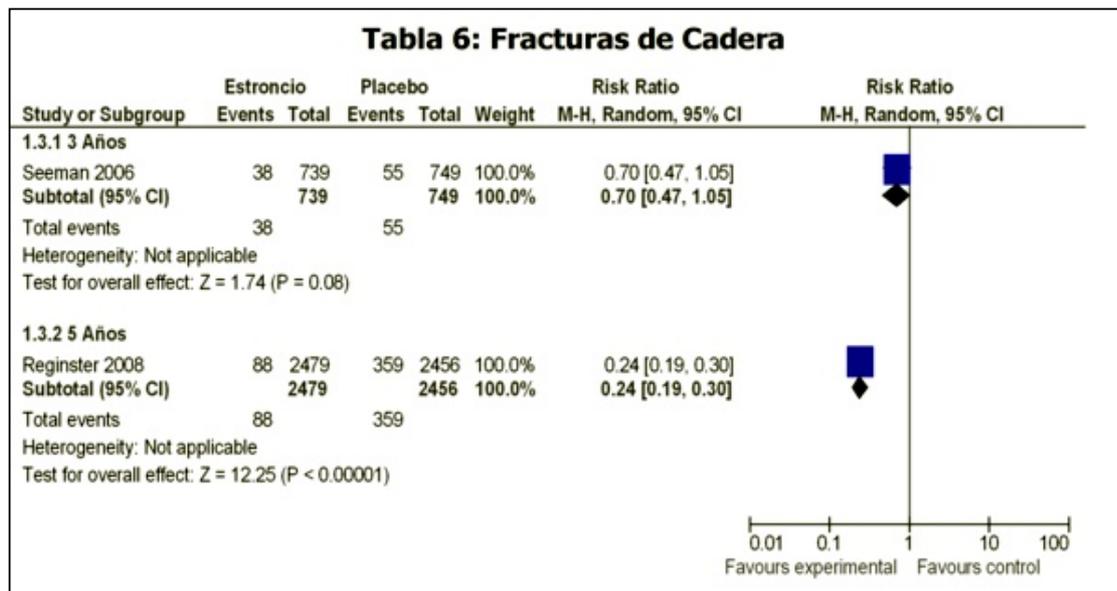
Fractura de Cadera:

El riesgo de fractura de cadera se redujo un 32%, pero sin alcanzar significación estadística ($p=0.112$) luego de 3 años de tratamiento con ranelato de estroncio (2 gr/día) (Seeman 2006)¹¹, mientras que el riesgo de fractura de cadera se redujo un 43%: riesgo relativo 0.57 (0.33-0.97) $p=0.036$ luego de 5 años de igual tratamiento (Reginster 2008)¹⁴. (Tablas 1 y 4)

Tabla 4: Fracturas Vertebrales**Eventos Adversos**

El estroncio ranelato resultó ser bien tolerado, sólo reportándose en el grupo tratado con esta droga una mayor incidencia de náusea, diarrea, cefalea, hipertensión arterial (Seeman, 2006)¹¹, así mismo este fármaco resultó ser también seguro en otro estudio, sólo reportándose en el grupo tratado con esta droga una mayor incidencia de náusea, diarrea, cefalea, dermatitis, eczema. La incidencia de tromboembolismo no resultó ser significativamente mayor en el grupo tratado (Reginster 2008)¹⁴.

Tabla 5: Fracturas no Vertebrales



DISCUSIÓN:

Dos ensayos cumplieron los criterios de inclusión: investigaron los efectos del ranelato de estroncio, en dosis de 2 gramos/día, comparado con placebo en una población mayor de 74 años de edad (muy anciana).

En base a los resultados pareciera haber una tendencia a un mayor efecto del tratamiento al año de su implementación (siempre teniendo en cuenta que los intervalos de confianza (IC) se solapan. La mayor reducción del riesgo de fractura se vio en aquellas vertebrales comparadas con las no vertebrales (Tablas 4, 5 y 6). Así mismo, el mayor efecto anti-fractura se documentó luego del año de tratamiento con ranelato de estroncio respecto de los 3 años del mismo, así como también se documentó una mayor reducción del riesgo de fractura a los 3 años de tratamiento respecto de los 5 años del mismo (Tablas 4, 5 y 6). El primer fenómeno (mayor reducción del riesgo de fractura a nivel vertebral) podría deberse a un mayor efecto del ranelato de estroncio sobre la densidad mineral ósea vertebral versus la no-vertebral. Con respecto al segundo fenómeno (mayor reducción de riesgo al año de tratamiento que a los 5 años del mismo), éste podría explicarse por el hecho de verse cada vez más fortalecido el tejido óseo a mayor tiempo de exposición al efecto del estroncio.

A pesar la abundancia de datos a favor del tratamiento con estroncio, hay un riesgo relativo para fractura no vertebral al año de tratamiento que pasa por la unidad: 0.58 [0.32, 1.06]. En cuanto al riesgo de fractura a nivel de la cadera, existe ciertas diferencias respecto de los datos antes mencionados. Por un lado, la reducción del riesgo de fractura (32%) luego de 3 años de tratamiento con ranelato de estroncio documentada por el estudio Seeman 2006¹¹ no alcanzó significación estadística (p=0.112). Incluso el riesgo relativo pasa por la unidad: 0.68 [0.45, 1.05]

Sin embargo, el estudio Reginster 2008¹⁴ demostró luego de 5 años de tratamiento con ranelato de estroncio una reducción mayor (43%) y estadísticamente significativa (p=0.036) (Tablas 3 y 6).

Estos datos podrían significar que tal vez el hueso de la cadera requiera un tiempo de exposición más prolongado al estroncio para verse beneficiado en una efectiva reducción de su riesgo de fractura. A la presente revisión sistemática no se le pudo realizar tratamiento estadístico (meta-análisis) debido a que los artículos en los que se basa compartían pacientes.

CONCLUSIÓN:

Hay pruebas que apoyan la utilidad del ranelato de estroncio, en dosis de 2 gramos diarios suministrado durante al menos 3 años, para reducir significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres muy ancianas con osteoporosis primaria.

REFERENCIAS:

- 1.- Boonen S, Mc Clung M, Eastell R, Fuleihan G, Barton I, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *JAGS*. 2004; 52: 1832-1839
- 2.- Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. In: *American journal of medicine*. Vol. 94, issue 3. 1993:561.
- 3.- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention and diagnosis. *Osteoporosis prevention, diagnosis,*

prophylaxis and treatment. *Journal of american medical association* 2001;285:785-95.

4.- Kiel D, Rosen C, Dempster D. Age-related bone loss. *American society for bone and mineral research*. 2008: 98-102

5.- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359(9320):1841-50.

6.- WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. *World Health Organization technical report* 1994; Vol. 843:1-129.

7.- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *Journal of bone and mineral research* 2005;20(2):177-84.

8.- Sorbera LA, Castañeda J, Leeson PA, Bayes M. Strontium ranelate: Treatment and prevention of osteoporosis bone resorption inhibitor bone formation stimulant. *Drugs of the future* 2003;28(4):328-35.

9.- EMEA. PROTELOS. The committee for medicinal products for human use 2004.

10.- Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour J, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *Journal of bone and mineral research*. 2004; 19(12): 2012-2020

11.- Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fracture in women eighty years of age and older. *Journal of bone and mineral research*. 2006.21; 7: 1113-1120

12.- Reginster J, Seeman E, De Verejoul M, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer J, Diaz Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen O, Felsenberg D, Meunier P. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2005; 90(5): 2816-2822

13.- Meunier P, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J, Spector T, Cannata J, Balogh A, Lemmel E, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant H, Reginster J. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 350(5): 459-468

14.- Reginster J, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008.58 (6):1687-1695.

Comentario del revisor Dr. Hugo Alberto Schifis. Presidente de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina..

El presente estudio consiste en una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la metodología Cochrane, que exploró el valor del estroncio en la prevención de fracturas óseas secundarias a caídas en personas muy ancianas portadoras de osteoporosis primaria, concluyendo que existen pruebas que apoyan la utilidad del ranelato de estroncio, en dosis de 2 gramos diarios suministrado durante al menos 3 años, para reducir significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en este subgrupo de pacientes. Se trata de un estudio original, y cuyas conclusiones son de utilidad para el geriatra asistencial.

Comentario del revisor Dr. Ignacio Martínez Sancho MD. Médico de Familia. Centro de Salud "Gamonal Antigua". Burgos, España.

Los autores realizan una excelente revisión siguiendo las indicaciones metodológicas Cochrane, incluyendo en el estudio final los dos trabajos que se centraban en una población de pacientes muy ancianos. El análisis de los resultados de los 2.616 pacientes permite resaltar la utilidad del ranelato de estroncio para la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.

El trabajo nos muestra la importancia del análisis pormenorizado de los estudios sobre osteoporosis en ancianos, dado que en la población más sensible a sufrir fracturas osteoporóticas.

Recibido: 14 de julio de 2010.

Publicado 30 de abril de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



VALUE OF STRONTIUM IN THE PREVENTION OF BONE FRACTURES CAUSED BY FALLS IN VERY OLD PATIENTS WHO SUFFER FROM PRIMARY OSTEOPOROSIS: A SYSTEMATIC REVISION

Carlos G. Musso, Ricardo Jáuregui, Agustín Ciapponi

Centro Médico Agustin Rocca. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires. Argentina

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:68-76.

[Version española](#)

Comment of the reviewer Dr. Hugo Alberto Schifis. Presidente de la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátría. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina..

Comment of the reviewer Dr. Ignacio Martínez Sancho MD. Médico de Familia. Centro de Salud "Gamonal Antigüa". Burgos, España.

SUMMARY:

Introduction: Since between 25-30% bone fractures, and 60% hip fractures in the general population are common in the subgroup which correspond to very old women. This happens due to the high predominance of primary osteoporosis and the incidence of falls which are characteristic of such group; thus, we have decided to investigate, through a systematic revision of the bibliography, the value of strontium in the prevention of bone fractures caused by falls in very old patients who suffer from primary osteoporosis.

Material and Method: A systematic revision of the literature was carried out following the recommendations of the Cochrane methodology. Out of the 8 documents initially recovered, only two were included (2 independent reviewers selected, evaluated and extracted the data from the included tests) since such tests were the only ones which complied with the eligibility criteria to be tests performed on a population of very old patients: older than 74 years old, thus reaching a total amount of 2616 patients who took part in this test.

Results: Despite the abundance of information in favour of the treatment using strontium, there is a relative risk in the case of non-vertebral fractures one year after treatment which goes through unit: 0.58 [0.32, 1.06]. Regarding the risk of fracture at the hip level, there are certain differences when it is compared with the aforementioned data. On the one hand, the reduction of the risk of fractures (32%) after 3 years of treatment with strontium ranelate documented by the Seeman test 2006 did not reach statistical significance ($p=0.112$), and its relative risk goes through unit: 0.68 [0.45, 1.05] Nevertheless, the Reginster 2008 test showed that after 5 years of treatment with strontium ranelate there was a bigger reduction (43%) which was statistically significant ($p=0.036$) (Tables 1 and 4). Such data could mean that the hip bone may need a longer period of exposure to strontium to benefit from an effective reduction of its risk of fracture.

Conclusions: The biggest reduction in the risk of fracture was evidenced in vertebral fractures compared with the non vertebral

fractures, even when the IC 95% overlap significantly. Additionally, the biggest anti-fracture effect was documented one year after treatment using strontium ranelate in comparison with the 3 years of the same treatment, as well as a bigger reduction in the risk of fracture after 3 years compared with five years of it. We conclude that there are tests that support the use of strontium ranelate, in 2 grams doses administered daily for at least 3 years, to achieve a significant reduction of the incidence of vertebral as well as non vertebral fractures in very old women with primary osteoporosis.

KEY WORDS: Strontium. Fractures. Osteoporosis.

RESUMEN: VALOR DEL ESTRONCIO EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS SECUNDARIAS A CAÍDAS EN PERSONAS MUY ANCIANAS PORTADORAS DE OSTEOPOROSIS PRIMARIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Introducción: dado que entre el 25-30% de las fracturas óseas, y 60% de las fracturas de cadera de la población general, acontecen en el subgrupo correspondiente a las mujeres muy ancianas. Esto se debe a la alta prevalencia de osteoporosis primaria e incidencia de caídas característica de este grupo, hemos decidido investigar el valor del estroncio en la prevención de fracturas óseas secundarias a caídas en personas muy ancianas portadoras de osteoporosis primaria por medio de una revisión sistemática de la bibliografía.

Material y Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la metodología Cochrane. De los 8 los documentos inicialmente recuperados, sólo 2 terminaron siendo incluidos (2 revisores independientes, seleccionaron evaluaron y extractaron los datos de los estudios incluidos) por ser los únicos que cumplían con el criterio de elegibilidad de ser estudios realizados sobre una población de pacientes muy ancianos: mayor de 74 años de edad, totalizando 2616 personas en estudio.

Resultados: a pesar la abundancia de datos a favor del tratamiento con estroncio, hay un riesgo relativo para fractura no vertebral al año de tratamiento que pasa por la unidad: 0.58 [0.32, 1.06]. En cuanto al riesgo de fractura a nivel de la cadera, existe ciertas diferencias respecto de los datos antes mencionados. Por un lado, la reducción del riesgo de fractura (32%) luego de 3 años de tratamiento con ranelato de estroncio documentada por el estudio Seeman 2006 no alcanzó significación estadística ($p=0.112$), y su riesgo relativo pasa por la unidad: 0.68 [0.45, 1.05]

Sin embargo, el estudio Reginster 2008 demostró luego de 5 años de tratamiento con ranelato de estroncio una reducción mayor (43%) y estadísticamente significativa ($p=0.036$).

Estos datos podrían significar que tal vez el hueso de la cadera requiera un tiempo de exposición más prolongado al estroncio para verse beneficiado en una efectiva reducción de su riesgo de fractura.

Conclusiones: la mayor reducción del riesgo de fractura se vio en fracturas vertebrales respecto de las no vertebrales, si bien los IC 95% se superponen ampliamente. Así mismo, el mayor efecto anti-fractura se documento luego del año de tratamiento con ranelato de estroncio respecto de los 3 años del mismo, así como también se documento una mayor reducción del riesgo de fractura a los 3 años de tratamiento respecto de los 5 años del mismo. Concluimos que hay pruebas que apoyan la utilidad del ranelato de estroncio, en dosis de 2 gramos diarios suministrado durante al menos 3 años, para reducir significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres muy ancianas con osteoporosis primaria.

PALABRAS CLAVE: Estroncio. Fracturas. Osteoporosis.

INTRODUCTION

Approximately, between 25-30% bone fractures, and 60% hip fractures of the general population occur in the very old women subgroup (older than 75 years old). This is due to the high prevalence of primary osteoporosis and the incidence of falls which is characteristic of this group ¹.

Osteoporosis is a skeletal disorder which is characterized by the low bone mass and the deterioration of the micro architecture of the bone which causes the increase of bone brittleness and the risk of fracture ^{2,3} while falls as a geriatric syndrome are a complication characteristic of the walking disorder typical in the old.

Taking into consideration the above mentioned information and the fact that this age group is obviously increasing in the western world, the prevention of this pathology (osteoporosis) and its complications (bone fractures, immobility, etc) have a clear economic impact on the budgets of health insurance systems ⁴.

Bone brittleness, which characterizes osteoporosis results from an imbalance in bone remodelling: bone resorption exceeds bone formation, and the augment in the remodelling rate at the tissue level⁵. In 1994, a team from the World Health Organization proposed that an individual with bone density higher than 2,5 standard deviations (SD) under the average of a young adult suffers from osteoporosis⁶

The pharmacological treatment to prevent and treat this entity includes two kinds of main drugs: anti resorption agents and anabolics. The anti resorption agents increase bone resistance since they lower osteolytic action. On the contrary, the anabolic agents increase bone resistance since they augment bone mass due to an increase in osteoblastic activity^{7,8}.

However, there is a new oral agent, strontium ranelate, which has the particular benefit of not only being an inhibitor of bone resorption (osteoclastic activity), but also of stimulating the formation of such tissue (osteoblastic activity). From the chemicals point of view, this product consists of two atoms of the divalent cation of stable strontium (natural element) and an organic fraction (ranelic acid) which dissociates at a gastrointestinal level. Strontium is a cation and is closely related, from the physical point of view, with calcium, an active component of the skeleton. The ranelic acid is an organic molecule, extremely polar without pharmacological activity. Although several doses of strontium ranelate have been tried (0.125 - 2 g), the most recommended doses proved to be 2 grams a day^{9,10}.

In light of the above mentioned information we decided to investigate the value of strontium ranelate in the prevention of bone fractures caused by falls in very old patients who suffer from primary osteoporosis through a systematic revision of the bibliography.

MATERIAL AND METHOD:

A Systematic Revision was carried out, for which initially we proceeded to formulate the following recommended questions as a guide to perform the systematic revision of double blind controlled random essays, which complied with the following *selection criteria*:

- 1) Patient/problem: very old patients (older than 75 years old) who suffer from osteoporosis (mineral bone density of the lumbar spine of <-2,5 DE). (oldest old/ very old - osteoporosis)
- 2) Intervention: therapy using 2 grams/day of strontium at least for 2 years (besides also receiving calcium 500-1000 mg/day and vitamin D 400-800 UI/day).
- 3) Comparison: patients who were not treated with strontium: placebo (placebo) but received calcium 500-1000 mg/day and vitamin D 400-800 UI/day
- 4) Results (main point of interest): bone fracture (radiologically documented) secondary to falls due to senile walking disorder (bone fracture - falls)

Extensive bibliographical research was carried out using key words: the above mentioned items (in spanish and in english) and using the strategy recommended by Haynes to look for "links"

- 1) The information systems or the new systematic books,
- 2) secondary information sources or good clinical practice guidelines.

UpToDate®

TRIPDATABASE

Guidelines

[CMA INFOBASE Clinical Practice Guideline](#)

[Evidence in Ambulatory Practice](#)

[Scottish Intercollegiate Guidelines Network](#)

[Clinical Evidence](#)

[National Institute for Clinical Effectiveness](#)

[New Zealand Guidelines Group](#)

[ACP Journal Club](#)

[Evidence Based Medicine](#)

- 3) Systematic Reviews and meta-analysis

Cochrane Library..

DARE (Database of Abstracts of Review of Effectiveness)

4) Complete and extensive research of articles in databases Medline, Embase, Lilacs, following the aforementioned criteria.

5) Additionally, the lists of reference of the included tests were explored and experts on the matter were also consulted.

The period covered by the search was 10 years, in Spanish and English.

Two reviewers independently selected, extracted and evaluated the quality of the tests. A simple method was used to assess such quality:

- Suitable randomization
- blinding of the assignment
- Blinding of the Intervention
- Complete follow up
- Blinding of the results measurement

Thus, there were 8 initially recovered documents, only 2 of which were included (after its quality was assessed by 2 independent reviewers) since these documents were the only ones which complied with the eligibility criteria of being tests carried out on a population of very old patients: older than 74 years old.

Selected Tests:

1) Seeman 2006: It is a work which analyses two international tests, which assessed the effect of strontium ranelate (2 g/day) on primary osteoporosis. Such tests were phase III, randomized, double blind, and controlled: Spinal osteoporosis therapeutic intervention (SOTI) and Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) with a follow up period of 3 years¹¹⁻¹³.

2) Reginster 2008: It is a randomized, double blind, controlled test which evaluated the effect of strontium ranelate (2 gramos/day) on primary osteoporosis with a follow up period of 5 years (continued from the TROPOS test)¹⁴.

Since both tests share patients and both include patients from the TROPOS test, no statistical treatment was carried out (meta-analysis) to the present systematical review.

RESULTS

Number of studied patients:

One of the Studies included 1488 patients (151 from SOTI and 1405 from TROPOS) who were all women of 80 years old or older (out of 6740 total patients) (Seeman 2006); the other test included 1128 women older than 74 years old (out of 5091 post-menopausal women), 2616 patients in total.

Duration of the treatment:

3 years (Seeman, 2006)¹¹

5 years (Reginster 2008)¹⁴

Dropout rate:

701 patients stopped the test (47.1%) (Seeman, 2006)¹¹

The dropout rate in 5 years was 47% (Reginster 2008)¹⁴

Statistical Analysis:

The survival rate analysis was carried out using the Kaplan-Meier survival curves.

The treatment groups were compared using a Cox model (Seeman 2006)¹¹

The treatment groups were compared using a Cox model, and reconfirming using the log rank test (5% type I error)

Analysis of covariance: Student test and the number of patients who showed weight loss: chi square (Reginster 2008)¹⁴.

Bone Fractures

When 2 grams/day of strontium ranelate were used, the risk of bone fracture was reduced a 37% a year later (p=0.012) and 3 years after use it was reduced a 22% (p=0.040) (Seeman 2006)¹¹, while in another test the risk of fracture was reduced a 15%: relative risk 0.85 (0.73-0.99) p=0.025 after 5 years of treatment (Reginster 2008)¹⁴ (Table 1)

Table 1 : Seeman 2006 Tests

Test	Seeman 2006
Method	Randomized, double blind, controlled test (duration 3 years) n: 1488
Participants	Women older than 79 years old suffering from osteoporosis.
Intervention	2 grams/day of strontium ranelate vs placebo (in addition to calcium supplements up to 1000 mg/day + vitamin D 400-800 UI/day)
Objective	Evaluate if there is a significant difference in the risk of vertebral and non vertebral fractures in the people treated with strontium and the people who were administered placebos.

Vertebral Bone Fractures:

The risk of vertebral bone fracture was reduced a 59% ($p=0.002$) a year later, and a 32% 3 years after use ($p<0.013$) (Seeman, 2006)¹¹, while such risk was reduced a 24%: relative risk 0.76 (0.65-0.88) $p<0.001$ after 5 years of treatment (Reginster 2008)¹⁴ (Tables 1 and 2)

Table 2: Reginster 2008 Test

Test	Reginster 2008
Method	Randomized, double blind, controlled test (duration 5 years) n: 1128
Participants	Women suffering from osteoporosis who are older than 74 years old.
Intervention	2 grams/day of strontium ranelate vs placebo (in addition to calcium supplements up to 1000 mg/day + vitamin D 400-800 UI/day).
Objective	Evaluate if there is a significant difference in the risk of vertebral and non vertebral fractures in the people treated with strontium and the people who were administered placebos.

Non Vertebral Bone Fractures:

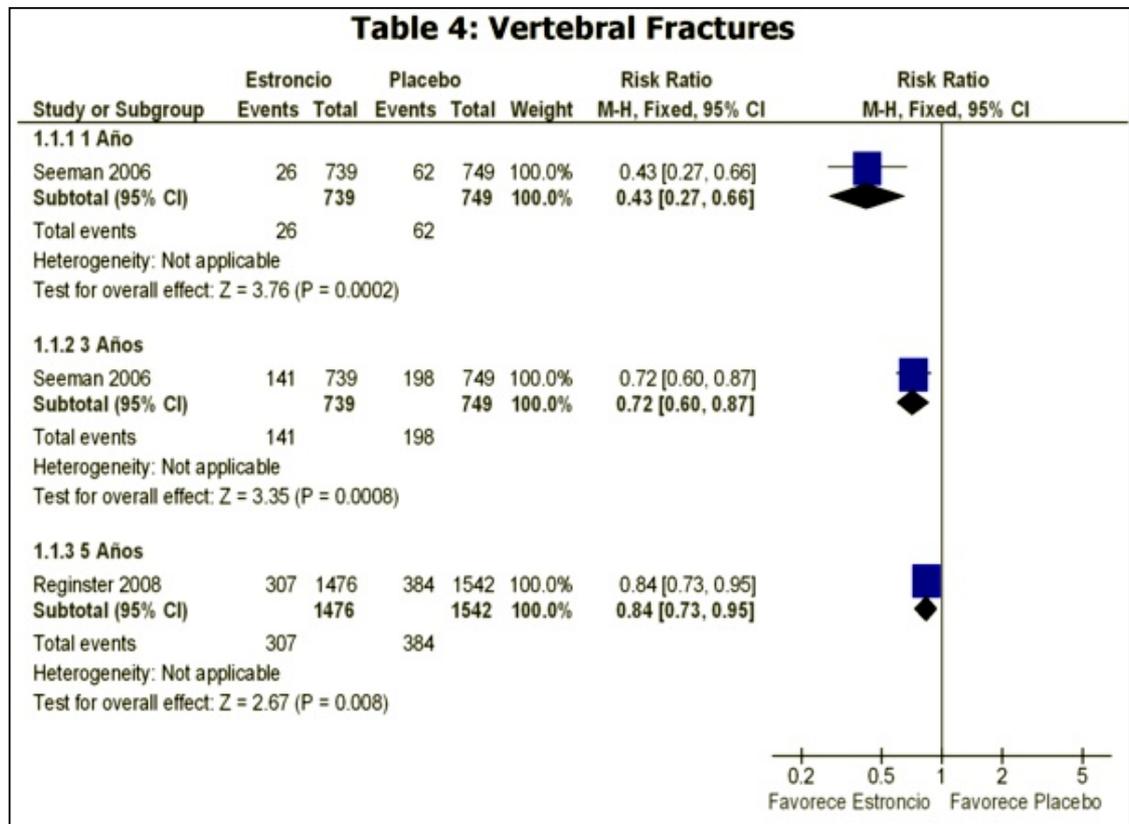
The risk of non vertebral bone fractures was reduced a 41% a year later ($p=0.027$), and a 31% 3 years after treatment ($p<0.011$), while non vertebral large bone fractures (hip, wrist, pelvis, sacrum, clavicle, sternum and humerus) presented a reduction of the 37% ($p=0.003$) (Seeman, 2006)¹¹ (Tables 1 and 3)

Table 3: Effect of the strontium ranelate vs placebo

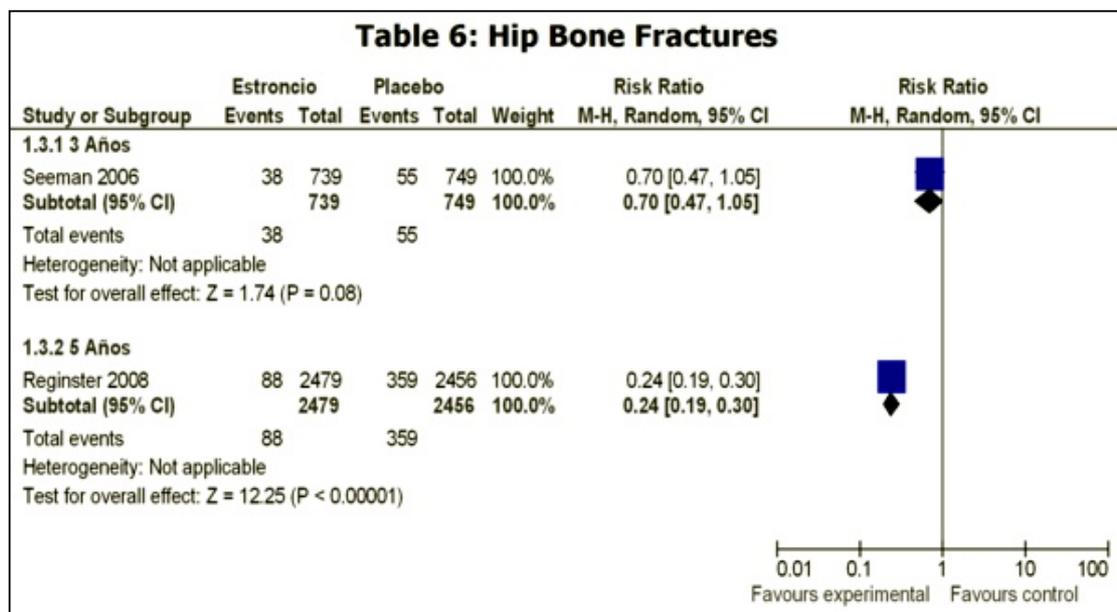
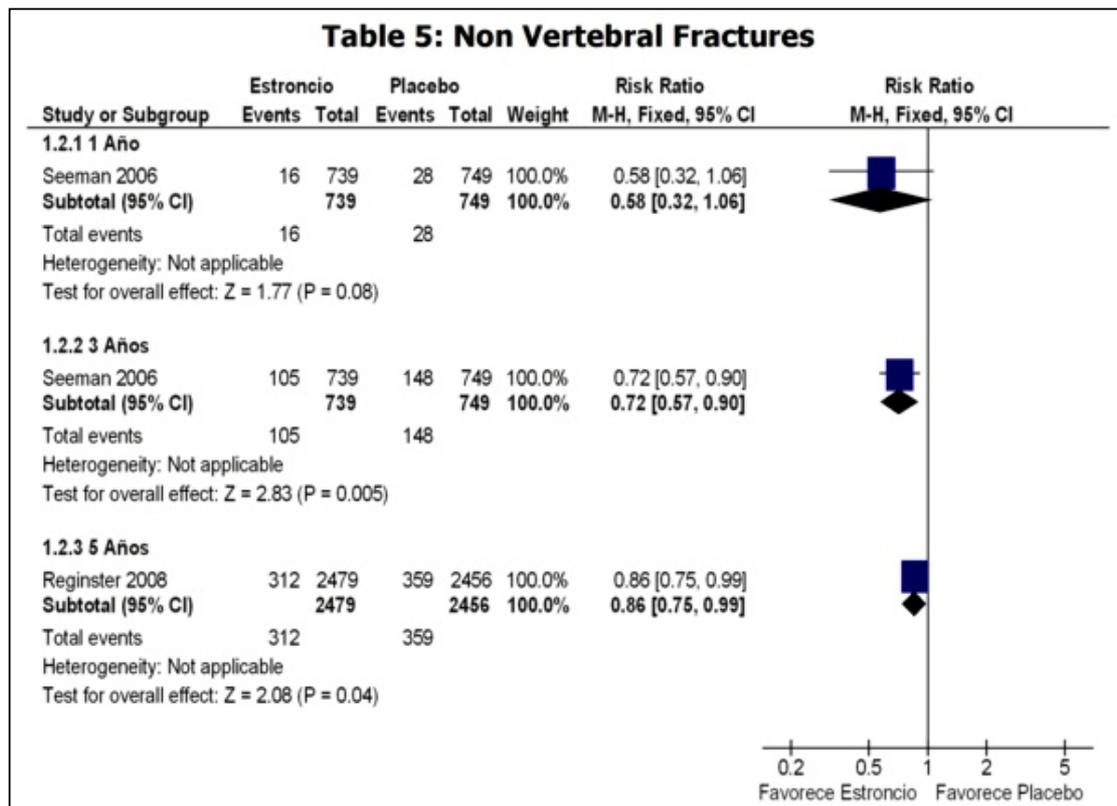
Outcome or Subgroup	Studies	N Participants	Statistical Method	Effect Estimate
1.1 Vertebral fractures	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1.1 1 Year	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.43 [0.27, 0.66]
1.1.2 3 Years	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.72 [0.60, 0.87]
1.1.3 5 Year	1	3018	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.84 [0.73, 0.95]
1.2 Non Vertebral fractures	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.2.1 1 Year	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.58 [0.32, 1.06]
1.2.2 3 Years	1	1488	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.72 [0.57, 0.90]
1.2.3 5 Years	1	4935	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.86 [0.75, 0.99]
1.3 Hip bone fractures in a period of 3-5 years	2		Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.3.1 3 Years	1	1488	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.68 [0.45, 1.05]
1.3.2 5 Years	1	4935	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.21 [0.17, 0.27]

Hip Bone Fracture:

The risk of hip bone fracture was reduced a 32%, without reaching statistical significance ($p=0.112$) after 3 years of treatment with strontium ranelate (2 gr/day) (Seeman 2006)¹¹, while the risk of hip bone fracture was reduced a 43%: relative risk 0.57 (0.33-0.97) $p=0.036$ after 5 years of such treatment (Reginster 2008)¹⁴. (Tables 1 and 4)

Table 4: Vertebral Fractures**Adverse Effects**

Strontium ranelate was well tolerated; the only adverse effect reported in the group treated was a higher incidence of nausea, diarrhea, headaches, high blood pressure (Seeman, 2006)¹¹, likewise, this drug also proved to be safe in another test, only presenting a higher incidence of nausea, diarrhea, headaches, dermatitis and eczema in the group treated with this drug. The incidence of thromboembolism was not significantly higher in the treated group (Reginster 2008)¹⁴.

**DISCUSSION:**

Two essays complied with the eligibility criteria: such essays researched the effects of strontium ranelate, in doses of 2 grams/day, compared with the placebo in a population older than 74 years old (very old).

Taking the results into consideration, there seems to be a tendency to a higher effect of the treatment a year after its administration (always considering that the confidence intervals (CI) overlapped). The highest reduction in the risk of bone fracture was detected in vertebral compared with non-vertebral fractures (Tables 3, 4 and 5). In addition, the highest anti-fracture effect was documented a year after treatment with strontium ranelate in comparison with the 3 year treatment, a higher reduction was also documented in the risk of bone fracture after 3 years of treatment comparing it with the 5 years of the same treatment (Tables 3, 4 and 5). The first phenomenon (higher reduction in the risk of bone fracture at the vertebral level) could be due to a higher effect of the strontium ranelate on the vertebral bone mineral density versus non-vertebral. Regarding the second phenomena (higher reduction of the risk one year after treatment compared with the 5 year treatment), could be explained due to the fact that the bone tissue is strengthened when it is exposed to the effect of strontium for a longer period of time.

Despite the amount of data supporting the treatment with strontium, there is a relative risk in the case of non vertebral bone fracture after one year of treatment through the unit: 0.58 [0.32, 1.06].

Regarding the risk of bone fracture at the hip level, there are certain differences with the above mentioned data. On the one hand, the reduction of the risk of bone fracture (32%) after 3 years of treatment using strontium ranelate documented in the Seeman 2006¹¹ test was not statistically significant ($p=0.112$). The relative risk even through the unit: 0.68 [0.45, 1.05]

However, the Reginster 2008¹⁴ test demonstrated that after 5 years of treatment with strontium ranelate there was a higher reduction (43%) which was statistically significant ($p=0.036$) (Tables 3 and 6).

These data could indicate that the hip bone may require a longer time of exposure to strontium to benefit from an effective reduction in its risk of fracture. A statistical treatment (meta-analysis) could not be carried out on this systematic review since the articles on which it is based share patients.

CONCLUSION:

There are some tests which support the use of strontium ranelate, in 2 gram daily doses administered for at least 3 years, to significantly reduce the incidence of vertebral and non-vertebral fractures in very old women with primary osteoporosis.

REFERENCIAS:

- 1.- Boonen S, Mc Clung M, Eastell R, Fuleihan G, Barton I, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *JAGS*. 2004; 52: 1832-1839
- 2.- Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. In: *American journal of medicine*. Vol. Vol. 94, issue 3. 1993:561.
- 3.- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention and diagnosis. Osteoporosis prevention, diagnosis, prophylaxis and treatment. *Journal of american medical association* 2001;285:785-95.
- 4.- Kiel D, Rosen C, Dempster D. Age-related bone loss. *American society for bone and mineral research*. 2008: 98-102
- 5.- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359(9320):1841-50.
- 6.- WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. *World Health Organization technical report* 1994; Vol. 843:1-129.
- 7.- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *Journal of bone and mineral research* 2005;20(2):177-84.
- 8.- Sorbera LA, CastanEeer J, Leeson PA, Bayes M. Strontium ranelate: Treatment and prevention of osteoporosis bone resorption inhibitor bone formation stimulant. *Drugs of the future* 2003;28(4):328-35.
- 9.- EMEA. PROTELOS. The committee for medicinal products for human use 2004.
- 10.- Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour J, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *Journal of bone and mineral research*. 2004; 19(12): 2012-2020
- 11.- Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fracture in womwn eighty years of age and older. *Journal of bone and mineral research*. 2006.21; 7: 1113-1120
- 12.- Reginster J, Seeman E, De Verejoul M, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer J, Diaz Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen O, Felsenberg D, Meunier P. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peirpheral osteoporosis (TROPOS) study. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2005; 90(5): 2816-2822
- 13.- Meunier P, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J, Spector T, Cannata J, Balogh A, Lemmel E, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant H, Reginster J. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 350(5): 459-468
- 14.- Reginster J, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008.58 (6):1687-1695.

Comment of the reviewer Dr. Hugo Alberto Schiffis. President of the Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátria. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Argentina..

The present study consist of a systematic review of the literature based on the Cochrane methodological recommendations which explored the strontium value in the prevention of bone fractures secondary to falls in very old people suffering from primary osteoporosis. It found that there is data supporting its use (2g/day during at least 3 years) in order to significantly reduce the incidence of vertebral and not vertebral fractures in this age subgroup. This is an original study which conclusion is useful for clinical geriatricians.

Comment of the reviewer Dr. Ignacio Martínez Sancho MD. Médico de Familia. Centro de Salud "Gamonal Antigüa". Burgos, España.

The authors performed an excellent review following the Cochrane methodological indications, including in this evaluation the two studies which include data from very old people. The analysis performed on data obtained from 2.616 persons showed that the strontium was useful for reducing the incidence of vertebral and non vertebral fractures.

This study show us the importance of performing a detailed evaluation of the studies which evaluate the osteoporosis in the elderly since this is the population in most risk of suffering osteoporotic fractures.

Received July 14, 2010.

Published April 30, 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: CURVAS ROC

Diana Armesto.

Fundación Burgos por la Investigación de la Salud.

Unidad de Investigación. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

Burgos. España

[diana @ hgy.es](mailto:diana@hgy.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:77-82.

Comentario del revisor Prof. Francisco Abad Santos PhD. Profesor Titular de Farmacología Clínica y Terapéutica. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Comentario del revisor Prof. Jose María Eirós Bouza, PhD. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

RESUMEN:

Las curvas ROC proporcionan un buen índice de discriminación de la prueba diagnóstica entre los estados alternativos de salud siempre que los resultados estén medidos en escala continua, ordinal o por intervalo. En caso que éstos estén medidos dicotómicamente, debemos representar los resultados en tablas 2x2 y calcular la sensibilidad y especificidad asociadas.

Además, el análisis estadístico de las curvas ROC proporciona resultados cuantitativos muy útiles en la evaluación y comparación de pruebas diagnósticas.

PALABRAS CLAVE: Curvas ROC. Sensibilidad. Especificidad

SUMMARY: DIAGNOSTIC TEST: ROC CURVES

ROC curves provide a good index of discrimination of the diagnostic test between alternative health states when the results are measured in continuous scale, ordinal or interval. If they are measured dichotomously, we represent the results in 2x2 tables and calculate sensitivity and specificity associated.

In addition, statistical analysis of ROC curves provides quantitative results useful in the evaluation and comparison of diagnostic tests.

KEYWORDS: ROC curves. Sensibility. Specificity.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día sabemos que cuanto más temprano se trate una enfermedad mayor probabilidad de éxito tendrá su tratamiento. Por ello, muchas de las investigaciones biomédicas están enfocadas en lograr mejores pruebas o biomarcadores¹ capaces de diagnosticar enfermedades en sus fases tempranas de un modo altamente fiable para ayudar al facultativo a la hora de tomar una decisión clínica relevante.

Para poder evaluar las diferentes pruebas diagnósticas existen varios métodos estadísticos tales como regresión logística, razón de verosimilitud o curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), pero en este artículo nos vamos a centrar en las curvas ROC que nos proporcionan, de un modo sencillo, un buen indicador de la precisión de clasificación entre los diferentes estados alternativos de salud que evalúa la prueba diagnóstica.

EVALUACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Por norma general, la exactitud diagnóstica se expresa como sensibilidad y especificidad. Cuando los datos de la prueba son dicotómicos (sí/no, sano/enfermo,...) se pueden expresar los resultados mediante tablas de contingencia y a partir de ellas obtener los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba²:

		Diagnóstico Real	
		Enfermo	Sano
Prueba Diagnóstica	Positiva	Verdadero Positivo	Falso Positivo
	Negativa	Falso Negativo	Verdadero Negativo

Sensibilidad = $\frac{VP}{VP+FN}$ probabilidad de clasificar correctamente a un sujeto enfermo.

Especificidad = $\frac{VN}{VN+FP}$ probabilidad de clasificar correctamente a un sujeto sano.

VPP = $\frac{VP}{VP+FP}$ probabilidad de que un sujeto enfermo de positivo en la prueba (valores predictivos positivos).

VPN = $\frac{VN}{VN+FN}$ probabilidad de que un sujeto sano de negativo en la prueba (valores predictivos negativos).

Exactitud = $\frac{VP+VN}{VP+FN+VN+FP}$ probabilidad de resultados correctos de la prueba.

Veamos un ejemplo con datos ficticios en cual se evalúa la ecografía abdominal como diagnóstico del cáncer de colon:

Tabla 1. Tabla de contingencia.

		Diagnóstico Real	
		Enfermo	Sano
Ecografía abdominal	Positiva	34	8
	Negativa	9	94

En la tabla 1, se observan los valores de la ecografía abdominal frente al verdadero diagnóstico de los pacientes y se calculan los valores de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos. Con estos datos se ve, claramente, que la ecografía abdominal es una prueba diagnóstica fiable para diagnosticar el cáncer de colon dado que tiene una sensibilidad del 79%, una especificidad del 92% y una exactitud del 88%.

CURVAS ROC

El análisis de las curvas ROC surgió a principios de los años cincuenta para el análisis de la detección de las señales de radar. En medicina el análisis ROC se ha utilizado de forma muy extensa en epidemiología e investigación médica, de tal modo que se encuentra muy relacionado con la Medicina basada en la evidencia. En Radiología, el análisis ROC es la técnica de preferencia para evaluar nuevas técnicas de diagnóstico por imagen³.

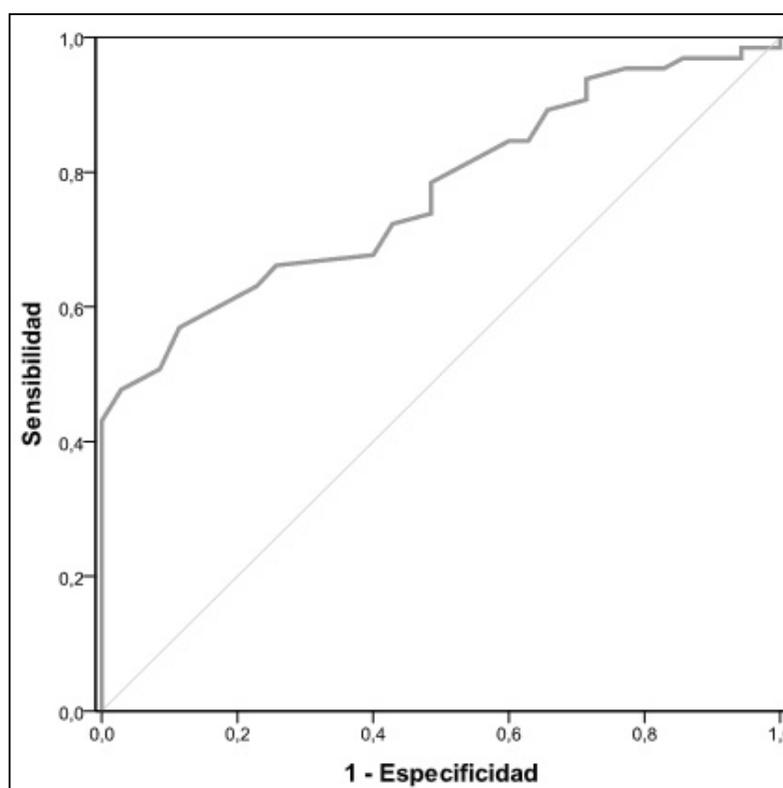
Siempre que las pruebas de diagnóstico nos aporten resultados medidos en escala continua, por intervalos u ordinal, podremos usar este tipo de análisis estadístico, que nos permite evaluar la capacidad de discriminación de una prueba diagnóstica entre estados alternativos de salud mutuamente excluyentes (sano/enfermo, positivo/negativo, etc.)⁴.

Las curvas ROC son gráficos en los cuales se representa la sensibilidad en función de los falsos positivos (1-especificidad) de la prueba diagnóstica, donde cada punto de la curva representa un par Sensibilidad/(1-especificidad) correspondiente a un nivel de decisión determinado.

El gráfico que se va generando es una curva escalonada, de modo que cuando se obtiene un verdadero positivo la curva se desplazará verticalmente y en caso que se obtengan falsos positivos la curva se desplazará horizontalmente.

Una prueba diagnóstica con gran capacidad de discriminación debería tener una sensibilidad y especificidad lo más próximas al 100%, esto se puede apreciar en la gráfica de modo que cuanto más próxima esté la curva al borde superior izquierdo mayor precisión discriminatoria tendrá la prueba y en caso que la curva esté más próxima a la diagonal de 45° la capacidad de discriminación de la prueba será baja o prácticamente nula.

Figura 1. Curva ROC.



Ventajas y Desventajas de la curva ROC

Ventajas:

- Es una representación fácilmente comprensible de su capacidad de discriminación en todo el rango de valores.
- No requieren un nivel de decisión particular porque comprende todo el rango posible de valores.
- Es independiente de la prevalencia.

Desventajas:

- No se muestran los puntos de corte, sólo se muestran su sensibilidad y especificidad asociadas.
- Tampoco se muestra el número de sujetos.
- El disminuir el tamaño de la muestra la curva tiende a hacerse más escalonada y desigual.
- Si no se poseen programas informáticos, el cálculo de los parámetros y la generación de la curva son difíciles.

ÁREA BAJO LA CURVA

El índice de precisión global de la prueba de diagnóstico viene dado por el valor del área bajo la curva, este valor está comprendido entre 0,5 (azar) y 1 (perfecta discriminación).

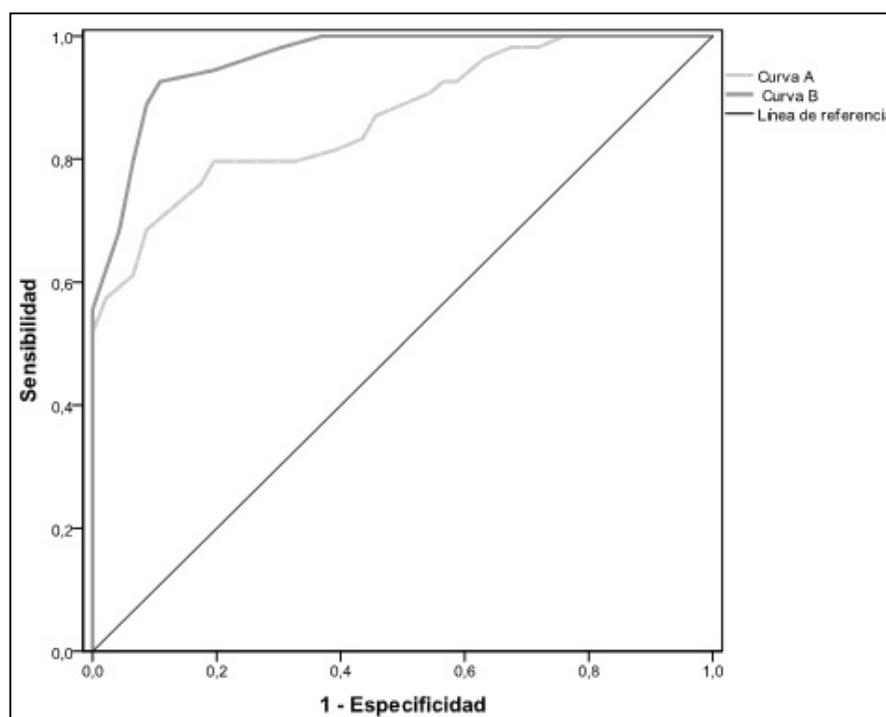
Swets⁵, clasifica la exactitud de la prueba del siguiente modo: si el valor del área está comprendido entre 0.5 y 0.7 entonces la exactitud es baja, si está comprendido entre 0.7 y 0.9 la exactitud es regular-alta (dependiendo de lo que estemos estudiando) y si es superior a 0.9 la exactitud de la prueba es alta.

Por lo tanto, el valor del área bajo la curva resume la curva ROC en su conjunto que la utilización de este valor nos permite hacer comparaciones de puntos de dos curvas que tengan igual sensibilidad o especificidad y un enfoque global de comparación de la exactitud de las pruebas comparando sus respectivas áreas bajo la curva. Gráficamente tendrá mayor precisión aquella curva que esté situada más arriba y a la izquierda.

Tabla 2. Comparación de dos curvas ROC

	Área Bajo la Curva
Curva A	0.868
Curva B	0.962

Figura 2. Gráfica de dos curvas ROC



Observando la figura 2, vemos que la curva con mayor capacidad discriminativa es la curva B puesto que es la que está más próxima al borde superior izquierdo y también es la que mayor área tiene bajo ella.

PUNTO DE CORTE ÓPTIMO

Siempre que la exactitud de la prueba sea alta, se puede establecer un punto óptimo de discriminación a partir del cual se podrán dicotomizar los resultados de la prueba diagnóstica para poder establecer dicho valor como marcador discriminativo de los estados alternativos de salud que estamos estudiando. El poder establecer un punto óptimo de corte es de gran ayuda en el caso en el que se estudie la influencia de un biomarcador a la hora de detectar una determinada enfermedad.

Cuantitativamente, podemos estudiar este valor a partir del índice de Youden el cual maximiza las diferencias entre las fracciones de los verdaderos positivos y los falsos positivos⁶.

Gráficamente podemos seleccionar este punto de dos modos análogos:

- Aquel cuya coordenada esté más próxima a la esquina superior izquierda (coordenada (0,1))⁷
- Aquel cuya distancia en vertical a la diagonal sea mayor.

Tabla 3. Puntos de corte óptimo de los marcadores (datos ficticios)

Punto Óptimo	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva
A	70%	85%	0.85
B	72%	83%	0.89
C	75%	78%	0.80

La tabla 3 nos aporta los datos asociados a los tres posibles puntos óptimos de un biomarcador, a la hora de elegir entre estos el punto óptimo tenemos que valorar la sensibilidad, especificidad y la exactitud de la prueba (área bajo la curva) en este caso, el mejor punto sería el B puesto que tiene una sensibilidad del 72%, especificidad del 83% y una exactitud del 89%.

Existen diferentes artículos en los que se evalúan los puntos de corte obtenidos para poder establecer un punto de corte óptimo⁸

REFERENCIAS

- 1.- Søreide K. [Receiver-operating characteristic curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research](#). J Clin Pathol 2009; 62: 1-5.
- 2.- Greiner M, Gardner IA. [Epidemiologic issues in the validation of veterinary diagnostic tests](#). Prev Vet Med 2000; 45: 3-22.
- 3.- Zweig MH, Campbell G. [Receiver-operating characteristic \(ROC\) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine](#). Clin Chem 1993; 39: 561-577.
- 4.- Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. [Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic test](#). Preventive Veterinary Medicine 2000; 45: 23-41.
- 5.- Swets JA. [Measuring the accuracy of diagnostic systems](#). Science 1988; 240: 1285-1293.
- 6.- Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. [Optimal Cut-point and Its Corresponding Youden Index to Discriminate Individuals Using Pooled Blood Samples](#). Epidemiology 2005; 16(1): 73-81.
- 7.- Hilden J. [The area under the ROC curve and its competitors](#). Med. Decis. Mak. 1991; 11: 95-101.
- 8.- Fernández Portales J, García Robles JA, Jiménez Candil J, Pérez David E, Rey Blas JR, Pérez De Isla L, Díaz Castro O, Almendral J. [Utility of the serum biochemical markers CPK, CPK MB mass, myoglobin, and cardiac troponin T in a chest pain unit. Which marker determinations should be requested and when?](#). Rev Esp Cardiol 2002; 55: 913-920.

CORRESPONDENCIA:

D^a Diana Armesto Formoso
Fundación "Burgos por la Investigación de la Salud"
Unidad de Investigación.
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Avda. del Cid 96.
09005 Burgos.
España
Email: diana@hgy.es

Comentario del revisor Prof. Francisco Abad Santos PhD. Profesor Titular de Farmacología Clínica y Terapéutica. Universidad Autónoma de Madrid. España.

En este artículo se explica como interpretar las pruebas diagnósticas, haciendo especial énfasis en las curvas ROC.

Cada vez es más frecuente que se identifiquen nuevos biomarcadores que nos pueden ayudar en el diagnóstico de múltiples

enfermedades. Las curvas ROC nos pueden indicar cual de los biomarcadores es el más adecuado y que punto de corte debemos elegir.

Comentario del revisor Prof. Jose María Eirós Bouza, PhD. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

La presente contribución se plantea como una revisión conceptual de diferentes aspectos relativos a la evaluación de pruebas diagnósticas en el ámbito de las curvas ROC. Entre las ventajas que señalan las autoras cabe destacar que en su implementación no requieren un nivel de decisión particular porque comprende todo el rango posible de valores y es un parámetro que se comportan como independiente de la prevalencia.

Las aportaciones como la presente son bienvenidas en nuestro criterio por su triple oportunidad: refrescan aspectos básicos, obligan a estudiar y permiten definir aplicaciones concretas a los diferentes ámbitos del ejercicio clínico"

Recibido, 26 de abril de 2011.

Publicado, 30 de abril de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
indexComité Editorial
Editorial BoardComité Científico
Scientific
CommitteeNormas para los
autoresInstruction to
AuthorsDerechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

ENCUESTA A ESTUDIANTES DE MEDICINA ACERCA DE LA MEDICINA INTENSIVA.

Héctor R. Díaz Águila, Mercedes I. Sánchez Véliz, Alberto Fragoso Estévez,
Lázaro López Hernández

Servicio de Medicina intensiva. Hospital Universitario de Sagua la Grande.
Villa Clara. Cuba

[hdiaz @ hospisag.vcl.sld.cu](mailto:hdiaz@hospisag.vcl.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:83-86.

Sr. Editor:

Los estudiantes de medicina tienen limitado acceso a la especialidad de Medicina Intensiva (MI) y a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En el diseño curricular de la carrera de medicina se presentan algunas afecciones que son atendidas en las UCI, sin embargo, los alumnos habitualmente tienen contacto con dichos pacientes una vez que son transferidos a planta y no presenciaron el cuadro clínico ni los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se realizaron en las UCI; aspectos estos que son exclusivos de los profesionales que laboramos en las UCI y tanto para los alumnos, otros profesionales ajenos a la especialidad de MI y la población en general, la Medicina Intensiva y las Unidades de Cuidado Intensivos continúan siendo un "misterio".

A punto de partida de una encuesta realizada en España a los estudiantes de medicina acerca del conocimiento de la especialidad de MI y las UCI¹, fue diseñada la presente investigación con el objetivo de determinar el estado del conocimiento que tienen los estudiantes de medicina de la Universidad Médica de Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba y comparar los resultados con dicha investigación.

Se realizó una investigación prospectiva, descriptiva, aprobada por el Comité de ética de la Institución y con el consentimiento informado de los alumnos de tercero a sexto año de la carrera de Medicina de la Universidad Médica de Sagua la Grande que asistieron a las actividades docentes durante la primera semana del mes de septiembre de 2010. Fue entregado a cada estudiante el cuestionario utilizado por Quintana y colaboradores¹, adaptado para ser aplicado en Cuba.

Fueron entregados 169 cuestionarios, retornaron 159 correctamente respondidos (94,1%). La distribución por cursos, edad y sexo se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1. Distribución por curso, edad y sexo.

Año que cursa	Edad (X ± DS)	Sexo		Total
		Hombres	Mujeres	
Tercero	22,5 ± 3,3	18	25	43
Cuarto	24,2 ± 3,6	16	23	39
Quinto	25,4 ± 2,0	21	24	45
Sexto	26,3 ± 3,9	17	15	32
Total	24,6 ± 3,8	72	87	159

Leyenda: X: media; DS: desviación estándar. Fuente: cuestionarios.

Con relación al motivo que los impulsó a estudiar medicina, la mayoría manifestaron que por vocación.

Las notas obtenidas por la mayoría de los estudiantes en el curso anterior fueron de 4, 18 alumnos obtuvieron 5 y 26 estudiantes solamente alcanzaron la calificación de 3.

En la siguiente tabla se observa la relación entre el año de la carrera que cursan los estudiantes y el promedio de horas diarias que estudian, se destaca que en cursos superiores el tiempo dedicado al estudio es mayor.

Tabla 2. Promedio de horas de estudios semanales.

Año que cursa	Promedio de horas de estudio semanales					Total
	> 2	De 2 a 4	De 5 a 7	De 8 a 10	> 10	
Tercero	2	2	5	11	23	43
Cuarto	0	0	1	9	29	39
Quinto	0	0	0	4	41	45
Sexto	0	0	0	0	32	32
Total	2	2	6	24	125	159

Fuente: cuestionarios

Todos los estudiantes manifestaron conocer a algún médico, se reportaron las siguientes especialidades: intensivistas, cardiólogos, internistas, pediatras, cirujanos, ortopédicos, oftalmólogos y ginecólogos, no se mencionaron otras especialidades.

La siguiente tabla muestra los tipos de pacientes que según los estudiantes de medicina ingresan en las UCI:

Tabla 3. Tipos de enfermos que ingresan en la UCI

Tipos de enfermos	n	%
Coronarios	159	100
Postoperatorios	145	91,2
Respiratorios	137	86,1
Politraumatizados	102	64,1
Neurológicos	75	47,1

Fuente: cuestionarios

Se aprecia que existe un adecuado conocimiento de los pacientes que son admitidos en las UCI. Solamente tres estudiantes negaron saber qué es una Unidad de Cuidados intensivos, la mayoría de ellos la conocieron por la televisión, de forma personal y por referencias de conocidos.

Casi todos los alumnos poseen información adecuada de los procedimientos que se realizan en la UCI, algunos señalaron la cirugía torácica abierta, sólo uno hizo referencia a la hemofiltración veno-venosa continua y otro manifestó la TAC helicoidal, investigación que no se realiza en nuestro hospital. Todos los alumnos menos tres de tercer año expresaron que la UCI funciona las 24 horas del día. La totalidad de los alumnos demostraron conocimiento adecuado acerca de la indicación fundamental de ingreso en la UCI.

Con referencia a qué médicos realizan guardia en la UCI, todos respondieron que los intensivistas y cardiólogos, solamente algunos señalaron a anestesiólogos, reanimadores e internistas.

Acercas el proceso de donación de órganos, la mayoría de los alumnos manifestó que se realiza la extracción de órganos y sólo cuatro expresaron la opinión acerca del mantenimiento del donante, no se expresaron otras acciones.

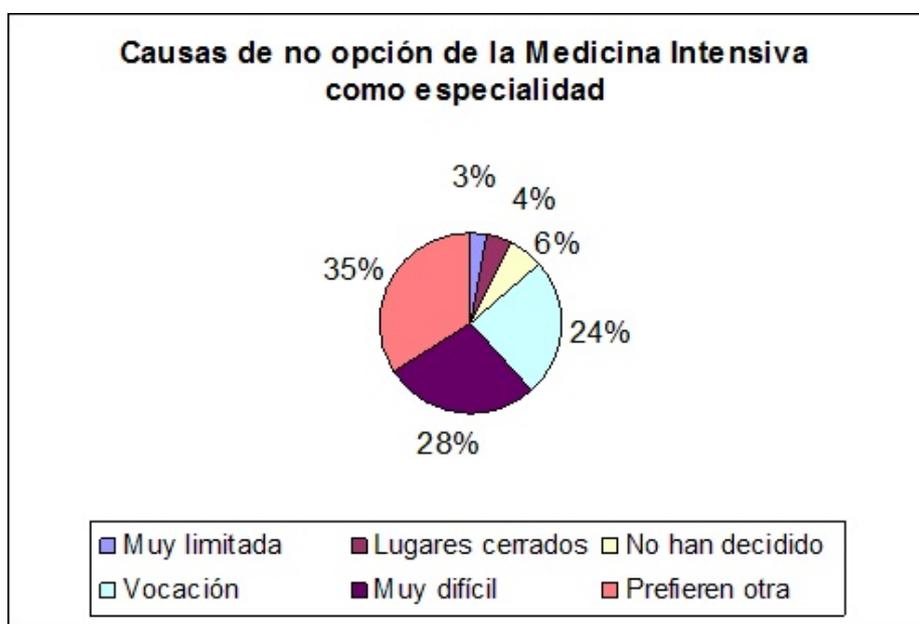
La tabla 4 muestra el año de la carrera de medicina que cursan los estudiantes que se plantean la especialidad de MI como opción a realizar en el futuro

Tabla 4. ¿Te planteas la especialidad de MI como una opción para realizar en el futuro?

Año que cursa	Si	%
Sexto	25	78,1
Quinto	18	40,0
Cuarto	13	33,3
Tercero	9	20,9
Total	65	40,8

Fuente: cuestionarios.

Se observa una disminución de la opción de la especialidad de MI en grados inferiores, esto se considera en correspondencia a que alumnos de grados superiores tienen un mayor conocimiento acerca de la especialidad de MI y las UCI y por lo tanto en ellos se hace más evidente la opción de optar por la especialidad en un futuro. Los alumnos que no tienen interés por optar por la especialidad de MI, expresaron en resumen las siguientes opiniones mostradas en el gráfico 1.



En la presente investigación se muestra coincidencia con el trabajo publicado por Quintana y colaboradores¹ con relación a que tanto los estudiantes de Medicina de la Universidad de Sagua la Grande como los de la Universidad Complutense de Madrid, la Universidad Autónoma de Madrid, la Universidad de Alcalá de Henares, la Universidad Autónoma de Barcelona, la Universidad de Granada y la Universidad de Salamanca, tienen una adecuada información acerca de la especialidad de Medicina Intensiva y del trabajo que se realiza en las UCI, sin embargo, menos de la mitad de los estudiantes de la Universidad Médica de Sagua la Grande tienen a la especialidad de MI como opción para optar por ella en el futuro, en contraste con las universidades españolas en la que la mayoría de los alumnos la consideran como expectativa.

Se deben realizar actividades de promoción de la especialidad de MI mediante conversatorios, ofrecer conferencias e intercambios entre estudiantes de la carrera de Medicina, residentes de la especialidad y profesores de MI con el objetivo de fomentar el interés de los estudiantes de medicina por la especialidad de Medicina Intensiva.

En encuesta realizada a intensivistas de la comunidad Castilla-La Mancha² se evidenció que más de la mitad de los especialistas tenían vocación por la especialidad, sin embargo, el 25% de ellos no volverían a escoger esa especialidad, expusieron exceso de trabajo, exceso de tensiones, no son tratados adecuadamente por los directivos y presentaron cambios de carácter relacionados con el trabajo con afectación en las relaciones familiares.

Esta situación se observa también en otras especialidades médicas que realizan guardias³, además se han reportado alumnos de medicina que manifestaron una valoración deficiente de su salud mental⁴. ¿El conocimiento de tales dificultades pudiera considerarse un factor causante para que los alumnos no deseen estudiar Medicina Intensiva?

REFERENCIAS

1. Quintana M, Sánchez M, López de Toro I, Hermoso F y García de Lorenzo A. Encuesta del conocimiento de la especialidad de Medicina Intensiva y el funcionamiento de una unidad de cuidados intensivos por los estudiantes de medicina. *Med Intensiva*. 2009;33:363-369.
2. Añón JM, Cabestrero D, Quintana M, Córcoles V, Blancas R, Marina L et al. [REMI 2006;6\(1\):A35](#).
3. Dru M, Bruge P, Benoit O, Mason NP, Combes X, Margenet A, et al. Overnight duty impairs behaviour, awake activity and sleep in medical doctors. *Eur J Emerg Med* 2007; 14: 199-203.
4. Díaz H, Véliz M y Fernández R. Autoevaluación del estado de salud mental de estudiantes de tercer año de medicina. [Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2008;2:78-79](#).

CORRESPONDENCIA:

Dr. Héctor Díaz Águila
Servicio de Medicina intensiva
Hospital Universitario de Sagua la Grande.
CP 52310. Villa Clara. Cuba
[hdiaz @ hospisag.vcl.sld.cu](mailto:hdiaz@hospisag.vcl.sld.cu)

Recibido 27 de enero de 2011.
Publicado: 16 de abril de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

AN ATTEMPT OF EARLY PREDICTION AND LATER ASSESSMENT OF THE CHOLERA OUTBREAK IN HAITI (OCTOBER 2010).

Jose Luis Hernandez Caceres¹, Berhanu Dibaba Kumma², Graham Wright³

¹ Center for Cybernetics Applications to Medicine.
Havana Medical University. Cuba

² Embassy of the Federal Democratic Republic of Ethiopia in Havana, Cuba

³Walter Sisulu University, Eastern Cape, South Africa

[cacerjlh @ infomed.sld.cu](mailto:cacerjlh@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:87-90.

To the Editor:

Regretfully, epidemics are becoming a more usual than desired phenomenon. AIDS, Ebola, SARS, H1N1, Avian flu, are words not known to our grandparents.

Haiti, the poorest country of the western hemisphere, immersed in the process recovering from an earthquake that killed more than 200 000 citizens and subsequently hit by a hurricane, is facing, since October 2010, an epidemic of cholera, a disease that was absent in that country for decades.

To predict the fate of an outbreak is useful for health care providers, especially when optimal resource management is crucial. However, outbreak prediction is not a theoretically granted undertaking. Nevertheless, there are few attempts in that direction.

In the case of the Haitian outbreak, an early estimate by UN Office for the Coordination of Humanitarian Affairs projected 200.000 cases, based in the rather simplistic assumption that all of the population is at risk of contracting cholera, and estimating a cholera attack rate of 2%.¹

On December 30th 2010, the government of Haiti operatively expected 500.000 cases for 1 year, half of them during the first three months².

On March 16th, 2011, Andrews and Basu published in "The Lancet" a detailed mathematical model for the Haitian cholera outbreak. Their analysis suggests almost 800.000 cases of cholera between March 1 and Nov 30, 2011³.

We used a version of the methodology proposed by Hernandez Caceres for outbreak prediction⁴⁻⁵. It is based on the assumption that many really occurring epidemics can be nicely described with the Richards's model that was introduced recently by Hsieh et al⁶⁻⁷.

According to this model, the cumulative number of cases as a function of time ($S(t)$) can be represented as

$$S(t) = \frac{K}{(1 + e^{-r(t-t_m)})}$$

The three parameters of this model have concrete epidemiological meaning.

K is the size of the epidemic or the total number of cases; t_m is the turning point or moment of maximal incidence, when half of the total number of cases has been accumulated.

The parameter r refers to the rate of cases accumulation and is related to the basic reproductive number R_0 through the expression.

$$R_0 = e^{r \times T_g}$$

Where T_g is the so-called generation time, or time between the appearance of symptoms in a primary case and the appearance of symptoms in a secondary case.

Much can be argued about the flaws of this approach. However, these two statements can be said in favor.

- 1.- The Richards's model is compatible with a realistic solution to the seminal model by Kendrick and McCormick⁸.
- 2.- Many real epidemics can be described through it.

As an illustration, the cumulative cases of cholera during the 2009 outbreak in Zimbabwe can be approximately fairly with Richards's model.

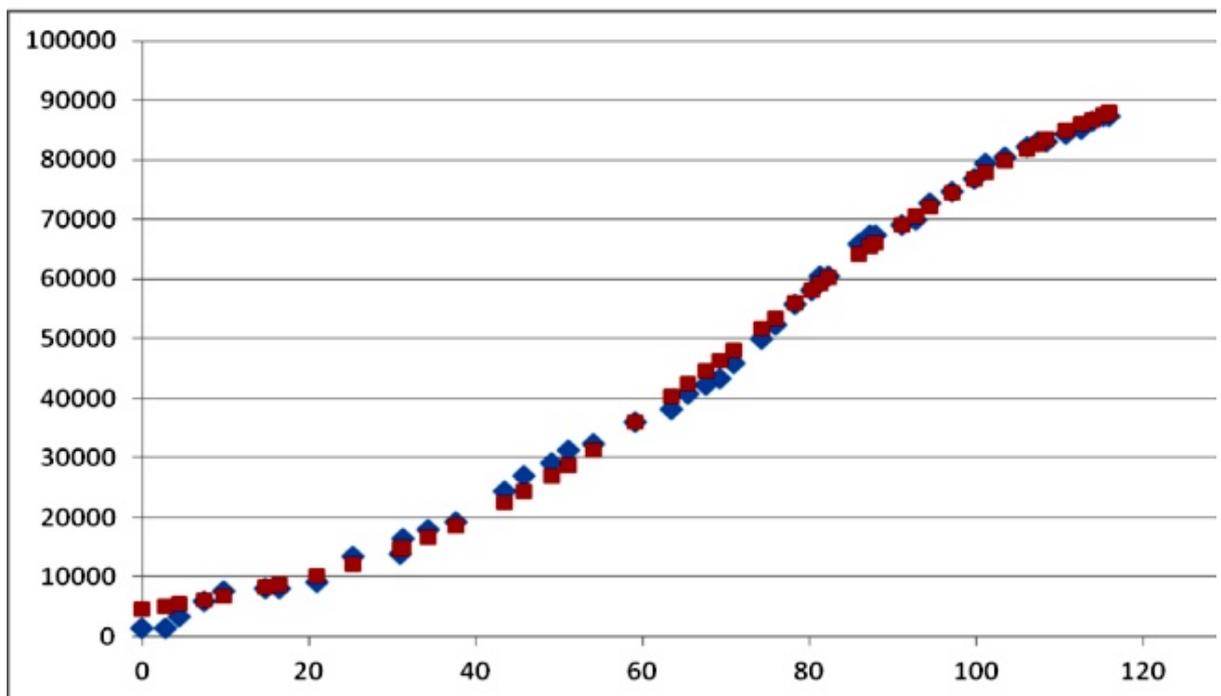


Figure 1. Cases of cholera in Zimbabwe (rhombs), and fit with Richards's model (squares). The best fit parameters were: $K=103979$; $r=0.041$; $t_m=74.6$ days ($r^2=0.9973$). Data redrawn from⁹

Parameter prediction can be attempted at a very early stage of the outbreak. The methodology is based on linearizing equation¹ with further refinement of the estimates based on plausible assumptions. The method is described in⁴

We attempted an early forecast on Nov 8, only 19 days since outbreak onset. This early, preliminary estimate yielded:

- K: 140.000- 1.700.000 cases, (median of 500.000 cases).

- r : 0.07-0.08
- t_m : 170-180 days;

Accordingly, and assuming a generation time of 10 days we obtained $R_0 = 2.72$. This value is similar to the value of R_0 between 2.06 and 2.78 reported in¹⁰.

The prediction of 500000 cases and the duration ($2Xt_m$) of 1 year is close to the prediction assumed by Haitian authorities 50 days later on December 30th, 2010.

Since December 17 with a larger number of data points, we applied a Gauss-Newton algorithm for optimal parameter estimation.

We obtained the following values:

- $K=347.469$
- $r=0.03178$ ($R_0=1.37$)
- $t_m=78.668$

These predictions have remained practically unchanged till the most recently available data of April 10, 2011 ($K=308.353$; $r=0.028$, and $t_m=77.2$)

The difference of these more precise forecasts respect to our early one might be a reflection of using a more appropriate methodology, but also of proper interventions undertaken during the first weeks of the epidemic.

Thus, we have at least two forecasts, one based on a simple model assuring less than 400.000 cases in a 6 month period (about the end of April) and another based on a sophisticated model predicting 800.000 extra cases till November 2011. Coming months will reveal the likelihood of each of these two statements.

Sincerely Yours

Jose Luis Hernandez Caceres,
Berhanu Dibaba Kumma and
Graham Wright.

REFERENCES

- 1.- UN Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. Cholera Inter-Sector Response Strategy for Haiti: Nov 2010-Dec 2011. 2010, United Nations. New York.
- 2.- The UN Health Cluster in Haiti. Cholera continues to spread as response scales up. Haiti health cluster bulletin, 2010. (13). Available at: <http://new.paho.org/hq/index.php>
- 3.- Andrews J. R., and Basu, S., Transmission dynamics and control of cholera in Haiti: an epidemic model. The Lancet 2011. Early Online Publication, 16 March. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60273-0/](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60273-0/)
- 4.- Hernández Cáceres JL, Vázquez Argote K, Risco Soria R, Martín Martínez M. Attempting to predict the fate of an ongoing epidemic. Lessons from A (H1N1) influenza in USA. *Electron J Biomed* 2009;2:38-48
- 5.- Hernandez Caceres, J. L.. Attempt to Predict an Ongoing Epidemic Outbreak. The case of A (H1N1) Influenza in USA. In: Safran C. et al., eds. MEDINFO 2010. IOS Press, 447-451. Cape Town. doi:10.3233/978-1-60750-588-4-447
- 6.- Hsieh YH. Richards model: a simple procedure for real-time prediction of outbreak severity. In: Ma Z, Wu J, Zhou Y, eds. Modeling and Dynamics of Infectious Diseases. Series in Contemporary Applied Mathematics (CAM). Volume 11, 218-239, 2008. Beijing: Higher Education Press.
- 7.- Hsieh YH. Pandemic influenza A (H1N1) during winter influenza season in the southern hemisphere. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2010. 4 (4): p. 187-197.
- 8.- Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc Lond A*. 1927; 115: 700-721.
- 9.- World Health Organization. Cholera in Zimbabwe: Epidemiological Bulletin, 2009. (13). Available at: http://www.who.int/hac/crises/zwe/sitreps/zimbabwe_weekly_16_22_28march2009.pdf
- 10.- Tuite AR, Tien J, Eisenberg M, Earn DJ, Ma J, Fisman DN. Cholera Epidemic in Haiti, 2010: Using a Transmission

**Model to Explain Spatial Spread of Disease and Identify Optimal Control Interventions. Ann Intern Med. 2011; 154 (7).
[Epub ahead of print]**

CORRESPONDENCE:

Jose Luis Hernandez Caceres MD
Center for Cybernetics Applications to Medicine.
Havana Medical University. Cuba
[cacerjlh @ infomed.sld.cu](mailto:cacerjlh@infomed.sld.cu)

Received: January 28, 2011.

Published: April 16, 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

EVENTO ADVERSO VS REACCIÓN ADVERSA. NECESIDAD DE EMPLEAR ALGORITMOS DE CAUSALIDAD PARA SU DEFINICIÓN.

Maykel Pérez Machín MSc, Rayza Méndez Triana MSc.

Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos.
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.
Villa Clara. Cuba.

[rayzamt @ ucm.vcl.sld.cu](mailto:rayzamt@ucm.vcl.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:91-93.

Sr. Editor:

En un artículo publicado en su revista relacionado con la seguridad del paracetamol en Cuba, se hace un análisis de las reacciones adversas medicamentosas reportadas por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia en el período comprendido desde enero del 2003 hasta diciembre del 2008¹. En este se emplea el término reacciones adversas "*no relacionadas*", teniendo en cuenta que el empleo del término reacción adversa lleva implícito una relación causal con el medicamento que se administra, se sugiere a los autores que en este caso utilicen el término *evento adverso*.

La presente misiva propone abordar algunos aspectos metodológicos a tener en cuenta durante la clasificación de los eventos adversos, según su relación de causalidad.

Se considera un evento adverso (EA) cualquier suceso médico perjudicial que se presenta en un paciente al que se le administra un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene relación causal con este tratamiento. Por tanto, un EA puede ser:

1. Un signo, síntoma o cualquier condición médica que no se encontraba presente al iniciarse un estudio clínico (antes de la administración de la primera dosis del producto farmacéutico).
2. Un signo, síntoma o cualquier condición médica presente al iniciarse un estudio clínico y que posteriormente empeoró (o sea, que incrementó su severidad o frecuencia).
3. Un valor anormal de un parámetro de laboratorio clínico u otra prueba que produzca síntomas o signos o que requiera tratamiento.

Se considera reacción adversa a cualquier respuesta nociva e involuntaria a un producto farmacéutico que se presente a cualquier dosis. La frase "respuesta al producto" significa que existe al menos una *posibilidad razonable de relación causal* entre el producto farmacéutico y el evento adverso, o lo que es lo mismo, que esta relación no puede ser descartada.

Para productos ya comercializados: una *reacción adversa* es una respuesta nociva e involuntaria a un fármaco que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función biológica².

El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de la relación de causalidad entre el fármaco administrado (o uno de los fármacos administrados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso. Esto no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos³⁻⁹.

Numerosas publicaciones recomiendan preguntas que debe hacerse el médico para adquirir una idea sobre la probabilidad de que la relación entre el uso del fármaco y la aparición del acontecimiento clínico en estudio sea causal. Entre las más importantes se encuentran las siguientes:

- 1) ¿El paciente estaba usando el fármaco antes de que se produjera el EA? A veces el establecimiento de esa secuencia temporal adecuada parece obvio y sencillo, pero en otros casos no lo es tanto. Hay muchas reacciones que se manifiestan clínicamente y son diagnosticadas mucho después de haberse producido, como por ejemplo, una anemia aplásica. En realidad, cuando no se puede definir de manera exacta el momento del comienzo de un EA, puede resultar difícil establecer la secuencia temporal entre la administración del fármaco y su aparición.
- 2) ¿Resulta lógica o biológicamente plausible la aparición del EA? Está claro que la aparición de cáncer gástrico unas semanas después de comenzar tratamiento con un antiulceroso no puede considerarse como índice razonable de relación de causalidad.
- 3) ¿Existen otros factores, además del fármaco sospechoso, que hallan podido causar el acontecimiento adverso? Entre los factores pueden ser considerados se encuentran: otros fármacos, la enfermedad que motivó la indicación del medicamento, otra enfermedad concomitante o la exposición a productos no farmacológicos.
- 4) ¿Las propiedades farmacológicas del medicamento pueden explicar la aparición del EA?, ¿Existen referencias bibliográficas que hallan descrito este acontecimiento adverso o algún cuadro similar para ese medicamento?
- 5) ¿Qué sucedió con el EA al retirar el medicamento? ¿mejoró el paciente? ¿continuó igual? o ¿no se retiró el medicamento? Esta información resulta muy valiosa para la siguiente pregunta.
- 6) ¿El acontecimiento adverso reapareció cuando se volvió a administrar el fármaco? En los casos donde es posible la reexposición (bien sea deliberada o inadvertida o intencional) resulta muy significativo que ante una nueva exposición al medicamento ocurra la misma reacción. Sin embargo, este aspecto no es evaluable en el caso de reacciones adversas graves e irreversibles como la muerte.
- 7) ¿En anteriores exposiciones al mismo fármaco o a otros similares, se produjeron episodios iguales o similares al actual?
- 8) ¿Disponemos de otra información que permita esclarecer la causalidad? La obtención de otros datos como: determinación de niveles plasmáticos del fármaco, reconfirmación del diagnóstico inicial que motivó la administración del fármaco sospechoso, realización de pruebas diagnósticas específicas, evaluación de la posibilidad de interacciones farmacológicas, etc., pueden contribuir a la toma de decisiones.

La respuesta a estas preguntas puede ayudar enormemente a establecer la existencia o no de una relación causal entre la exposición al fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Sin embargo, ante un mismo caso dos evaluadores pueden contestar a las preguntas de manera diferente y llegar a conclusiones distintas. Por este motivo se han propuesto diferentes algoritmos o tablas de decisión que generalmente deben responderse de forma dicotómica -sí o no-. Veamos algunos ejemplos:

Algoritmo de Naranjo y cols.: para evaluar la causalidad de un evento adverso, empleando este método, es necesario contestar algunas preguntas y asignar una puntuación final: definitiva, >9; probable, 5-8; posible, 1-4; dudosa, <0¹⁰.

Algoritmo de Karsh-Lasagna: es el algoritmo más difundido y se recomienda en Cuba por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Su principal limitación es aceptar que deba haber una reaparición tras la reexposición para que una reacción pueda ser clasificada como definitiva, por ejemplo: una dificultad respiratoria seguida de un shock vascular, acompañada de prurito y urticaria, que aparecen seguidos a la administración de penicilina en un paciente sin antecedentes de asma y sin que exista una explicación alternativa inmediata (picadura de insecto) sólo podría ser clasificada como probable. Análogamente, ninguna reacción de desenlace mortal podría ser clasificada como definitiva, dado que el paciente no se puede morir dos veces^{11,12}.

Algoritmo de la "Food and Drug Administration" (FDA): mediante este algoritmo se llega a establecer como remota, posible, probable y muy probable la relación de causalidad entre el uso de un fármaco y el acontecimiento clínico indeseable¹³.

Finalmente le sugerimos a todos los autores que desarrollan estudios fármaco-epidemiológicos y de farmacovigilancia utilizar el término general de evento adverso, pues le permitirá clasificar correctamente los acontecimientos no relacionados con un producto farmacéutico, dejando sólo las reacciones adversas para cuando exista algún grado de causalidad, o sea, cuando el medicamento es el responsable del acontecimiento médico descrito.

REFERENCIAS

1. Legón Pérez T, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Díaz Mato I, Chao Cardeso A. Seguridad del paracetamol en Cuba. 2003 - 2008. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:25-32.
2. Rodríguez Núñez O. Las reacciones Adversas a los fármacos en los ensayos clínicos I. Conferencia. Diplomado de ensayos clínicos. 1^{era} Edición CENCEC. La Habana Cuba. 2002.

3. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones.1998.
4. Boletín de información Terapéutica para la APS. N° 7 Enero - Febrero 1998.
5. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre. OMS. 2001.
6. Viewpoint Part 1. Vigilando hacia medicinas más seguras. The Uppsala Monitoring Centre 2003.
7. CENCEC. Reporte de Evento adverso. Procedimiento normalizado de trabajo (PNT). La Habana Cuba. 2002
8. Zapata MA. Farmacovigilancia. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. Farmacología general. Ciudad de La Habana: ECIMED; 2002. p. 139-146.
9. Sánchez Ferrer C. Efectos Adversos de los fármacos. Medicina 1995; 6 (91): 4029-4036.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
11. Karch FE, Lasagna L. Toward the operacional identification of adverse drug reaction. Clin Pharmacol Ther 1977; 21 (3): 247-54.
12. Adverse events associated with the vaccine preparation NGcGM3/VSSP/montanide ISA 51 in patients with metastatic breast cancer. VacciMonitor 2009; 18 (1) Suppl. 1
13. Daniel JM. Comparison of the three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. Am. J Hosp Pharm 1986; 43:1709-14.

CORRESPONDENCIA:

Rayza Méndez Triana

Profesor Asistente de Farmacología. Investigador Agregado.

Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. Cuba.

[rayzamt @ ucm.vcl.sld.cu](mailto:rayzamt@ucm.vcl.sld.cu)

Received: January 28, 2011.

Published: April 16, 2011