



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:1-67

Mayo - Agosto 2011 / May - August 2011

Comité Editorial
Editorial Board

EDITORIAL /EDITORIAL

3-4.- PHARMACOGENETICS: THE WAY TO PERSONALIZED MEDICINE

5-6.- FARMACOGENÉTICA: DE CAMINO A LA MEDICINA PERSONALIZADA

Teresa Cabaleiro y Francisco Abad-Santos.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.

Comité Científico
Scientific
Committee

7-9.- FARMACOVIGILANCIA

10-12.- PHARMACOVIGILANCE

Beatriz Cuevas Ruiz PhD.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España.

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
/ Copyright

ORIGINALS / ORIGINALES

13-20.- DEVELOPING A FRAMEWORK FOR A HEALTH RESEARCH KNOWLEDGE MANAGEMENT SYSTEM IMPLEMENTATION TO MANAGE AND EVALUATE THE RESEARCH ACTIVITIES IN A PUBLIC HOSPITAL DEPARTMENT

Berta Velasco, José María Eiros, Agustín Mayo, Alberto San Roman.

Institute of Heart Sciences (ICICOR), Cardiology Service, University Clinic Hospital. Microbiology Department and Statistics and Operations Research Department, Faculty of Medicine, University of Valladolid. Valladolid, Spain.

Contacto/Contact:



21-29.- REACCIONES ADVERSAS POR MEDICAMENTOS EN EMBARAZADAS, REPORTADAS AL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE CUBA EN LOS AÑOS 2003 - 2007.

Juan Antonio Furones Mourelle, Lisbet López Verde, Giset Jiménez López, Jenny Ávila Pérez.

Escuela nacional de Salud Pública de Cuba. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV). Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos MINSAP. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba.

30-38.- MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND APOPTOSIS IN TROPHOBLAST CELLS DURING PREECLAMPSIA: AN ULTRASTRUCTURAL STUDY

Olivar C. Castejón S.

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

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

39-41.- TINCIÓN DENTAL TRAS TRATAMIENTO CON IMIPENEM

Elena Martínez-Cuevas, Ángel Albarrán, María Luz Barbero, Beatriz Cuevas-Ruiz.

Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. Oficina de Farmacia. Burgos. Servicio de Hematología-Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España.

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

42-47.- ANTIOXIDANTES NATURALES Y QUIMOTERAPIA ANTITUMORAL.

Susana González-Mateo, Mónica Cavia-Saiz, Carlos García-Girón, Pilar Muñiz, María Jesús Coma.

Unidad de Investigación. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Burgos.

Burgos, España.

48-52.- NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA: SU FISIOPATOLOGÍA

Carlos G. Musso, Matilde Navarro, Ricardo Jauregui.

Sección Fisiología Clínica Renal. Servicio de Nefrología y Medio Interno. Hospital Italiano de Buenos Aires. Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca. Buenos Aires. Argentina.

53-58.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Diana Armesto.

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

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

59-62.- ASPECTOS SIGNIFICATIVOS EN EL ESTUDIO PRELIMINAR DE LAS PAREJAS CON DIFICULTADES REPRODUCTIVAS.

David Castro González

Laboratorio de Investigación, Servicio de Endocrinología.

Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús. Madrid.

63-67.- THE USE OF ELEVATED PLUS MAZE TO STUDY THE EFFECTS OF AQUEOUS EXTRACT OF *GARCINIA KOLA* (Linn) ON THE ANXIETY STATUS OF MALNOURISHED MICE.

Sunday A. Ajayi. Nwoha P.U.

University of Ado-Ekiti, College of Medicine, Department of Anatomy. Ado-Ekiti. Ekiti state. Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Basic Medical Sciences. Obafemi Awolowo University, Ile-Ife. Nigeria.



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;2:3-4.

Editorial:

PHARMACOGENETICS: THE WAY TO PERSONALIZED MEDICINE

Teresa Cabaleiro and Francisco Abad-Santos

Service of Clinical Pharmacology

Hospital Universitario de la Princesa

[fabad.hlpr @ salud.madrid.org](mailto:fabad.hlpr@salud.madrid.org)

Version española

Genetic variability in drug response is unquestionable. In last years there have been identified genetic variants associated with disease risk (diabetes, cardiovascular diseases, asthma, neurodegenerative diseases), with drug response (schizophrenia and olanzapine, hypertension and tiazide, rheumatoid arthritis and anti-TNF), and with adverse effects (liver toxicity by ximelagatran, osteonecrosis by biphosphonates, myopathy by statins, or hepatic disease by flucloxacillin).

Patient's pharmacogenetic profile may allow a priori to assess which drug show optimal balance between its efficiency and the risk of adverse effects. Among pharmacogenetic analysis benefits, there is a decrease in adverse effects, a more safety drug choice, a better adherence, higher therapeutic success probability and a reduced cost for the health system. These potential benefits have motivated the incorporation of pharmacogenetic data to clinical research.

Patient analysis before starting therapy to assess capacity to metabolize different drugs is a key and emergent research area. Although having an

incipient development, there are currently tests for molecular diagnosis by which physicians can select drugs and doses for each patient. One area where pharmacogenetics has made most progress in recent years has been studying the process of drug metabolism, which determines the activity and much of the adverse drug reactions. In this sense, some genetic polymorphisms on cytochrome P450 enzymes were associated with higher or lower risk of disease: CYP3A4*1B allele increases the risk of lung cancer in smoker men, homozygotes for functional alleles of CYP2D6 have higher risk of developing liver cancer. On the other hand, the genetic test for HLA-B*5701 allele in patients who are going to initiate abacavir treatment has spread, and it eliminates related hypersensitivity cases. Moreover, the association between thiopurine-S-methyl transferase genotype and thiopurine response have allowed genotypic analysis for adjusting dose and reducing adverse effects.

Incorporation of personalized medicine in the structure of the health care system can help to resolve many inefficiencies, such as trial-and-error dose adjustment, hospitalization of patients because of severe drug adverse events, or delayed diagnostics. The integration of pharmacogenetic tests to medical practice in the future will largely depend on the acceptance of tests by physicians and patients. The information in the patient's personal genome will allow physicians to develop a more dynamic and personalized therapeutic approach, based on the patient's susceptibility to different diseases and the possible treatment response. Unravelling the increasing complexity of the human genome and understanding how genetic variability affects people in their response to drugs remains a challenge for the coming decades.

CORRESPONDENCE:

Dr. Francisco Abad-Santos
Service of Clinical Pharmacology
Hospital Universitario de la Princesa
Mail: [fabad.hlpr @ salud.madrid.org](mailto:fabad.hlpr@salud.madrid.org)



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;2:5-6.

Editorial:

FARMACOGENÉTICA: DE CAMINO A LA MEDICINA PERSONALIZADA

Teresa Cabaleiro y Francisco Abad-Santos

**Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de la Princesa**

[fabad.hlpr @ salud.madrid.org](mailto:fabad.hlpr@salud.madrid.org)

[English Version](#)

La variabilidad genética en la respuesta a los fármacos es indiscutible. En los últimos años se han identificado variantes genéticas asociadas al riesgo de enfermedades (diabetes, enfermedades cardiovasculares, asma, enfermedades neurodegenerativas), a la respuesta a fármacos (esquizofrenia y olanzapina, hipertensión y tiazida, artritis reumatoide y anti-TNF), y a los efectos adversos de los mismos (hepatotoxicidad por ximelagatrán, osteonecrosis por bifosfonatos, miopatía por estatinas, o lesión hepática por flucloxacilina).

El perfil farmacogenético del paciente puede permitir valorar a priori qué medicamento muestra el equilibrio óptimo entre su nivel de eficacia y el riesgo de efectos adversos. Entre los beneficios del análisis farmacogenético se encuentran la disminución de la aparición de reacciones adversas, una elección del fármaco más segura, un mejor cumplimiento del tratamiento, una mayor probabilidad de éxito terapéutico y una disminución del coste para el sistema sanitario. Estos beneficios potenciales han motivado la incorporación de los datos farmacogenéticos a la investigación clínica.

El análisis de los pacientes antes de iniciar una terapia para determinar la capacidad de metabolizar diferentes clases de fármacos es un área clave y emergente de investigación. Aunque tienen un desarrollo incipiente, ya existen pruebas para el diagnóstico molecular mediante las cuales los médicos pueden seleccionar los fármacos y las dosis para cada paciente de forma individual. Uno de los campos donde más ha progresado la farmacogenética en los últimos años ha sido en el estudio de las vías de metabolización de los fármacos, que determinan la actividad y gran parte de sus reacciones adversas. Por ejemplo, determinados polimorfismos genéticos en el citocromo P450 se asocian con un mayor o menor riesgo de sufrir una enfermedad: el alelo CYP3A4*1B eleva el riesgo de que un hombre fumador sufra un cáncer pulmonar, los homocigotos para alelos funcionales del CYP2D6 tienen un riesgo más elevado de desarrollar cáncer hepático. Por otro lado, el test genético para HLA-B*5701 en pacientes que van a iniciar el tratamiento con abacavir se ha extendido, y elimina los casos de hipersensibilidad asociada este fármaco. Asimismo, la asociación entre el genotipo de la tiopurina S-metiltransferasa y la respuesta a tiopurinas ha permitido el análisis genotípico para el ajuste de la dosis y la reducción de la aparición de efectos adversos.

La incorporación de la medicina personalizada en la estructura del sistema de atención de salud puede ayudar a resolver muchas ineficiencias, como el establecimiento de dosis por ensayo y error, la hospitalización de los pacientes por reacciones graves a un medicamento, o los diagnósticos tardíos. La integración de las pruebas farmacogenéticas en la práctica médica en el futuro dependerá en gran medida de la aceptación de las pruebas por los médicos y los pacientes. La información del genoma personal del paciente permitirá a los médicos desarrollar un enfoque terapéutico más dinámico y personalizado, basado en la susceptibilidad del paciente a diferentes enfermedades y la posible respuesta al tratamiento. Desentrañar la creciente complejidad del genoma humano y la comprensión de cómo la variabilidad genética en las personas influye en su respuesta a las fármacos seguirá siendo un reto para las próximas décadas.

CORRESPONDENCIA:

**Francisco Abad-Santos
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de la Princesa
Mail: [fabad.hlpr @ salud.madrid.org](mailto:fabad.hlpr@salud.madrid.org)**



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;2:7-9.

Editorial:

FARMACOVIGILANCIA

Beatriz Cuevas Ruiz PhD.

**Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Complejo Asistencial Universitario de Burgos.
Burgos, España**

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

English Version

De acuerdo con la definición establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la Farmacovigilancia es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes . Para ello en 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos¹.

Derivado de esta iniciativa las administraciones sanitarias de cada país han articulado una normativa precisa para proteger a los pacientes de los posibles daños de los medicamentos. El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) está integrado por los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma, la Agencia Española del Medicamento (AEM) y los profesionales sanitarios, siendo el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, el que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano².

Un aspecto novedoso de la legislación europea en Farmacovigilancia es la

potenciación de la notificación directa de los ciudadanos de las sospechas de reacciones adversas que se detecten ³ ; por ello la notificación por los pacientes y usuarios ocupará un lugar destacado en el futuro.

En España, la notificación de una reacción adversa se realiza a través de la tarjeta amarilla comunicando este hecho a la industria farmacéutica o a los centros regionales de farmacovigilancia, existiendo actualmente la posibilidad de la notificación on line⁴.

El interés de la comunidad científica por el problema generado por las reacciones adversas queda patente en el incremento del número de publicaciones observadas en los últimos años. Así, la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en los que se incluyen fitoterapia, medicinas alternativas, vacunas u otros productos biológicos y sanitarios es importante para la vigilancia post-comercialización, por lo que se recomienda seguir unas directrices avaladas por la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) ⁵ y la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (IFOP)⁶.

Otra faceta muy importante son las actividades o los proyectos asociados a la enseñanza y al aprendizaje de las habilidades por parte de estudiantes o personal sanitario en materia de farmacovigilancia, destacando dentro de esta dimensión formativa la existencia de cursos pudiendo el alumno ampliar éstos

La farmacovigilancia tiene también una vertiente investigadora en relación al uso de medicamentos y su impacto en la población; esto lleva a los Centros de Farmacovigilancia a participar en diferentes proyectos, tanto en estudios de farmacoepidemiología, estudios para estimular las notificaciones y estudios observacionales sobre ésta y estudios coste-efectividad, cuyos resultados quedarán posteriormente plasmados en sesiones bibliográficas, ponencias a congresos y publicaciones.

Dentro de los proyectos de investigación, destaca por su relevancia el "proyecto EUDRAGENE" sobre la influencia de los polimorfismos genéticos en las reacciones adversas graves a los medicamentos⁸; proyecto internacional financiado por la Comisión Europea y que pretende identificar genéticamente poblaciones en riesgo de desarrollar reacciones adversas graves a medicamentos. Hipótesis de trabajo novedosa que ha generado gran expectación entre la comunidad científica⁹.

REFERENCIAS

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos [La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos](#). Ginebra. Octubre de 2004.**

- 2.- **Boletín oficial del Estado. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.**

3. **Directiva 2010/84/ue del Parlamento europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea 31.12.2011**

- 4.- **Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid**

- 5.- **International Society for Pharmacoepidemiology.**

- 6.- **International Society of Pharmacovigilance (ISoP)**

- 7.- **Máster en Farmacovigilancia. Universitat de Barcelona.**

- 8.- **European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions. London School of Hygiene and Tropical Medicine Keppel Street, London. UK**

- 9- **Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. Nature 2007; 446: 975-977**

CORRESPONDENCIA:

Beatriz Cuevas Ruiz PhD.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

Burgos, España

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



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;2:10-12.

Editorial:

PHARMACOVIGILANCE

Beatriz Cuevas Ruiz PhD.

**Department of de Hematology and Hemotherapy.
Complejo Asistencial Universitario de Burgos.
Burgos, España**

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

[Version en español](#)

In accordance with the definition established by the World Health Organization (WHO), Pharmacovigilance is the science that collects, monitors, investigates and evaluates the information on the effects of drugs, biological products, medicinal plants, and traditional medicines, in order to identify new adverse reactions, to determine their frequency and prevent danger to patients. To achieve this, WHO established the International Pharmacovigilance Program in 1968 with the idea of pooling all the existing data on adverse drug reactions¹.

Arising from this initiative the Health Authorities of each country have drawn up precise guidelines to protect patients from possible damages from drugs. The Spanish Pharmacovigilance System (SEFV) comprises the Pharmacovigilance Centres of each Autonomous Community, the Spanish Medicines Agency (AEMPS) and health professionals. Royal Decree 711/2002, of 19 July, is the law that regulates the pharmacovigilance of drugs for human use in Spain².

One new aspect of European legislation on Pharmacovigilance is the encouragement of direct notification by the public of suspected adverse

reactions that they detect³; for this reason, notification by patients and users will be of great importance in the future.

In Spain, notification of an adverse reaction is made using a yellow card system communicating this fact to the pharmaceutical industry or to Regional Pharmacovigilance Centres, with the current possibility of on-line notification⁴.

The interest of the scientific community on the problems arising from adverse reactions is obvious by the increased number of publications observed in the last few years. Thus, the publication of suspected adverse drug reactions, which include those found in phytotherapy, alternative medicines, vaccines or other biological or health products is important for post-marketing surveillance. For this reason, it is recommended to follow the directives supported by the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)¹ and the International Society of Pharmacovigilance (IFoP)⁶.

Another important facet are the activities or projects associated with the teaching and learning of skills by students or health personnel on the subject of Pharmacovigilance, highlighting, within this training dimension, the existence of courses enabling the student to widen these skills by studying for a Master's Degree⁷.

Pharmacovigilance also has a research aspect related to the use of drugs and their impact on the population; this has led to Pharmacovigilance Centres participating in different projects, such as pharmacoepidemiological studies, studies to stimulate notifications, and observational studies on this aspect, and cost-effectiveness studies, where the results would subsequently be communicated in literature sessions, presentations at conferences, and publications.

Among the research projects, highlighted for its relevance, is the "EUDRAGENE project" on the influence of genetic polymorphisms in serious adverse drug reactions⁸; an international project funded by the European Commission, and which attempts to genetically identify populations at risk of developing serious adverse drug reactions; a new working hypothesis that has generated a sense of great expectancy among the scientific community⁹.

REFERENCES

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos [La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos](#). Ginebra. Octubre de 2004.
- 2.- Boletín Oficial del Estado. [Real Decreto 711/2002, de 19 de julio,](#)

por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

3. Directiva 2010/84/ue del Parlamento europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea 31.12.2011

4.- Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid

5.- International Society for Pharmacoepidemiology.

6.- International Society of Pharmacovigilance (ISoP)

7.- Máster en Farmacovigilancia. Universitat de Barcelona.

8.- European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions. London School of Hygiene and Tropical Medicine Keppel Street, London. UK

9- Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. Nature 2007; 446: 975-977

CORRESPONDENCE:

Beatriz Cuevas Ruiz PhD.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

Burgos, España

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



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:



IS IT POSSIBLE TO IMPLEMENT A KNOWLEDGE MANAGEMENT SYSTEM IN A PUBLIC HOSPITAL ENVIRONMENT?

**Berta Velasco¹, José María Eiros², Agustín Mayo³,
Alberto San Roman¹**

¹ Institute of Heart Sciences (ICICOR), Cardiology Service. University Clinic Hospital

² Microbiology Department, Faculty of Medicine, University of Valladolid.

**³ Statistics and Operations Research Department, Faculty of Medicine,
University of Valladolid
Valladolid, Spain.**

[bvelasco @ icicor.es](mailto:bvelasco@icicor.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:13-20.

Comment of the reviewer José Luis Hernández Cáceres PhD. Profesor Titular de la Universidad Médica de La Habana. Cuba.

Comment of the reviewer María Jesús Coma MD. PhD. Research Unit. Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España.

SUMMARY

This paper describes a conceptual organizing scheme for managing knowledge within a health setting. In this paper we present a framework to implement a Knowledge Management System (KMs) to manage and evaluate the research activities in a Cardiology Department of a Public Hospital in Spain. This framework was derived from a review and analysis of the knowledge management literature and from the author's own experience.

KEY WORDS: Knowledge management. Knowledge translation. Health research. Information technology systems

RESUMEN:

Este artículo describe un plan conceptual para organizar la gestión del conocimiento en un entorno sanitario. Se presenta un marco para implementar un Sistema de Gestión del Conocimiento (KMs) para organizar y evaluar las actividades de investigación en un Servicio de Cardiología de un Hospital Público en España.

Este marco se ha desarrollado a través de una revisión y análisis de la literatura sobre la gestión del conocimiento y por las propias experiencias de los autores.

PALABRAS CLAVE: Gestión del conocimiento. Transferencia del conocimiento. Investigación sanitaria. Sistemas de tecnología informática

INTRODUCTION

The Institute of Heart Sciences (ICICOR) is formed by the Cardiology and Cardiac Surgery Departments of the University Clinical Hospital in Valladolid, Spain.

Our mission is to contribute to the improvement of the cardiovascular health within the population of Castile and Leon by promoting excellence in our activities: clinical assistance, teaching and research.

Our framework is focused just in our research activities because we understand health research as one of the elements of the welfare process since it is a strategy of intervention that instead of acting directly analyses and studies those health problems whose causes or solutions are still unknown. Health research also generates knowledge that has the potential to improve our citizens' health and strengthen healthcare systems and economies which should be a must in any public hospital, but unless this knowledge is put into action, these benefits will not be realized.

Before we explain our proposed knowledge management framework some basic notions of knowledge in our context must be reviewed for a better understanding of it.

Knowledge is something that comes from information processed by using data. It includes experience, values, insights, and contextual information and helps in evaluation and incorporation of new experiences and creation of new knowledge¹. There are two types of knowledge: tacit and explicit knowledge. Tacit knowledge refers to a knowledge which is only known by an individual and that is difficult to communicate to the rest of an organization. On the other hand, knowledge that is easy to communicate is called explicit knowledge.

Knowledge management (KM) refers to the developing body of methods, tools, techniques and values through which organizations can acquire, develop, measure, distribute and provide a return on their intellectual assets². KM is also an integrated, systematic approach to identify, manage, and share all of the organization's information assets, including databases, documents, policies and procedures, as well as previously unarticulated expertise and experience resident in individual officers³. KM creates a new working environment where knowledge and experience can easily be shared and also enables information and knowledge to emerge and flow to the right people at the right time so they can act more efficiently and effectively⁴.

Knowledge Management Systems (KMs) are used to discover, develop, exploit, disseminate and share organizational knowledge⁵. Organizational knowledge has several dimensions: individual and group knowledge, internal and external knowledge, and tacit and explicit knowledge⁶.

Knowledge Management Framework (KMF) is very important for the organizations that intend to implement the KM system in their organization. It will become as the guidelines in order to avoid the errors and gain other benefits in terms of time and effort as well as cost involvement⁷.

In practice, the framework has to provide a coherent language and a point of view that enables the various organizational actors to see their activities within the overall effort to develop organizational knowledge management. This requires that the current state and the vision of the organization can be seen together, in a way that enables the organization developers to bridge the gap.

Knowledge translation (KT) is described a structured process that results in scientifically researched evidence being used to improve the outcomes of professional practice.

Although KT may relate to any science-based field, the term is most commonly associated with medicine and health care⁸.

The Balance ScoreCard (BSC) is a strategy-related performance measurement method which models an organization from innovation and learning, internal process, customer and financial perspectives. It provides a framework that not only provides performance measurements, but helps planners identify what should be done and measured. It also enables organizations to translate vision and strategy into action. KMs can assist organization in fulfilling innovation strategy. Thus, the integration of BSC and KMs derives from perspectives and KMs functions.

KMs need to be measured as any other management tool and need to be monitored as any other activity in any organization to trace its progress and result because just what can be measured can be managed. The success of KMs is not predictable and performance can be measured only after a long time period⁹.

A Strategy map is a diagram that is used to document the primary strategic goals being pursued by an organisation or management team. It is an element of the documentation associated with the Balanced Scorecard¹⁰.

Key Performance Indicators (KPI) are quantifiable measurements that reflect the critical success factors of an organization. Based on beforehand agreed measures, they reveal a high-level snapshot of the organization. They vary depending on the kind of organization they characterize; for instance a business may have a KPI as the annual sales volume, while KPIs of a health care facility may have to do more with patient satisfaction or the cost of the treatment¹¹.

MATERIAL AND METHODS:

The evolution of our research activity in the last years (table 1) arose the idea of creating a KMs to manage this activity in a more effective way and also to create a knowledge culture within our institution.

This KMs will enable us to manage and evaluate our activities in different periods of time. We also want that the knowledge created by our research activity will be applied to the clinical practice in a faster way and that this knowledge could be used again in the future creating at the same time new knowledge. Our KMs will also allow that individual knowledge will be transformed into organizational knowledge.

Research activity at ICICOR	2006	2007	2008	2009
Projects underway	14	17	23	28
Papers published	5	12	22	19
Total annual impact factor	11,127	40,156	41,500	59,810
Scientific meeting abstracts presented	19	22	27	41
Research awards	3	4	5	9
Research staff	4	6	8	14
ICICOR's research meetings	6	6	13	24

Table1. Evolution of the research activity at the ICICOR in the last four years

In order to define our goals we have already designed a Balance Scorecard (BSC) following these steps (Figure 1):

1. We planned our strategy: we defined our mission, vision, and did a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats).
2. We created a strategic map: we defined our strategic objectives and their causality relations (Figure 2)
3. We identified our key performance indicators (KPI) and we also set the targets for each KPI
4. We developed our initiatives: we also identified our strategic actions to translate strategy into action.

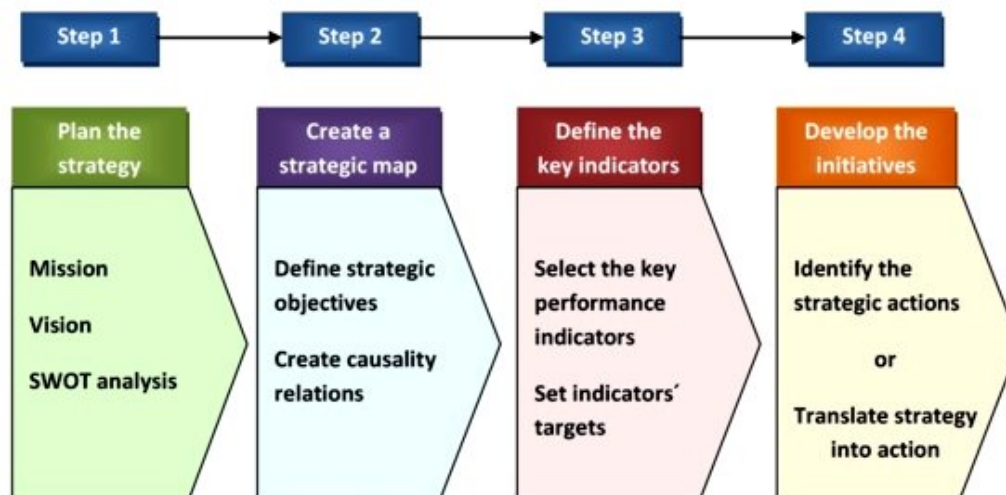


Figure 1. Steps to create a BSC at the ICICOR

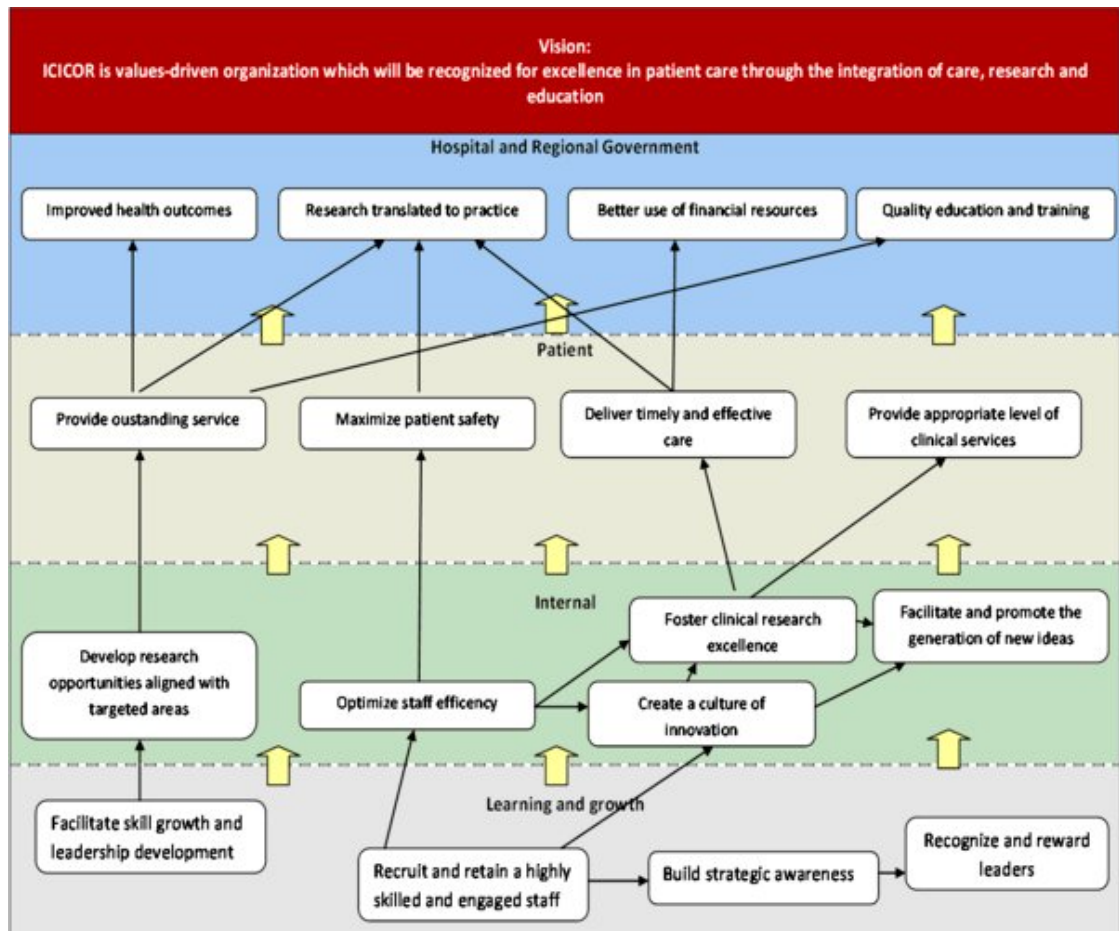


Figure 2. The strategic map at the ICICOR

All our key performance indicators have some common characteristics: they are objective, quantifiable, relevant, easy to understand, reliable, replicable, and delimited in time. And can be classified in three categories:

- **Research:** in this category some of the parameters that are included are: number of projects, number of researchers, research funds, agreements with companies, number of original and review articles, impact factor, communications to congresses, patents, etc... One of our own indicators included in this section is the economic value of impact factor.
- **Teaching:** in this section some of the indicators that are included are: the number of medical residents and staff in training, courses and seminars given, etc... As an example of own indicator, we have included the number of courses and congresses attended by our residents and the staff in training
- **Other merits:** Awards received, media interviews, etc... As an own indicator, the number of meetings done by a research group during a period of time is included

Indicators are independent since they measure different concepts and they cannot be reduced to a number. To know its evolution, indicators have to be compared in different periods of time.

The evaluation can carry out in different ways: overall to know the research activity of the institution, or by research groups to know the evolution of this specific research group, or individually to know the activity of each researcher.

In a health research context as ours, the knowledge life cycle can be represented as in Figure 3.

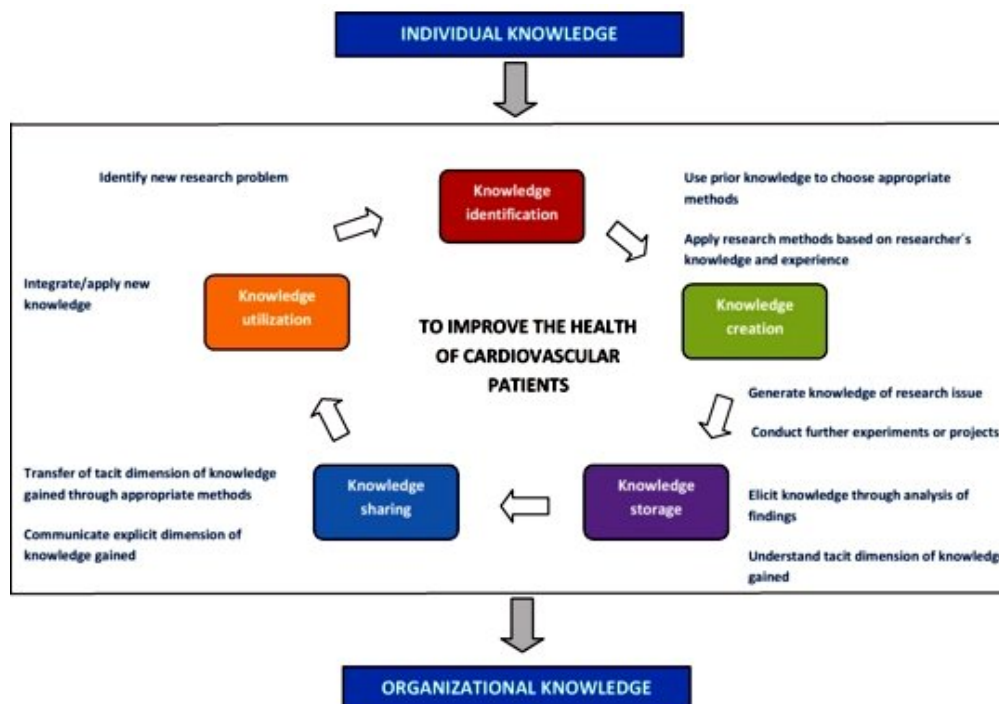


Figure 3. The knowledge life cycle at the ICICOR

Our proposal of knowledge management can be viewed as consisting of several dimensions where change is needed and we have to address all of these to get knowledge management deployed.

1. The first dimension is *conceptual*, as we need to understand what knowledge is, how it is used, what does its management consist of, and how we could improve our knowledge processes to understand and manage knowledge in our organization in an efficient way. We have organized a set of informational meetings in order to inform our staff about these concepts.

2. The second dimension is *change*. Before new knowledge changes knowledge structures and systems of activity within our Service, knowledge has to be accessed, understood, and accepted. We have already designed a web based informatic tool to collect data, use and evaluate knowledge and also generate new knowledge which is structured in different modules:

- **Personnel:** This module allows storing and managing the research staff CV. It also allows the user to identify the right specialist for a specific task, and browse a researcher's web-based curriculum vitae. Furthermore, it is possible to view the research activity for a particular researcher (his/her publications, his/her projects underway, the type and duration of his/her contract, or his/her dedication to the different projects to avoid incompatibilities).
- **Projects:** This module enables users to learn about the research goals of our institute through its past and current projects. A visitor to a project's web page can view the CVs of researchers working on that project and all publications related to the project as well as other relevant information about this project (legal and financial information, etc) .
- **Publications:** This module provides access to indexed references of publications (technical reports, theses, conference papers, journal articles) authored by our researchers, with links to the full-text original documents whenever possible. Publications can be sorted by a researcher, or a research group, or a project or in general by a period of time.
- **News board:** This module allows accessing all relevant information about relevant topics such as calls for proposals announcements or meetings, etc. Our tool allows the entry all of the information needed to be able to manage official announcements of research aid. Later, the applications researchers complete for each one of the official announcements may be stored. When the application is submitted for an official announcement, the researcher may report the detailed budget for the aid being requested. When reporting the aid data, data may be taken from the application or the aid may be entered from scratch. When entering the aid, all the financial data for the aid granted is reported with a breakdown of the budget by items and accounting periods. Once the aid data has been entered, it is possible to financially monitor the income, expenses and justifications through a gateway to the budget accounting application. This is part of the project module.
- **Diary:** This module is used for managing all information about the meetings. It can be public or private. Public means that all researchers can access to it. It contains information about the research meetings (calls, documentation, minutes, etc). The private diary can be used by a research group or a researcher to organize his/hers own meetings.

- **Reports:** This module allows to automatically obtain our annual report based on the scientific activities entered within the rest of the modules. It also allows obtaining the information in different periods (two-year, five-year period, etc)

Each module has an administrative interface for data entry and a user interface that enables browsing or searching of contents. Both are accessible through the Internet with security levels of controlling data access and manipulation, and a username and password are required to access the modules. We also believe that our tool will help us to understand better what our internal knowledge is. Our external knowledge comes from the periodical review of scientific papers, meetings with researchers from other institutions, congresses, experts' visits to our institution through our annual program "*The experts in Valladolid*" and also through our "short stays program" in which our researchers visit other institutions to learn new techniques for example.

3. The third dimension is *measurement of knowledge*. First of all, our Service has defined some goals focused in the research area and by measuring our knowledge we will be able to know if we are moving towards these goals or if not so we can implement corrective actions. The key performance indicators will allow evaluating our activities. Our system allows controlling the current evolution of all activities but the evaluation will be made annually. The implantation of this system has been done at the beginning of this year so at the moment we have not made any evaluation yet and we cannot say if the system is working properly or if we need to make some changes to it.

4. The fourth dimension is *tools*. Knowledge can be collected in different ways and we have already identified some of them and we should be able to identify more in the future (web-based informatic tool, web page, annual reports, leaflets, bulletins, work documents, meetings minutes etc...)

5. The fifth and last dimension is formal and informal organizational structure. We will have to define new roles and responsibilities for effective knowledge management and discuss ways to implement formal, informal and communication structures that improve knowledge processing. To efficiently and effectively implement a KM Strategy and to perform the new KM processes, some new roles and responsibilities are required. These new roles and responsibilities may be absorbed within existing roles and/or they may be created as separate roles, depending on the scope, size and duration of the KM initiative. Some organizations have created dedicated roles, for example, a 'Chief Knowledge Officer' permanently, others have created the role for a few years until KM has become embedded throughout the organization, as part of its culture, and others have chosen not to introduce these new roles and responsibilities at all. The evidence shows that the most admired and successful KM initiatives have been those where these new focused roles and responsibilities are recognized and performed. In our institution, the roles have been created permanently to guarantee the success of the KM.

A 'knowledge worker' is not so much a new role, although it may be for certain organizations, but is considered to be recognition of a new responsibility for knowledge management and new personal knowledge management skills that all workers are expected to develop.

The *organizational structure* of the research area at the ICICOR has been decisive to define these new roles and responsibilities. This structure has been represented in Figure 4 and is composed by:

- The Director of the ICICOR who is the main responsible for the development of the research area at the ICICOR.
- The Research Committee which is formed by the Director, each Research area Coordinator, the Tutor of the Medical Residents, the Chief of the Cardiac Surgery Department, and the Research Coordinator. Its main responsibilities are to approve new research areas or to close down some old ones, to
- The Research Support Unit which is formed by the Research Coordinator, a Statistician, and a Research Assistant. It provides support to all researchers in all the administrative and economical issues.
- Our current research areas which have been previously defined by the Research Committee are formed by a Coordinator and some members of the Institute (including residents and staff in training). The Research Committee also tries to distribute the staff in each area in a proportional way so each area has enough working in it.

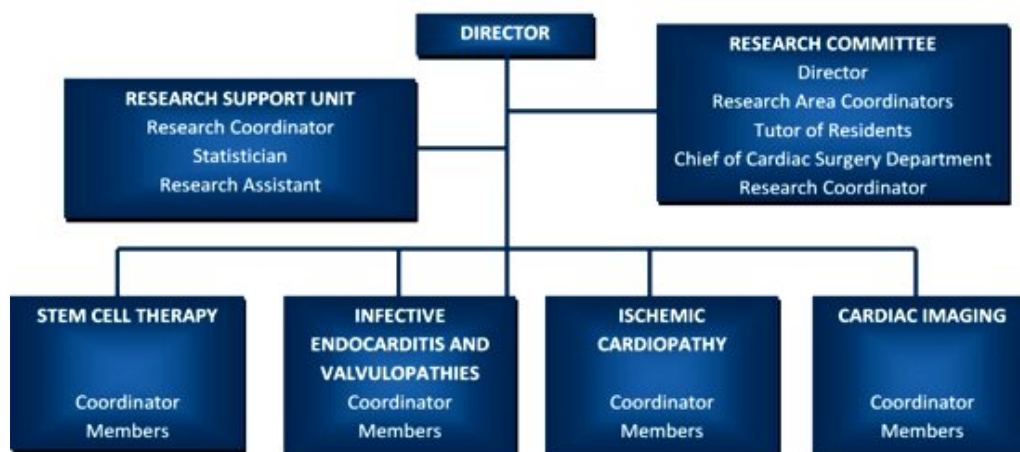


Figure 4. The organizational structure of the research area at the ICICOR

According to this organizational structure we have defined the new key roles and responsibilities as follows:

Chief Knowledge Officer: This role has been adopted by our Director. He is able to place KM within a theoretical and historical context as well as to critically appraise KM solutions and to manage organizational knowledge effectively, as a strategic asset, to further the organizations objectives.

Knowledge Manager: This role has been adopted by our Research Assistant. She is aware of the central importance and strategic benefits of KM and understands the underlying principles, processes, enabling tools and technologies. She is able to better manage knowledge effectively at an organizational and team level and she is also responsible for harvesting knowledge, ideas generated and to identify and critically assess the value of knowledge in the organization. She is aware of how the new communications, collaboration and information technologies effectively support the KM processes, within and between organizations. She is also able to audit existing KM processes and intellectual capital and to develop KM objectives and strategy to support inter-organizational and international organization KM processes as well as to educate and coach management and facilitate the change to a knowledge based organization. She keeps periodical meetings with the Director and with the Research Areas Coordinators in order to keep them informed about the development of these activities.

Knowledge Worker: This role has been adopted by our research line coordinators. He/she should be able to better manage knowledge effectively at an individual and team level and to manage information, time, tasks/processes and goals as well as to better access, filter, analyze, synthesize, accumulate, store, communicate and apply knowledge. He/she should also be able to better collaborate in a dynamic, virtual team environment and to use communication, collaboration and information management technologies effectively to navigate the information and knowledge environment

RESULTS:

It is possible to implement a KMs in a Public Hospital environment. In our case, the KMs is focused in our research activities but it could had been also focused in our clinical activities for a better management of our clinical resources.

DISCUSSION:

A knowledge management system was implemented in our Department at the beginning of this year.

The system and its key performance indicators will be evaluated at the end of this year for the first time. This evaluation should provide us with the information necessary to decide if the proposed indicators to achieve our objectives should be modified or not.

Implantation of a knowledge management system should help us to translate the results of our research to the clinical practice in a faster way and also to manage our activities in a more effective way.

Success of KMs is not predictable and performance can be measured only after a long time period. Our KMs is quite young so we will need more time to evaluate its success but we believe that a knowledge sharing culture will only bring benefits not just for all researchers but for our institution in general. Some of the benefits of implementing a knowledge management system that we have already experienced are:

- The organizational goals have been reviewed and approved by all staff
- A knowledge management sharing culture has been created
- Data is stored in a safer and more accessible way
- Being able to know the current status of our activities
- Propose corrective actions
- Learn from our mistakes and own experiences
- Transform individual knowledge into organizational knowledge
- Conduct deeper evaluations of our activities
- Transform information into knowledge

In our opinion, implementing a KMs is good for any organization as benefits can be achieved in a short period of time.

AKNOWLEDGEMENTS: This work was supported partially by the Spanish Cooperative Cardiovascular Disease Research Network (RECAVA, Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares) of the Spanish Institute of Health Carlos III from the Ministry of Science and Innovation.

REFERENCES:

- 1.- Abdullah R, Selamat M. A Framework for Knowledge Management System Implementation in Collaborative Environment for Higher Learning Institution. *Journal of Knowledge Management Practice*, 2005;6: March.
- 2.- Snowden D. Liberating knowledge. In: J. Reeves. Caspian Publishing (Editor), London. 1999. pp. 6-19

- 3.- Jones D. Knowledge and technical communication: a convergence of ideas and skills. 2003. Available at: <https://faculty.washington.edu/markh/tc400>
- 4.- Smith R. A roadmap for knowledge management. 2001. Available at: <https://www2.gca.org/knowledgegetechnologies/2001/proceeding>
- 5.- Nissen ME. Knowledge-based knowledge management in the reengineering domain. *Decision Support System*. 1999;27:47-65
- 6.- Al-Ghassani AM, Robinson HS, Carrillo PM, Anumba CJ. A framework for selecting knowledge management tools, in *Proceedings of the 3rd European Conference on Knowledge Management (ECKM 2002)*. Trinity College Dublin, 24-25 September 2002, pp. 37-48.
- 7.- Duffy J. The tools and technologies needed for knowledge management. *Information Management Journal*. 2001; 35: 64-67
- 8.- Landry R, Amara N, Pablos-Mendes A, Shademani R, Gold I. The knowledge-value chain: A conceptual framework for knowledge translation in health. *Bulletin of the World Health Organization*. 2006;84:597-602.
- 9.- Bontis N, Dragonetti NC, Jacobsen K, Roos, G. The knowledge toolbox: a review of the tools available to measure and manage intangible resources. *European Management Journal* 1999; August.
- 10.- Gupta S, Sharma SL, Dutta K. Using Knowledge mapping to support knowledge management in health organizations. Available at: https://library.igcar.gov.in/readit2007/conpro/s2/S2_5.pdf
- 11.- Bose R. Knowledge management metrics. *Industrial Management & Data Systems*. 2004;104(6):457-69.

CORRESPONDENCE:

Berta Velasco Gatón.
ICICOR. Hospital Clínico Universitario.
Ayda Ramón y Cajal 3, Séptima Este.
47005 Valladolid. Spain
Mail: [bvelasco @ icicor.es](mailto:bvelasco@icicor.es)

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

Knowledge is being widely recognized as a value, and the need for appropriate management of this value in different organizations is an imperative of our time. Cardiology is an area where advances in concepts, ideas and discoveries can positively impact upon the health of patients and communities.

This paper is aimed at the establishment of a Knowledge Management (KM) system in a cardiovascular research center. I find that this is a valid goal, and success of this research team can be a basis for similar initiatives by other groups.

Comment of the reviewer María Jesús Coma MD. PhD. Research Unit. Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España.

A task for all health professionals to promote and support Scientific Research. We must put the best intellectual resources of Health professionals to serve the patient, especially by physicians.

The realization of a good program for Research raises the challenge of integrating the objectives and strategies in the short, medium and long term of each clinical unit. The link with Clinical Research institutions to develop joint projects is always advisable. Good management requires resources to disseminate the results of research in the broader context as possible, preferably by scientific publications.

This paper of Velasco et al. is a good example of the performance of a planning of research activities in the Clinical setting.

Received: December 13, 2010. Received reviewed September 20, 2011
Published September 25, 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:



REACCIONES ADVERSAS POR MEDICAMENTOS EN EMBARAZADAS, REPORTADAS AL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE CUBA EN LOS AÑOS 2003 - 2007.

Juan Antonio Furones Mourelle¹, Lisbet López Verde²,
Giset Jiménez López³, Jenny Ávila Pérez⁴.

¹Escuela nacional de Salud Pública de Cuba.

²Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".

³Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv).

Departamento de Farmacoepidemiología. Dirección de Medicamentos. MINSAP

⁴Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo".

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

La Habana. Cuba

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:21-29.

[Comentario del revisor Blanca de la Nogal Fernández.](#) Hospital del Bierzo. Ponferrada. León. España

[Comentario del revisor Martín de Frutos Herranz.](#) Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Burgos. Burgos, España.

RESUMEN:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, que por la fuente de información es retrospectivo, para caracterizar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en embarazadas, notificadas a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) en los años 2003 al 2007, basado en el método de notificación espontánea de sospecha de RAM. Fueron seleccionados la totalidad de los reportes en el periodo de estudio. Se identificaron los medicamentos que con mayor frecuencia provocaron RAM y se clasificaron de acuerdo a las categorías de riesgo en el embarazo. Las RAM fueron clasificadas también según severidad, causalidad y frecuencia. Se determinaron las RAM evitables y las causas de evitabilidad.

Los fármacos que con mayor frecuencia ocasionaron RAM fueron en primer lugar las tabletas de una combinación a dosis fija de fumarato ferroso, ácido fólico, ácido ascórbico y retinol, conocida como Prenatal®, que representó el 27.7% de las RAM y que no tiene establecido la categoría de riesgo en el embarazo, le siguieron el fumarato ferroso (6.9%)(categoría A), metronidazol (5.9%) (categoría B) y lidocaína hiperbárica (4.8%) (categoría B). En cuanto a severidad predominaron las RAM leves (65.9%), en la causalidad las probables (63.8%) y en la frecuencia de aparición, las frecuentes (66%). Las RAM evitables constituyeron un 8.3% y las causas principales de evitabilidad fueron las indicaciones y las dosis inadecuadas. Entre los medicamentos que más causaron efectos indeseables están los que no tienen clasificación de riesgo en el embarazo.

Las RAM en embarazadas se comportaron en cuanto a severidad y causalidad, de forma similar a las descritas en la población general de Cuba durante el período de estudio, no así para la frecuencia de aparición, ya que en el período de estudio a medida

que pasaron los años, disminuyó el número de reportes de RAM de baja frecuencia de aparición en las embarazadas (de 39.2% en el 2003 a 29.6% en el 2007) y aumentó en la población general de Cuba (de 11.3% en el 2003 a 35.9% en el 2007). Una pequeña proporción de RAM fueron evitables, pero con grandes daños para la salud, ya que 2 ocasionaron muertes.

PALABRAS CLAVE: Embarazadas. Farmacovigilancia. Reacción adversa por medicamento.

SUMMARY: Our observational, descriptive, transversal and retrospective study was made to distinguish the suspicion of drugs adverse effects (DAE) during pregnancy that were notified to the National Coordinator Pharmacovigilance Unit. The study comprised since 2003 to 2007. It was based in the spontaneous notification method of suspicion of DAE. The complete reports of the choiced period of time were selected. The investigators identified the drugs more proclive to produce DAE. They were classified according to their pregnancy risk. The DAE were classified pursuant to severity, causality and frequency. It was also determined evitable DAE and avoidance's causes.

Drugs that provoke DAE more frequently were Prenatal® (a combination of fixed doses of ferrous fumarate, folic acid, ascorbic acid and retinol) (27, 7%) (No pregnancy risk categorized), ferrous fumarate (6, 9%) (A category), metronidazol (5, 9%) (B category) and hyperbaric lidocaine (4.8%). Mild (65.9%), probable (63.8%) and frequently (66%) were the predominant DAE. The avoidable DAE constituted an 8, 3% and the main avoidance causes were unsuitable doses and indications. Drugs without pregnancy risk category were the drugs that provoked more DAE.

The severity and the causality were similar to those described in the general population of Cuba in the study's period of time, except the frequency of the occurrence because low frequency DAE reports diminished in the progress of the years (from 39.2% in 2003 to 29.6% in 2007) although in the Cuban general population low frequency DAE reports increased (from 11.3% in 2003 to 35.9% in 2007). A small proportion of DAE were avoidable but they caused serious health damages to health, provoking two deaths.

KEYWORDS: Pregnant. Pharmacovigilance. Drug adverse effect.

INTRODUCCIÓN

En Cuba desde el año 1977 se están reportando efectos indeseables por medicamentos y desde 1994 se notifican al Sistema de Farmacovigilancia Internacional de la Organización Mundial de Salud. En 1996, esta actividad cobró un nuevo impulso con la creación de la red nacional de Farmacoepidemiología y la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv)¹⁻⁶, que ha llevado a que se reporten por los profesionales sanitarios cubanos más de 28 000 notificaciones en el año 2000 y que en el año 2007 ocupara el lugar 13 a nivel mundial en la tasa de reporte de efectos indeseables por habitante⁷.

Cuando se obtiene la aprobación de comercialización de un fármaco, no significa que su administración esté exenta de riesgos por varios motivos. Esto tiene más importancia en las poblaciones especiales como las gestantes, los niños, los ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática, que se excluyen de los ensayos clínicos, donde se verifica la eficacia y seguridad de los medicamentos. Por ello los efectos indeseables que se detectan en estas poblaciones de alta vulnerabilidad, tienen una marcada importancia clínica y salubrista. Sin embargo, no siempre se reportan todos los efectos indeseables que se producen en la práctica clínica habitual y no se caracterizan oportunamente los que se detectan⁸.

Las embarazadas son una subpoblación de gran interés para la Farmacovigilancia porque los medicamentos administrados a la madre pueden causar reacciones adversas en ella y en el niño. A pesar de esto, no siempre se cuenta con la información más actualizada sobre el riesgo de los fármacos en las embarazadas por falta de análisis de los datos disponibles.

El Sistema de Farmacovigilancia Cubano no está exento de la incidencia de reacciones adversas por medicamentos (RAM) en embarazadas y no cuenta con una descripción de las mismas desde su creación, por tanto se desconocen los medicamentos que las causan, el riesgo que estos representan para el feto, entre otros aspectos. Conscientes de esta necesidad, se decidió hacer un trabajo enmarcado dentro del campo de la farmacovigilancia, que aportara información al respecto, con el objetivo de describir las sospechas de RAM en embarazadas, notificadas a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) de Cuba en los años 2003 al 2007.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, que por la fuente de información es retrospectivo y dentro del campo de la farmacovigilancia se corresponde con una serie de casos; para caracterizar las sospechas de RAM en embarazadas que fueron notificadas a la UCNFv en los años 2003 al 2007, basado en el método de notificación espontánea de sospecha de RAM. Se seleccionó la totalidad de los reportes de RAM por embarazada, por lo que trabajamos con el universo del periodo de estudio.

Utilizando la terminología establecida por la Organización Mundial de la Salud⁹, se identificaron las reacciones adversas, así como los principales fármacos que las causaron, esto último, teniendo en cuenta la clasificación que aparece en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba (FNM de Cuba)¹⁰. Estos fármacos también fueron analizados teniendo en cuenta la categoría de riesgo en el embarazo, establecida por la Food and Drug Administration (FDA)⁹.

De acuerdo a la gravedad, las reacciones adversas se agruparon en leves, moderadas, graves y mortales. Este eje de clasificación analiza la necesidad de hospitalización o no, si la reacción o efecto indeseable requirió cambio de terapia o antídoto, si puso en peligro la vida, y/o si contribuyó directa o indirectamente a la muerte del paciente⁹.

Se determinó la frecuencia de aparición de la RAM según el FNM de Cuba¹⁰ y el British National Formulary¹¹⁻¹².

Al aplicar el algoritmo de Karch y Lasagna las RA, se agruparon en definitivas, probables, posibles, condicionales y no relacionadas. Este algoritmo de causalidad tiene en cuenta si existe o no una secuencia temporal plausible entre la administración del medicamento y la aparición de la supuesta reacción adversa, causas alternativas (otros fármacos, enfermedad de base) que pudieran explicar la reacción, si es una reacción conocida o no, respuesta al suspender el fármaco y si hubo reaparición de los síntomas tras la reexposición al mismo⁹.

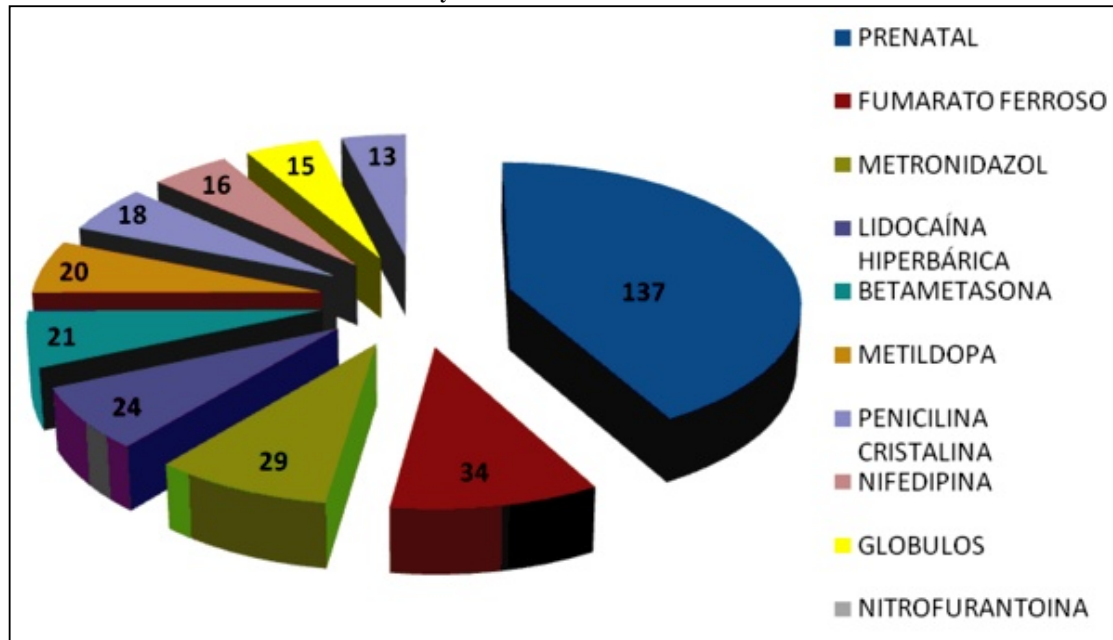
Por último se clasificaron en evitables y no evitables, de acuerdo al cuestionario de Schumock GT, Thornton JP¹³. En este sentido se consideró que fue posible evitar la aparición de la RA cuando la prescripción (indicación, dosis y pauta terapéutica) fue incorrecta según el Formulario Nacional de Medicamentos¹⁰, en caso de automedicación, y/o cuando la acción farmacológica del medicamento podía explicar la reacción.

Análisis Estadístico.

Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para cada variable. Los principales resultados se presentaron en tablas y gráficos de distribución de frecuencias y de clasificación cruzada, para facilitar una mejor comprensión de los mismos. Las medidas de resumen utilizadas fueron la frecuencia relativa y la frecuencia absoluta.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Gráfico 1. Fármacos con mayor frecuencia de reacciones adversas en embarazadas.



En el gráfico 1 se observa la distribución de los fármacos con mayor número de reportes de sospechas de reacciones adversas por medicamentos (RAM). Entre los 10 fármacos más notificados se encontró en primer lugar el Prenatal® -combinación a dosis fija de fumarato ferroso, ácido fólico, ácido ascórbico y retinol- con 137 (27.7%) seguido por el fumarato ferroso con 34 (6.9%), el metronidazol con 29 (5.9%), la lidocaína hiperbárica con 24 (4.8%), la betametasona con 21 (4.2%), metildopa con 20 (4.0%), penicilina cristalina con 18 (3.6%), nifedipina con 16 (3.2%), glóbulos o concentrados de hemáties con 15 (3.0%) y nitrofurantoína con 13 (2.6%).

Estos resultados se corresponden con los encontrados en un estudio de farmacovigilancia realizado en Pakistán en el año 2008¹⁴. Consideramos que los resultados hallados están en correspondencia con los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo, en el que existe un aumento de la demanda de suplementos vitamínicos para el feto en formación, por lo que se le indican a la embarazada y además aumenta la predisposición de padecer infecciones genitourinarias, lo que lleva al aumento en la prescripción de antimicrobianos como el metronidazol y la nitrofurantoína.

Tabla 1- Fármacos por categoría de riesgo en el embarazo.

Categoría de Riesgo	No.	%
B	173	34.9
Sin categoría^{***}	172	34.7
C	94	19.0
A	39	7.9
X	8	1.6
Categoría varía según trimestre^{****}	5	1.0
D	4	0.8
TOTAL	495	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de Cuba

^{***}siete de ellos están contraindicados en el embarazo.

^{****}C en primer trimestre y D en tercer trimestre.

En la tabla 1 mostramos el número de fármacos causantes de RAM según las categorías de riesgo en el embarazo establecidas por la Food and Drug Administration (FDA). Tenemos que los fármacos correspondientes a la categoría B fueron los que mayor número de RAM ocasionaron con 173 notificaciones para un 34.9%, entre ellos se pueden citar el metronidazol, la lidocaína hiperbárica, penicilina cristalina, nitrofurantoína y otros.

Le siguieron los fármacos sin categoría, con 172 reportes para un 34.7% entre los que encontramos las tabletas de Prenatal® - combinación a dosis fija de fumarato ferroso, ácido fólico, ácido ascórbico y retinol-, los glóbulos o concentrado de hematies y otros que a pesar de no estar clasificados entre las categorías de riesgo en el embarazo están contraindicados, como el Espasmofoorte® (compuesto por metamizol y camilofilina), el Dextran 40® y algunos anticonceptivos hormonales como el Triquilar® o Trienor® -que está formado por levonorgestrel y etinilestradiol- y el Noristerat® (enantato de noretisterona).

A continuación la categoría C con 94 para un 19.0%, aquí se encontraron la betametasona, metildopa, nifedipino. Luego la categoría A con 39 para un 7.9%, entre los que se destacó el fumarato ferroso. En la categoría X se encontraron 8 para un 1.6%, aquí los fármacos que ocasionaron las RAM fueron la oxitocina y el metotrexate, este último indicado en 3 casos de embarazo molar. Encontramos 5 reportes (1.0%) de RAM correspondientes a la dipirona (metamizol sódico), cuya categoría varía según el trimestre de la gestación, considerándose categoría C cuando se administra en el primer trimestre y en la D cuando se administra en el tercer trimestre. Por último la categoría D con 4 para un 0.8%, donde se reportó el ácido acetilsalicílico.

Al comparar estos resultados con un estudio de farmacovigilancia realizado en Addis Ababa, Etiopía¹⁵, publicado en enero de 2009, encontramos que nuestros resultados difieren, ya que su mayor frecuencia de exposición fue a los fármacos pertenecientes a la categoría de riesgo A, siguiendo la B, C, D y por último la X, orden que no se cumplió en el nuestro.

Si tenemos en cuenta que el Prenatal® no tiene clasificación de riesgo en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) de Cuba y que está constituido por retinol 2000 UI, fumarato ferroso 100 mg, ácido fólico 0.25 mg y ácido ascórbico 150 mg, a dosis fijas; los resultados obtenidos se verían afectados, ya que en el compuesto hay tres fármacos que pertenecen a la categoría de riesgo A (retinol, dosis menor de 2500 UI, fumarato ferroso y ácido fólico, dosis menor de 0.8 mg) y uno a la C (ácido ascórbico).

Con este punto de vista se incrementaría el número de medicamentos causantes de RAM correspondientes a las categorías A y C. Es por esto que recomendamos establecer por un grupo de expertos la categoría de riesgo en el embarazo del Prenatal® y que se refleje en el FNM de Cuba, ya que al no estar clasificado aumenta la inseguridad de su uso.

Tabla 2. Reacciones adversas según severidad en embarazadas

REACCIONES ADVERSAS SEGÚN SEVERIDAD										
AÑOS	LEVE		MODERADA		GRAVE		MORTAL		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	2003	106	69.3	43	28.1	4	2.6	0	0	153
2004	66	58.8	46	40.4	1	0.9	1	0.9	114	100
2005	75	68.5	34	30.6	1	0.9	1	0.9	111	100
2006	47	74.6	14	22.2	2	3.2	0	0	63	100
2007	32	59.3	22	40.7	0	0	0	0	54	100
TOTAL	326	65.9	159	32.1	8	1.6	2	0.4	495	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de Cuba

En la tabla 2 se puede apreciar la distribución de las sospechas de RAM según el grado de severidad. Hubo un predominio de las reacciones adversas leves que fueron 326 para un 65.9%, seguido de las moderadas con 159 para un 32.1%, luego las graves con 8 para un 1.6% y por último las mortales que fueron 2 para un 0.4%. Estos resultados se corresponden con los obtenidos en los informes anuales de la UCNFv en los años 2003¹⁶, 2005¹⁷, 2006¹⁸ y 2007¹⁹ en los que predominaron las reacciones adversas leves sobre las moderadas, graves y mortales. No encontramos estudios que abordaran las RAM según este eje de clasificación en embarazadas.

Si tenemos en cuenta que los sistemas de farmacovigilancia están diseñados para captar las RAM mortales, graves y moderadas, que son las que generalmente no aparecen en los ensayos clínicos controlados previos a la comercialización de los fármacos, en los que por cuestiones éticas las embarazadas no son incluidas; entonces consideramos pertinente que debe mejorarse la calidad en las notificaciones para detectar estos tipos de RAM, mediante diferentes intervenciones como la educativa y gerencial.

Tabla 3. Reacciones adversas según frecuencia de aparición en embarazadas.

REACCIONES ADVERSAS SEGÚN FRECUENCIA DE APARICION										
AÑOS	FRECUENTE		OCASIONAL		RARA		NO DESCRITA		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
	2003	93	60.8	51	33.3	9	5.9	0	0	153
2004	80	70.2	16	14.0	18	15.8	0	0	114	100
2005	69	62.2	11	9.9	27	24.3	4	3.6	111	100
2006	47	74.6	6	9.5	4	6.3	6	9.5	63	100
2007	38	70.4	8	14.8	5	9.3	3	5.6	54	100
TOTAL	327	66.0	92	18.6	63	12.7	13	2.6	495	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de Cuba.

En la tabla 3 se muestran las RAM en cuanto a la frecuencia de aparición. Las reacciones adversas que predominaron en los reportes de sospecha de RAM fueron las frecuentes con 93 en el año 2003, 80 en el 2004, 69 en el 2005, 47 en el 2006 y 38 en el 2007. Al analizar el total de RAM de baja frecuencia de aparición por año tenemos que fueron 60 en el año 2003, 34 en el 2004, 42 en el 2005, 16 en el 2006 y 16 en el 2007. Es decir, que disminuyeron con el transcurso de los años. Merece resaltar 13 RAM no descritas en el FNM de Cuba en esta población especial.

Al comparar estos resultados con los reportados en los informes anuales de la UCNFv¹⁶⁻²⁰, correspondientes al período de

estudio, obtuvimos que no fueron similares en cuanto a reportes de RAM de baja frecuencia, ya que en la población general, el número de reportes de baja frecuencia de aparición fue aumentando (de 1428 en el año 2003 a 2953 en el año 2007), lo que habla a favor de un incremento en la calidad del sistema de farmacovigilancia, no ocurriendo así en los referentes a las embarazadas. Consideramos que debe mejorarse la calidad de los reportes en esta población especial, para ello se necesita una buena formación de los médicos y enfermeras ginecobstetras, de los especialistas en Medicina General Integral (MGI) y de todo el personal de salud relacionado con las embarazadas, en los temas de farmacoepidemiología y farmacovigilancia.

Tabla 4. Reacciones adversas según causalidad en embarazadas.

REACCIONES ADVERSAS SEGÚN CAUSALIDAD										
AÑOS	DEFINITIVA		PROBABLE		POSIBLE		CONDICIONAL		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2003	5	3.3	139	90.8	8	5.2	1	0.7	153	100
2004	4	3.5	52	45.6	55	48.2	3	2.6	114	100
2005	6	5.4	66	59.5	33	29.7	6	5.4	111	100
2006	2	3.2	29	46.0	27	42.9	5	7.9	63	100
2007	3	5.6	30	55.6	18	33.3	3	5.6	54	100
TOTAL	20	4.0	316	63.8	141	28.5	18	3.6	495	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de Cuba.

Al analizar en la tabla 4 la distribución de las RAM según causalidad, observamos que predominaron las reacciones adversas probables con 316 reportes para un 63.8%, luego las posibles con 141 (28.5%), después las definitivas con 20 (4.0%) y por último las condicionales con 18 (3.6%). No se encontró reacciones adversas no relacionadas. En los informes anuales de la UCNFv, correspondientes a los años en estudio¹⁶⁻²⁰, también predominaron las reacciones adversas probables y posibles. Estos resultados son alentadores, ya que son indicadores de una buena calidad en los reportes, así como que haya pocas notificaciones condicionales y que no existan las no relacionadas. Hay que resaltar como positivo, que las definitivas ocupen los últimos lugares, pues tienen como limitante la reexposición del paciente al efecto adverso provocado por el fármaco, lo que ocurre infrecuentemente y éticamente no es correcto.

Tabla 5. Evitabilidad de las RAM en embarazadas.

Años	RAM Evitables		RAM no evitables		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2003	14	9.2	139	90.8	153	100
2004	12	10.5	102	89.5	114	100
2005	7	6.3	104	93.7	111	100
2006	5	7.9	58	92.1	63	100
2007	3	5.6	51	94.4	54	100
TOTAL	41	8.3	454	91.7	495	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de Cuba.

Con respecto a la clasificación según la evitabilidad o no de las RAM se encontró que sólo 41 de ellas se evaluaron como evitables para un 8.3% y las 454 restantes fueron no evitables para un 91.7% (tabla 5). No obstante, entre las evitables 2 fueron mortales. Una ocurrida en octubre del 2005 por la automedicación de 1 tableta (500 mg) de paracetamol por cefalea en una paciente de 18 años, con 27,4 semanas de gestación, sin antecedentes de enfermedad, que ocasionó incontinencia urinaria como reacción.

principal y además vómitos.

Esta reacción no se encuentra descrita en la literatura y a pesar de que se le realizó autopsia a la paciente no se encontró otra explicación a la muerte, por lo que se clasificó como condicional de acuerdo a la causalidad. En este caso la causa de evitabilidad fue la automedicación de acuerdo al algoritmo de Schumock y Thornton.

La otra ocurrió en marzo del 2004 por la administración de 1 frasco (500 mL) de Dextran 40® (10%) para tratar hipotensión, además de 1 ampolla (10 mg=2 mL) de diazepam, ocasionando shock anafiláctico que llevó a un paro cardiorrespiratorio como reacción principal. En este caso la causa de evitabilidad fue indicación inadecuada, ya que el Dextrán-40 está contraindicado en el embarazo.

Las causas de evitabilidad se muestran en la tabla 6. Por indicación inadecuada resultaron 26 reportes para un 63.4%, por dosis inadecuada 13 (31.7%), por dosis, intervalo y duración inadecuados 1 (2.4%), y por automedicación 1 (2.4%).

Tabla 6. Causas de evitabilidad de las RAM en embarazadas.

Causas	Nº	%
Indicación inadecuada	26	63.4
Dosis inadecuada	13	31.7
Dosis, intervalo y duración inadecuados	1	2.4
Automedicación	1	2.4
Total de RAM Evitables	41	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de Cuba

Al comparar estos resultados con un estudio nacional²¹, los resultados no coincidieron. No hemos encontrado trabajos que aborden el análisis de la evitabilidad de las RAM en embarazadas.

Los datos obtenidos ponen de manifiesto como la prescripción inadecuada puede causar daños a la salud tan graves como la muerte del paciente, lo que puede evitarse con el perfeccionamiento de nuestro personal sanitario, exigiendo y brindando herramientas para su preparación, así como insistiendo en la no automedicación.

CONCLUSIONES Los medicamentos que con mayor frecuencia se reportaron causantes de reacción adversa fueron Prenatal® - combinación a dosis fija de fumarato ferroso, ácido fólico, ácido ascórbico y retinol-, fumarato ferroso, metronidazol y lidocaína hiperbárica.

De todos ellos los de mayor número de reportes de sospechas de RAM no tienen clasificación de riesgo en el embarazo, lo que incrementa la inseguridad de su uso.

Las RAM en embarazadas se comportaron en cuanto a severidad y causalidad de forma similar a como se describieron en la población general de Cuba, no siendo así respecto a la frecuencia.

Una pequeña proporción de RAM fue evitable pero con grandes daños para la salud, ya que 2 ocasionaron muertes, siendo las principales causas de evitabilidad las indicaciones y dosis inadecuadas.

RECOMENDACIONES Debe establecerse por un grupo de expertos la categoría de riesgo en el embarazo del medicamento Prenatal® - combinación a dosis fija de fumarato ferroso, ácido fólico, ácido ascórbico y retinol- por ser el de mayor número de reportes, y que se refleje en el FNM de Cuba.

Consideramos que sería oportuno diseñar y aplicar una intervención formativa-informativa sobre farmacovigilancia y el uso adecuado de los medicamentos en esta población con características especiales, así como que sería muy útil desarrollar estudios que identifiquen señales de alerta de RAM en embarazadas, aplicando métodos de avanzada (Reporting Odd Ratio, Proportional Reporting Ratio).

REFERENCIAS

1.- Debesa F, Jiménez G, Pérez J. Vigilancia farmacológica en Cuba. Situación actual. Bol Fármacos 2001; 4(1). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/Download/feb01.pdf>

2.- Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Avila J. La estrategia de Farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia en Cuba. Bol Fármacos. 2001; 4(2). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/Download/abr01.pdf>

- 3.- Debesa F, Jiménez G, Bastanzuri T, Avila J, Rosell A, Portuondo C, Yera I. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. *Rev Cubana de Farm.* 2002; 36 (Suplemento Especial N°. 2):214.
- 4.- Página Web del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. *Boletines de Farmacovigilancia.* Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu>
- 5.- Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Pérez J. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm* 2006;40:1.
- 6.- Debesa F, Llovet S. La Farmacovigilancia, una reflexión 23 años después. *Resumed* 2000; 13(5):216-224.
- 7.- Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diógenes E, Pérez J, Avila J, Laporte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54:333-336.
- 8.- Zapata Martínez A. Farmacovigilancia. En: Morón - Levy N, ed. *Farmacología General.* Ed. La Habana: ECIMED, 2002: 139-146.
- 9.- Anónimo. Terminología de las reacciones adversas de la OMS. The Uppsala Monitoring Centre. 2008.
- 10.- Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de Farmacoepidemiología en Cuba. *Formulario Nacional de Medicamentos.* La Habana: ECIMED, 2006.
- 11.- British National Formulary. 51th. Edition. 2006 [fecha de acceso noviembre 2009]; URL disponible: <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/3705.htm>
- 12.- Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Bastanzuri T, Pérez J. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. 2006.
- 13.- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27:538.
- 14.- Rohra DK, Das N, Azam SI, Solangi NA, Memon Z, Shaikh AM, Khan NH. Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Jul 15; 8:24. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/8/24/abstract>
- 15.- Binyam K, Teferi G and Ashebir G. Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009; 18: 462-468. Disponible en: <http://www.interscience.wiley.com>
- 16.- Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual, 2003: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología en Cuba; 2003. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/fv/Informes%20anuales/InfAnual2003.doc>
- 17.- Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual, 2005: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología en Cuba; 2005. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/fv/Informes%20anuales/InfAnual2005.doc>
- 18.- Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual, 2006: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología en Cuba; 2006. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/fv/Informes%20anuales/InfAnual2006.doc>
- 19.- Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual, 2007: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología en Cuba; 2007. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/fv/Informes%20anuales/InfAnual2007.doc>
- 20.- Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Informe Anual, 2004: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología en Cuba; 2004. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/fv/Informes%20anuales/InfAnual2004.doc>
- 21.- Jiménez G, Lara MC, Bayare H, Rego J, García B. Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de ciudad de la Habana. Año 2006. *Boletín Fármacos.* 2009 Abr.; 12(2).

CORRESPONDENCIA:

D^a Lisbet López Verde
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".
La Habana, Cuba.
Mail: luis.perez@infomed.sld.cu

Comentario del revisor D^a Blanca de la Nogal Fernández. Hospital del Bierzo. Ponferrada. León. España

Desde los efectos devastadores de la talidomida en los últimos años de la década de los 50 y principios de los 60, se puso de relieve la suma importancia de la Farmacovigilancia así como del uso de medicamentos en el periodo del embarazo y la lactancia. Entre los medicamentos pertenecientes a la categoría X de la FDA se encuentran: Misoprostol, todos los inhibidores de la HMG CoA reductasa (lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina), isotretinoina, anticonceptivos hormonales, metotrexato, medroxiprogesterona, leuprorelina, goserelina, algunas benzodiazepinas como triazolam, flurazepam, nicotina en chicles, efavirenz, ribavirina.

Antibióticos considerados categoría D son: Voriconazol, Quinina, Doxiciclina, Clortetraciclina, Estreptomina, Kanamicina, metronidazol en el primer trimestre de embarazo. Entre los medicamentos considerados seguros se encuentran: paracetamol, labetalol, metildopa, lidocaína, penicilinas, macrolidos, heparinas, Cariban© (doxilamina y piridoxina), zidovudina, insulina

Para terminar recalcar la necesidad y la obligación por parte del personal sanitario de la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos al sistema de Farmacovigilancia del país donde se trabaja, como el artículo que presentamos que describe la situación en Cuba, para valorar la verdadera frecuencia con la que ocurren estas reacciones (sobre todo en poblaciones especiales como niños, ancianos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia...), investigar las posibles causas y buscar soluciones.

Bibliografía recomendada disponible en Internet:

Pérez-Landeiro A, Allende-Bandrés MA y col. [Teratogénesis: clasificaciones](#). Farm Hosp 2002; 26(3): 171-177.

Gesida. ([Grupo de estudio del Sida](#)).

Vallano A, Arnau JM. [Antimicrobianos y embarazo](#). Enferm. Infecc Microbiol Clin 2009; 27(9): 536-542.

[Sociedad española de farmacia hospitalaria](#). Dispone de un buscador en la parte superior derecha de la pagina web

[Fichas técnicas de medicamentos comercializados en España](#):

Fisterra: [directorio de guías clínicas en español \(medicina basada en la evidencia\); selección de Ginecología](#)

[Portal del servicio navarro de salud](#).

[Sistema español de farmacovigilancia](#)

Comentario del revisor Prof. Martín de Frutos Herranz. Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Burgos. España

La aprobación para la comercialización de un producto farmacéutico se basa en los ensayos clínicos en los que se comprueba su eficacia y seguridad. Una vez dispuesto para la venta, es necesaria la información procedente de su empleo en las condiciones de la práctica clínica habitual, con especial atención a los efectos indeseables que se puedan presentar.

El registro de estos acontecimientos es una herramienta eficaz para promover la educación sanitaria tanto de los profesionales, como de los pacientes, para minimizar aquellos. Especial caso es el estudio de las reacciones adversas durante el embarazo, tanto por la carga emocional que pueden suponer estos episodios, como por la posible trascendencia y repercusión sobre el feto.

El conocimiento de los datos que los autores publican, deben servir para mejorar los procesos de educación sanitaria, controlar los riesgos de automedicación y ajustar las indicaciones precisas de los fármacos.

Recibido, 2 de mayo de 2011. Recibido revisado, 22 de agosto de 2011

Publicado, 30 de agosto 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:

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND APOPTOSIS IN TROPHOBLAST CELLS DURING PREECLAMPSIA: AN ULTRASTRUCTURAL STUDY

Olivar C. Castejón S.

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

[olivar.ciadanauc @ gmail.com](mailto:olivar.ciadanauc@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:30-38.

Comment of the reviewer Alberto Enrique D'Ottavio PhD. rofessor and Researcher, Faculty of Medical Sciences, Rosario National University, Rosario (Argentina).

Comment of the reviewer Larisa Ivón Carrera PhD. Professor and Researcher, Faculty of Medical Sciences, Litoral National University, Santa Fe (Argentina)

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to examine the ultrastructure of the mitochondria in trophoblast cells of pregnant women with preeclampsia and to relate it with apoptotic events.

Material and methods: Placentas at term were obtained immediately after cesarean delivery. Three biopsies per placenta were taken from the maternal basal surface in the delivery room. Specimens from peripheral ramifications of the villous tree (especially immature intermediate and terminal villi) were processed through conventional procedures of transmission electron microscopy and opportunely compared with controls obtained from normal placentas.

Results: Ultrastructural degenerative changes in mitochondrial inner membrane and matrix of trophoblast cells (lysis of cristae and matrix vacuolization) were visualized. Swollen mitochondria in diverse degenerative grades were found. Two types of degenerated mitochondria in accordance with the mitochondrial matrix were detected in apoptotic trophoblast cells.

Conclusion: Mitochondrial ultrastructural changes appear to be the origin of trophoblast cell death by apoptosis. Subsequently, trophoblast debris would fall from placental villi into the intervillous space and could become not only corpuscles damaging the endothelium of the fetal-placental maternal unit but one of the stimuli for endothelial dysfunction and the maintenance of the pathogenesis of preeclampsia.

KEY WORDS: Hypoxia. Mitochondrial dysfunction. Trophoblast cell apoptosis. Pre eclampsia

RESUMEN:

Objetivo: Examinar la ultraestructura de la mitocondria en células trofoblásticas de embarazadas con pre-eclampsia y relacionarla con sucesos apoptóticos

Material y métodos: Fueron obtenidas placentas a término inmediatamente después de partos por cesárea. En la sala de partos, fueron tomadas tres biopsias de la superficie basal maternal en cada placenta. Los especímenes, correspondientes a ramificaciones periféricas del árbol veloso (en especial, velosidades inmaduras intermedias y terminales), fueron procesados mediante técnica convencional para microscopía electrónica de transmisión y comparados oportunamente con controles obtenidos de placentas normales a término.

Resultados: Se visualizaron cambios ultraestructurales degenerativos en la membrana interna mitocondrial (lisis de las crestas) así como en la matriz mitocondrial (vacuolización matricial). Fueron halladas tanto hinchazón mitocondrial de diversos grados cuanto dos tipos de degeneración mitocondrial, según el estado matricial, en las células trofoblásticas apoptóticas.

Conclusión: Los cambios ultraestructurales mitocondriales parecieran originar muerte celular trofoblástica por apoptosis. Con posterioridad, los fragmentos trofoblásticos caerían desde las velosidades placentarias hacia espacio interveloso y devendrían no sólo corpúsculos capaces de dañar el endotelio de la unidad feto-placentaria sino uno de los estímulos para la disfunción endotelial y el mantenimiento de la patogénesis de la pre-eclampsia.

PALABRAS CLAVE: Hipoxia. Disfunción mitocondrial. Apoptosis células trofoblásticas. Pre-eclampsia

INTRODUCTION

Preeclampsia has been correlated with mitochondrial dysfunction in obstetric and gynecological studies and characteristic features of this disorder may be explained by this inborn error in metabolism in which there is a failure in the aerobic energy production¹⁻².

The genesis of preeclampsia is clearly related to deficient trophoblast invasion and failure of uterine artery remodeling³⁻⁴. Defective spiral artery remodeling in preeclampsia likely results in reduced uteroplacental perfusion and foci of placental hypoxia or ischemia⁵. Bad placental perfusion could cause ultrastructural changes of preeclamptic placental tissue since chorionic hypoxia is a predisposing factor for preeclampsia⁶.

The ultrastructure of the trophoblast in pregnant women with preeclampsia, recently examined with special reference to the effects of hypoxia, revealed degenerative ultrastructural changes. Swollen mitochondria in diverse degenerative grade were seen with particles electron dense in their matrix⁷⁻⁸.

The mitochondrial damage may be a possible initial cause of trophoblastic apoptosis since hypoxia is apt to produce placental degenerative changes at mitochondrial level. Consequently, a mitochondrial injury could lead not only to the trophoblast cell death but to the detachment of its fragments from placental villous surface after the apoptotic changes associated to hypoxic injury.

Taking into account the aforesaid considerations, this paper reports mitochondrial ultrastructural alterations in apoptotic trophoblast cells of placentas obtained from preeclamptic patients and relates it with apoptotic events.

MATERIAL AND METHODS:

Ten pregnant patients undergoing hypoxia during preeclampsia were strictly studied following basic ethical principles of the Declaration of Helsinki as well as the rules of the Ethical Committee of our institution.

Ten placentas at term were obtained immediately after cesarean delivery. Three biopsies per placenta were taken from the maternal basal surface in the delivery room. Two to five mm specimens from peripheral ramifications of the villous tree (especially immature intermediate and terminal villi) were instantly fixed in 4% glutaraldehyde - 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, at 4°C. After its division in one mm each, they were immersed in a fresh similar solution from 2 to 72 hours followed by a secondary fixation in 1% osmium tetroxide - 0.1 M phosphate buffer for 1 hour. Subsequently, samples were processed through the conventional procedures for transmission electron microscopy⁷. Electronic micrographs were selected and compared with those of normal placentas at term (controls).

Criteria related with tissue hypoxia were complementary taken into account⁶.

RESULTS

Presence of villous trophoblast with degenerative changes surrounding the peripheral area of placental villi was put into evidence. Increased syncytial knots, syncytial sprouts, infarction of villi, apoptotic trophoblast cells, intervillous thrombi and intervillous deposit of fibrinoids were also observed when semi-thin sections of biopsies were analyzed.

Regions of cytotrophoblast revealed dilated cisterns of rough endoplasmic reticulum. This organelle presented degranulation of ribosomes in its membranes. This was not seen in controls. A light hyaloplasmic and nucleoplasmic matrix was observed. In some cases scarce heterochromatin was noted associated to inner nuclear membrane. Interrupted cytoplasmic microfilaments were dispersed in the hyaloplasmic matrix of cytotrophoblast cell. Swollen electron-dense mitochondria were visualized with interruption of membranes, cristolysis and obscure mitochondrial matrix. In control specimens, the integrity of the mitochondrial ultrastructure was preserved.

Regions of syncytiotrophoblast in process of degenerative change were found. These regions were more abundant in preeclamptic specimens. Some cytoplasmic prolongations of cytotrophoblast cells were more obscure and located between the cytotrophoblast cell and basal membrane. This appeared thickened and penetrated by collagen fibers. Different thickness was noted in their trajectory (Fig 1).

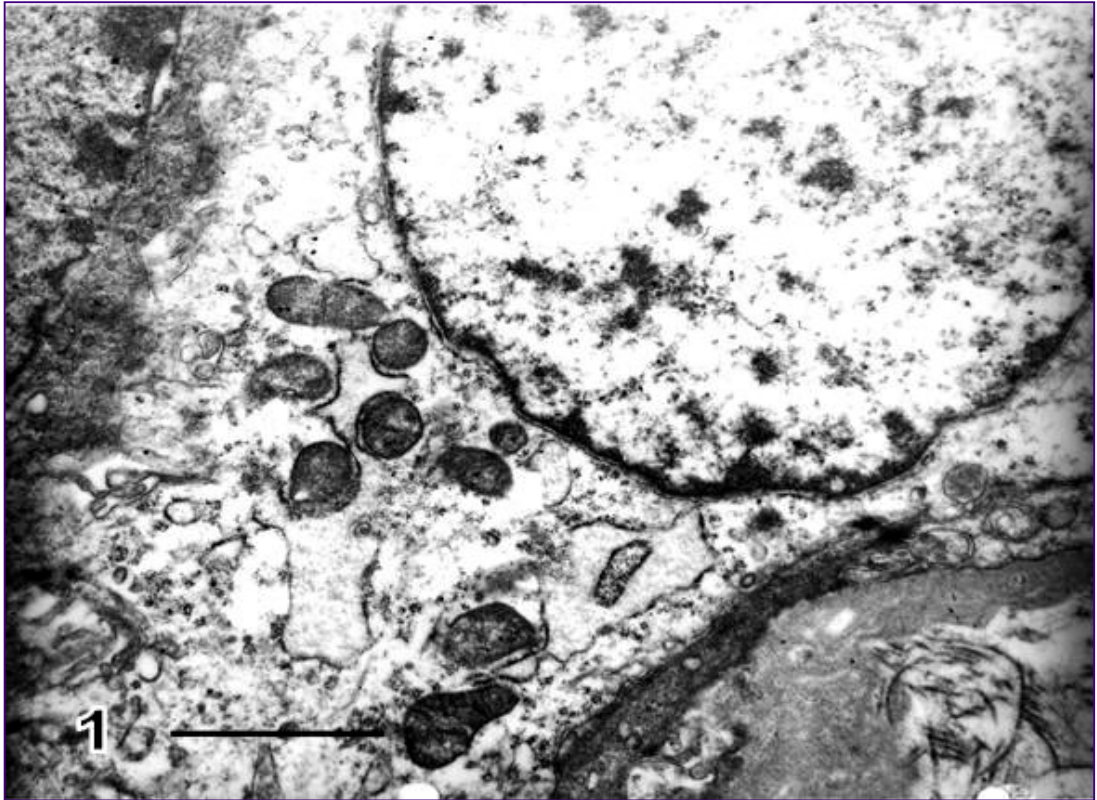


Fig.1.- Region of cytotrophoblast cells. Mitochondria show notorious electron density changes in mitochondrial matrix probably due to mitochondrial matrix protein aggregation responsible for its osmiophilic property. Collagen fibers are seen incrustated in trophoblast basement membrane in the lower right-hand side of the micrograph. Bar: 1 μ m

There are zones of cytotrophoblast cells that contain two types of mitochondria, ones are of clear mitochondrial matrix and others of electron dense mitochondrial matrix observed in degenerating trophoblast cells (Fig 2). The syncytiotrophoblast also showed swollen mitochondria with strongly osmiophilic intramitochondrial granules. These mitochondria had interrupted cristae and exhibited vacuolar zone in their light matrix (Fig 3) whilst in controls images of mitochondria preserved the normal ultrastructure. The syncytiotrophoblast presented an interrupted plasma membrane, a vacuolar cytoplasm and apoptotic nucleus (Fig 4). These features were not observed in most of control specimens.

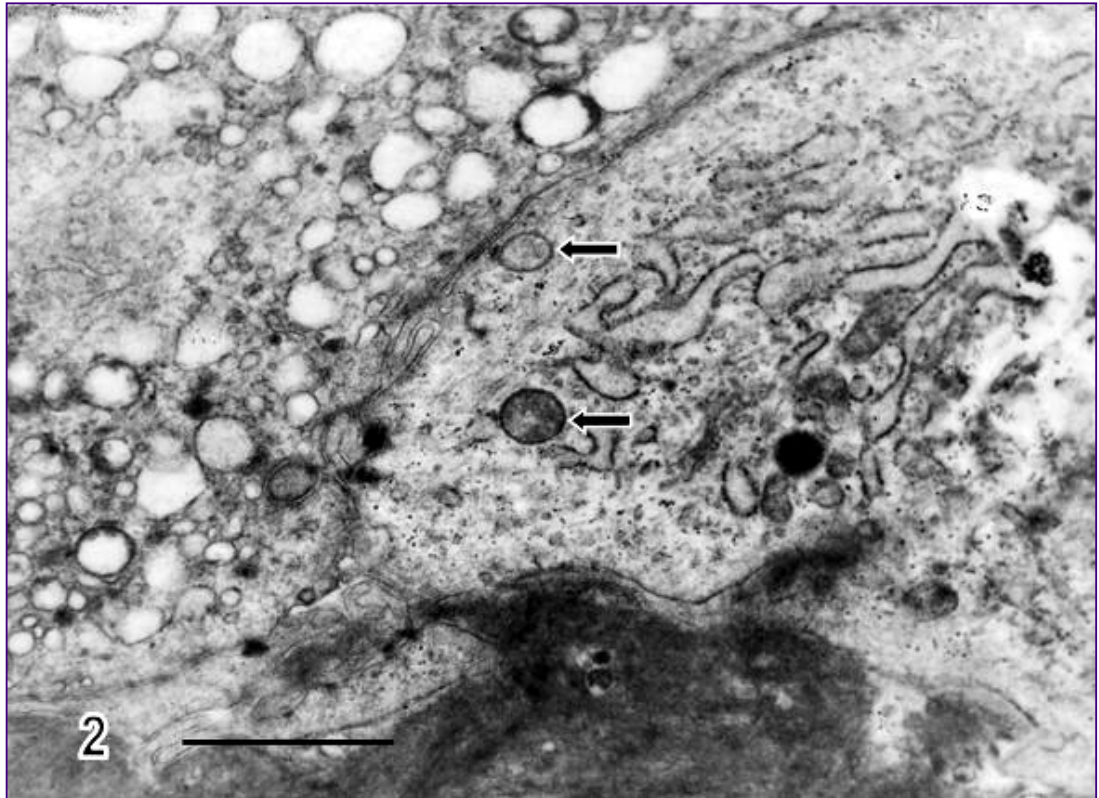


Fig.2.- Thickened and disorganized basal membrane is observed in regions of trophoblast cells. The cytotrophoblast contains two types of mitochondria (arrows) which differ in electron density from the mitochondrial matrix. A region of vacuolated syncytiotrophoblast is visualized in the upper left-hand side of the micrograph. Bar: 1 μ m

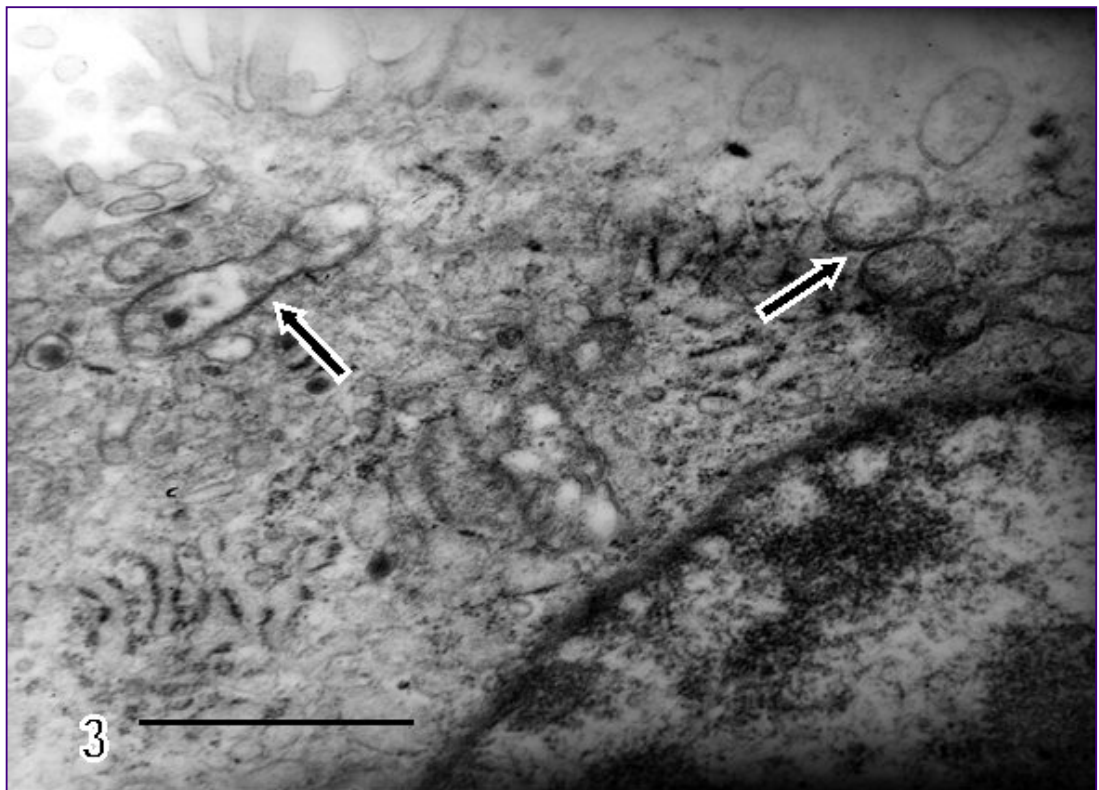
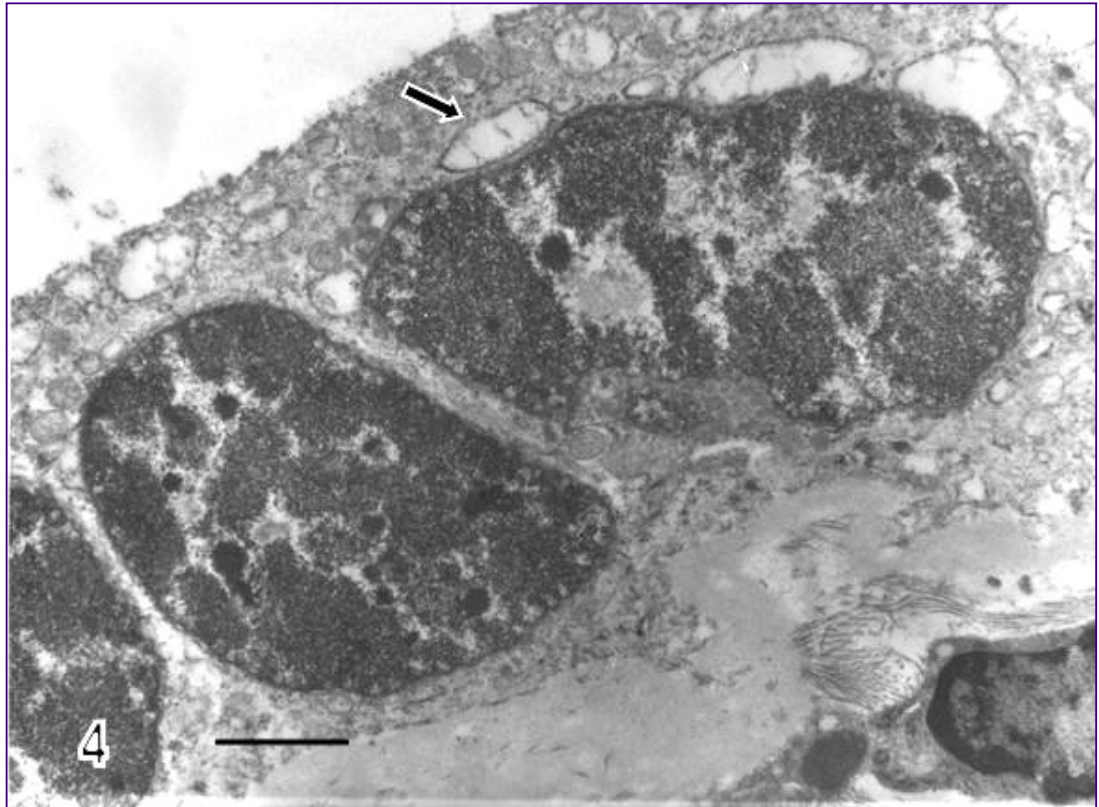
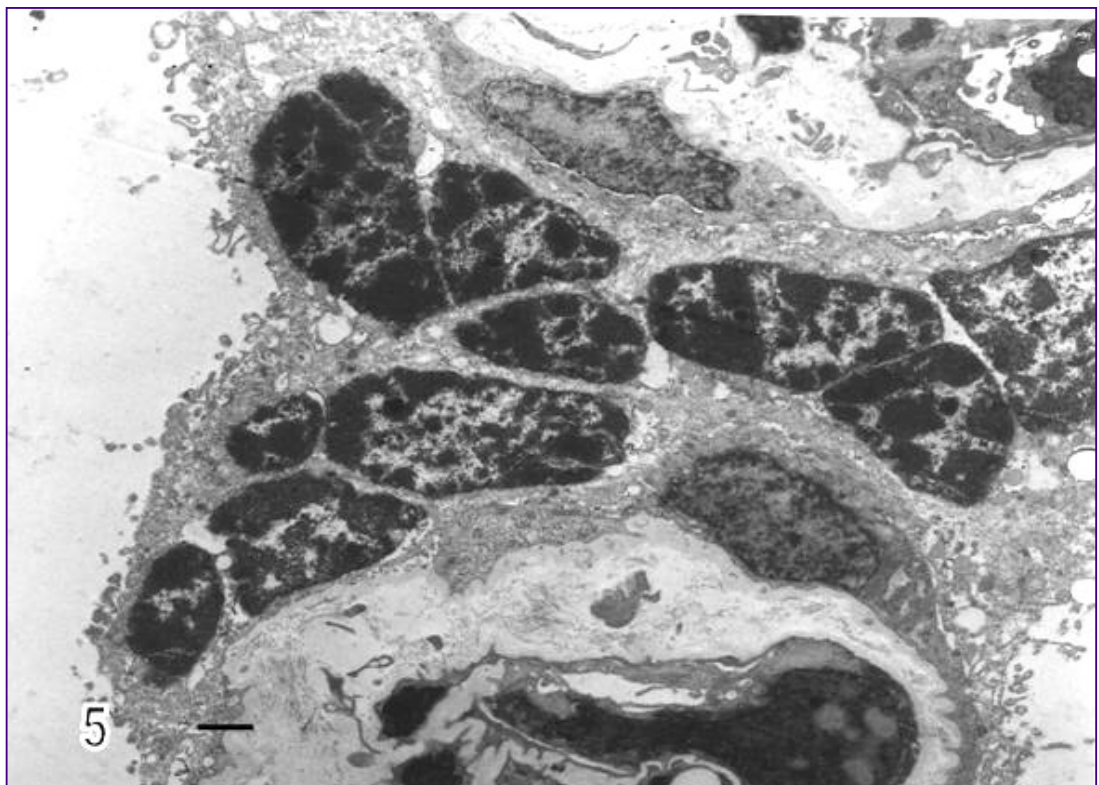


Fig.3.- Clearly swollen mitochondria (arrows) in degenerative process are observed in this micrograph of the syncytiotrophoblastic zone. Bar: 1 μ m



**Fig.4.- Syncytiotrophoblastic region with apoptotic nucleus and cytoplasmic region showing ghost mitochondria (arrow).
Bar: 1 μ m**

Syncytial knots were observed with plasma membrane showing microvilli in blebs, filamentous or battledore form (Fig 5). These were increased in preeclamptic specimens when compared with controls. Zones detached of trophoblast cell were seen in placental villi which presented subtrophoblastic edema (Fig 6). Large areas of degenerating trophoblast appeared to be delivered to the intervillous space (Fig7). Fragments of syncytiotrophoblast were expelled to the maternal circulation by a process of subtrophoblastic edematous change (Fig 8).



**Fig.5.- A syncytial knot contain a notably modified plasma membrane and organelles with degenerative changes
Bar: 1 μ m**

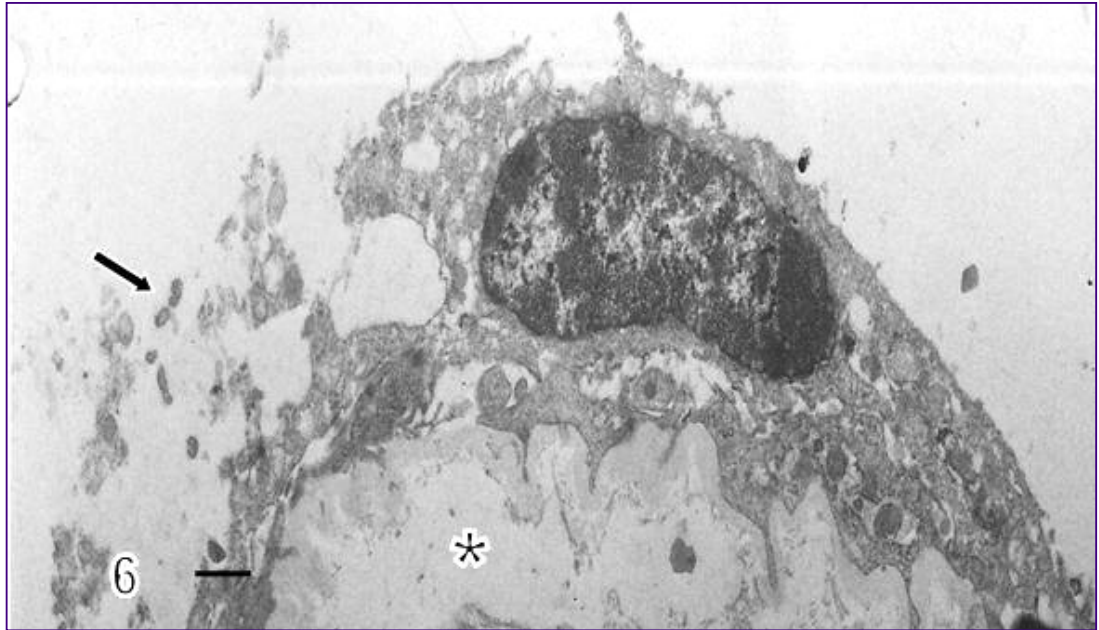


Fig. 6.- A syncytiotrophoblastic zone has been detached from the syncytiotrophoblast (arrow). Edema below the basement membrane is observed (*).
Bar: 1 μ m

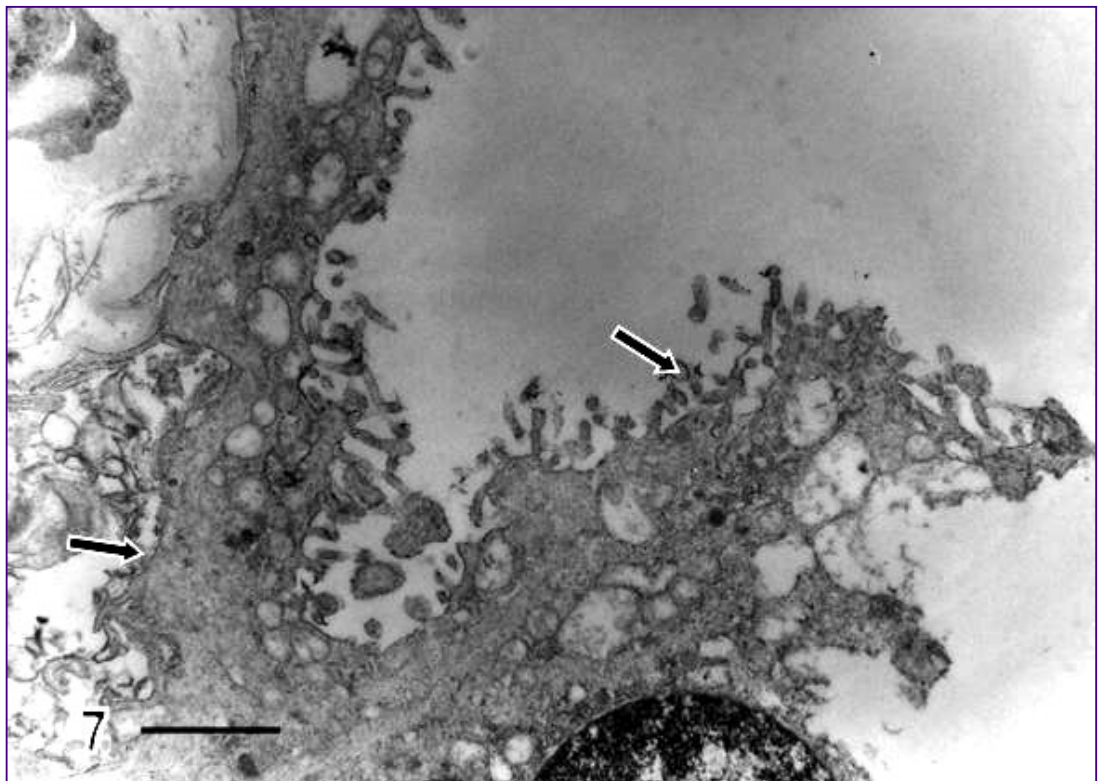


Fig. 7.- Areas of degenerative syncytiotrophoblast (arrows) are near to be detached from the surface of the placental villi.
Bar: 1 μ m

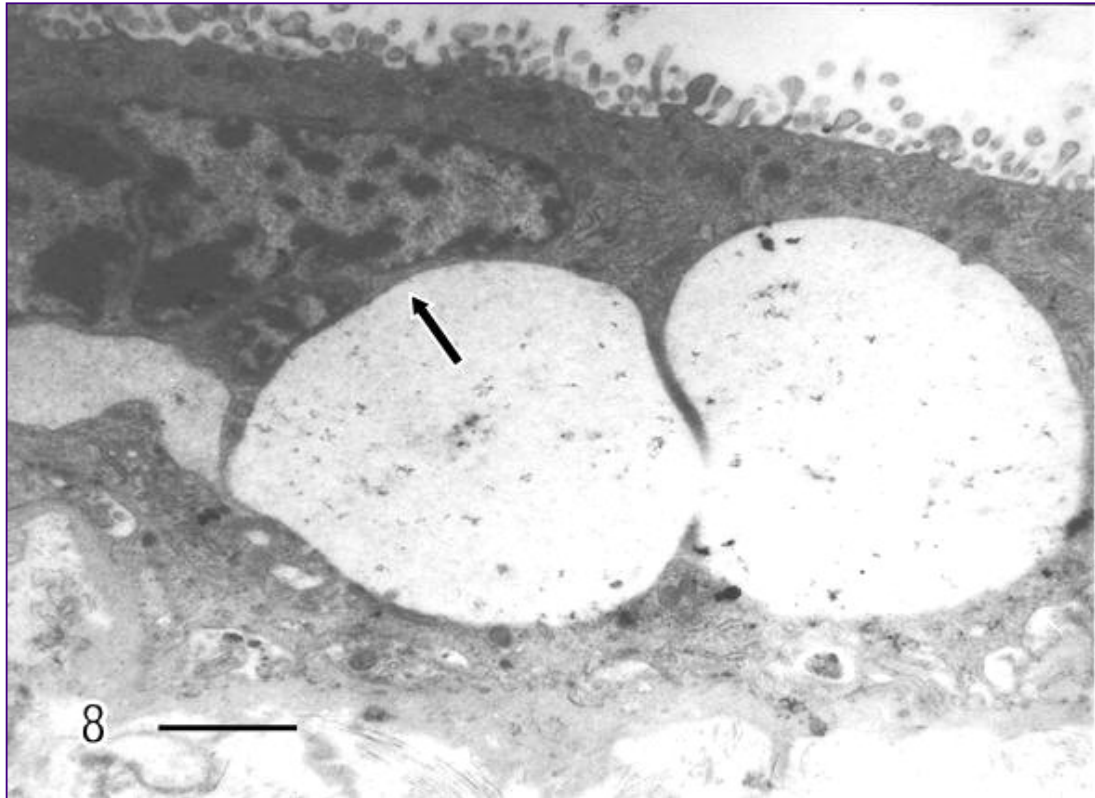


Fig. 8.- Regions of syncytiotrophoblast (arrow) detached from cytotrophoblast cells and large spaces with edema are visualized.
Bar: 1 μ m

DISCUSSION AND CONCLUSION

Several electron microscopic studies have suggested that lesions of placental tissue in preeclampsia could be discussed on the basis of changes in endothelial cells or reduced perfusion by maternal blood⁹⁻¹³.

No characteristic findings were found associated to preeclampsia. Mitochondrial changes have been seen in vessels, myometrial smooth muscle, myometrial interstitial cells, circulating leukocytes, epidermal and dermal cells and in hepatocytes of preeclamptic pregnant women¹⁴. The mitochondria of these preeclamptic tissues showed a central disruption. Similar structural studies of mitochondria in cerebral edema and brain ischemia or anoxia have also been reported¹⁵. The injured mitochondrial patterns are related with nerve cell death and postulated as markers of lethal nerve cell injury. Mitochondrial injury relates with hypoxic-ischemic processes and precedes trophoblastic apoptosis^{6,9}.

Reduced utero - placental blood flow has been recognized in cases of severe preeclampsia with hypertension⁶. In these cases, histological changes as decreased number of syncytial microvilli, proliferation of cytotrophoblastic cells, focal syncytial necrosis, thickening of trophoblastic basement membrane and narrowing of fetal capillaries have been demonstrated⁸.

In this study, mitochondrial degenerative changes occur in trophoblast cells undergoing apoptosis. Chronic hypoxia or alternate periods of hypoxia/re-oxygenation within intervillous space is expected to trigger tissue oxidative stress and increase placental apoptosis¹⁶. Mitochondria contain the enzymatic systems which generate ATP through the Krebs cycle and oxidative phosphorylation. The formation of ATP requires oxygen which diminishes in preeclampsia. In this condition, it is suggested that trophoblast cells undergo apoptotic events and fragments or debris are delivered into the intervillous space⁷.

Previous reports pointed out that an increased release of syncytiotrophoblast microparticles (STBM) of 0.2 to 2 μ m in size formed by plasma membrane blebbing during apoptosis are triggered in excess into the maternal circulation^{17,18}. The present findings are congruent with those reported by Bachmaier et al¹⁹. They also found swollen and degenerating mitochondria in hypoxia condition at 34 mmHg of oxygen pressure according to their model of hypoxic dual in vitro placental perfusion.

Thus, mitochondrial death induces trophoblastic apoptosis in degenerating placental villi. The role of the mitochondria in apoptotic cell death is well known. Hypoxia acting as an external stimulus changes the mitochondrial function. Mitochondria discharge cytochrome c, this protein activates the system of caspases and the trophoblast die by apoptosis. The increased apoptosis in preeclampsia leads to greater number of syncytiotrophoblastic fragments being shed into the maternal blood²⁰. These detached fragments, debris of trophoblast, microvilli from syncytium or syncytial microparticles could be considered as causing endothelial damage, among other factors. Syncytiotrophoblastic detritus detached from the trophoblastic surface and resulting from a continuous process of regeneration, reparation or apoptosis are increased during preeclampsia. Being a consequence of a poor blood supply subsequent to a spiral artery failure occurring in placental implantation, it constitutes the stimulus for a permanent inflammatory response characteristic in this common and dangerous pregnancy complication²¹.

During preeclampsia, the machinery maintaining the intracellular respiration and the biosynthesis of ATP in the trophoblast is damaged. The trophoblast is then transformed in a tissue with tendency to be fragmented in smaller particles passing initially to the intervillous space and subsequently to the endothelium of the fetal-placental maternal unit. These fragments of tissue contacting maternal endothelium could stimulate the process of disseminated intravascular coagulation, typical of preeclampsia. Lapaire et al. (2007) reported that Schmorl in 1893 was one of the first researchers in recognizing the placental origin of preeclampsia²². These results obtained from transmission electron microscopy support it 118 years after.

In conclusion, these findings could be pointing out that in preeclampsia the trophoblast undergo apoptosis caused by mitochondrial damage, transforming it in a tissue with tendency to be fragmented. Such detritus detached from their surface could become the stimulus for endothelial dysfunction during the maintenance of the analyzed pregnancy complication.

REFERENCES:

1. Widschwendter M, Schrocksnadel H, Mörtl M G. Preeclampsia: A disorder of placental mitochondria. *Mol Med Today* 1998; 4: 286-291
2. Torbergesen T, Olan P, Mathlesen E, Bernd O. Preeclampsia: A mitochondrial disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 145-148
3. Kiswara S, Ara S, Abu Rayhan K, Begum M. Morphological changes of the placenta in preeclampsia. *Bangladesh J Anat* 2009; 7:49-54
4. Hawfield A, Freedman BI. Preeclampsia: The pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3:65-73
5. George EM, Granger JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2010; 5:557-566
6. Robinson NJ, Wareing M, Hudson NK, Blankley RT, Baker PN, Aplin JD et al Oxygen and the liberation of placental factors responsible for vascular compromise. *Lab Invest* 2008; 88:293-305
7. Castejón S O C, López A J, Castejón M O C. Cambios ultraestructurales del trofoblasto en los casos de hipoxia durante la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008; 68: 168-174
8. Salgado SS, Salgado MKR. Structural changes in preeclamptic and eclamptic placentas-an ultrastructural study. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21:482-486
9. Illsinger S, Janzen N, Sander S, Schmidt KH, Bednarcz KJ, Mallunat L et al. Preeclampsia and Hellp syndrome: impaired mitochondrial function in umbilical endothelial cells. *Reprod Sci* 2010; 17:219-226
10. Hupertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Kerr H, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta* 2003; 24: 181-190
11. Sulbarán TA, Castellano A, Chacin L, Vergel C, Portillo MA, Urbina E et al. Electron microscopy of umbilical cord endothelial cells in preeclampsia. *J Submicroscopic Cytol Pathol* 2002; 34:389-395
12. Hirano H, Imai Y, Ito H. Spiral artery of placenta: development and pathology-immunohistochemical, microscopical and electron microscopy study. *Kobe J Med Sci* 2002; 48:13-23
13. De Luca Brunori J, Battini L, Brunori E, Lenzi P, Paparelli A, Simonelli M et al. Placental barrier breakage in preeclampsia: Ultrastructural evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:182-189
14. Dokras A, Hoffmann DS, Eastvold JS, Kienzie MF, Gruman LM, Kirby PA et al. Severe fetoplacental abnormalities precede the onset of hypertension and proteinuria in a mouse model of preeclampsia. *Biol Reprod* 2006; 75: 899-907
15. Castejon OJ. The thesis of mitochondria as marker of lethal injury in the traumatic human brain oedema. An electron microscopic study using cortical biopsies. *Acta Microscopica* 2008; 17: 16-27
16. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S et al. Potential markers of preeclampsia-a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:70-75
17. Guller S. Role of the syncytium in placenta-mediated complications of preeclampsia. *Thromb Res* 2009; 124: 389-392
18. Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta* 2008;29A:S73-S77
19. Bachmaier N, Linnemann K, May K, Warzok R, Kuno S, Niemeyer M, et al. Ultrastructure of of human placental tissue after 6 h of normoxic and hypoxic dual in vitro placental perfusion. *Placenta* 2007; 28: 861-867

20. Levy R. The role of apoptosis in preeclampsia. *IMAJ* 2005; 7: 178-181

21. Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, Fuchisawa A, Redman CWG, Sargent IT, et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset preeclampsia but not normotensive growth restriction. *Placenta* 2006; 27: 56-61

22. Lapaire O, Holzgreve W, Oosterwijk J C, Brinkhaus R, Bianchi D W. Georg Schmorl on trophoblasts in the maternal circulation. *Placenta* 2007; 28: 1-5

ACKNOWLEDGMENTS:

I am deeply grateful to the delivery room staff at the Maracay Central Hospital for their help in obtaining placentae; Mr. Raúl Colina and Milagros Díaz by technical assistance in the laboratory of electron microscopy of the Odontological Research Institute-Caracas and to Dr Gilberto Sánchez of the Venezuelan Institute of Scientific Research- Los Teques who facilitated the infrastructure of transmission electron microscopy; and to the Administrative Coordination of the Health Sciences Faculty of the Carabobo University of Nucleus Aragua Venezuela by financial support for CIADANA.

CORRESPONDENCE:

Prof. Olivar C Castejón. Prof. 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.
Mail: olivar.ciadanauc@gmail.com

Comment of the reviewer Alberto Enrique D'Ottavio PhD. Professor and Researcher, Faculty of Medical Sciences, Rosario National University, Rosario. Argentina.

Olivar Castejón focuses his study in the ultrastructural examination of the mitochondria in trophoblast cells of pregnant women with preeclampsia and in its relationship with apoptotic events, complementing previous ones published during 2008. Taking into account what the author have already reported and reports here on this matter as well as the satisfactory corrections made to the original, the paper may be considered acceptable for publication.

Comment of the reviewer Larisa Ivón Carrera PhD. Professor and Researcher, Faculty of Medical Sciences, Litoral National University, Santa Fe. Argentina.

This paper centers the analysis in mitochondria of preeclamptic trophoblast cells of pregnant women and relates it with apoptosis, describing damages linked to hypoxemia. Primarily descriptive and secondarily hypothetic it results acceptable for publication. Furthermore, the relevance of the topic faced here renders an additional reason for this approval.

Received: July 22, 2011. Received reviewed September 20, 2011
Published September 24, 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:



TINCIÓN DENTAL TRAS TRATAMIENTO CON IMIPENEM

Elena Martínez-Cuevas, Ángel Albarrán*, María Luz Barbero**,
Beatriz Cuevas-Ruiz**.

Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

*Oficina de Farmacia. Burgos. **Servicio de Hematología-Hemoterapia. Complejo
Asistencial Universitario de Burgos.
España

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:39-41.

RESUMEN:

Numerosos fármacos presentan como efecto secundario la tinción dental que puede ser permanente o transitoria. El antibiótico Imipenem presenta un amplio espectro de acción frente a gram positivos y negativos por lo que está indicado en infecciones graves tanto en adultos como en niños.

Presentamos el caso de un niño que desarrolló una tinción dental transitoria tras el tratamiento con Imipenem

PALABRAS CLAVE: Tinción dental. Imipenem

SUMMARY: DENTAL TREATMENT AFTER STAINING IMIPENEM

Many drugs have the side effect of dental staining may be permanent or transitory. The antibiotic Imipenem has a broad spectrum of activity against gram positive and negative which is indicated in severe infections in both adults and children.

We report the case of a child who developed a transient dental staining after treatment with Imipenem

KEY WORDS: Tooth staining. Imipenem.

INTRODUCCIÓN

Imipenem es un carbapenem cuyo espectro de actividad incluye microorganismos gram positivos y gram negativos. Está disponible combinado con cilastatina, un inhibidor enzimático que evita la lisis enzimática de imipenem en el riñón.

En pediatría la dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso en niños de 3 a 12 años. La tinción dental es un efecto secundario que puede presentarse excepcionalmente.

CASO CLÍNICO

Niño de 8 años y de 25 kg de peso que ingresó el 19 de enero de 2011 en el Servicio de Cirugía Pediátrica por un cuadro de dolor abdominal y vómitos de 5 días de evolución; no refería disuria y las deposiciones eran normales.

Como antecedentes personales refería estar operado de Anquiloglosia en octubre de 2009 y episodios de crisis asmática, que no habían requerido ingreso.

A la exploración se objetivó febrícula (37,1° C), y una palpación abdominal con dolor difuso más intenso en fosa iliaca derecha y maniobra de Blumberg positiva; las exploraciones ORL, neurológica y respiratoria fueron normales.

Se solicitó hemograma, bioquímica, coagulación y una ecografía abdominal; el hemograma evidenció los siguientes valores Hb 15 g/dl, VCM 81 fl, Leucocitos 16,5 x 10⁹/l, (neutrófilos 13,7 x 10⁹/l linfocitos 1,71 x 10⁹/l, monocitos 1,05 x 10⁹/l) plaquetas 341 x 10⁹/l. El tiempo de protrombina era del 80 % y la bioquímica mostró unos valores normales de glucosa, urea, creatinina, GPT, sodio, potasio y calcio. La procalcitonina era de 0.2 ng/ml y la Proteína C reactiva de 69 mg/l.

En la ecografía abdominal se observaban múltiples adenopatías en raíz mesentérica y en fosa iliaca derecha, la mayor de unos 10 mm de eje mayor. En fosa iliaca derecha se observaba una estructura compatible con apéndice muy engrosado (28 mm de diámetro) con contenido en su interior, con paredes mal definidas y apendicolito en su base, que asocia importante inflamación de la grasa periapendicular y líquido en vecindad.

Estos hallazgos eran compatibles con apendicitis aguda complicada por lo que fue intervenido ese mismo día, siendo el postoperatorio lento con ausencia de peristaltismo cursando el postoperatorio con fiebre a pesar del tratamiento antibiótico pautado (Amoxicilina- Ácido Clavulánico 1.250 mg/ 24 horas intravenoso (iv) (del día 19 de enero al 20 de enero), continuando con 850 mg/8 horas desde el 20 de enero al 27 de enero; se asoció Gentamicina 1.300 mg/24 horas iv desde el 20 de enero al 27 de enero.

Se solicitó una ecografía abdominal el día 28 de enero, en la que se apreciaba una colección bien definida subhepática y lateral a colon ascendente de 58 x 48 x 31 mm con áreas más ecogénicas en su interior. La grasa perilesional se encontraba hiperecogénica en relación a cambios inflamatorios. En fosa iliaca derecha, se apreciaban adenopatías subcentrímetras y pequeña lámina de líquido libre.

Ante la detección de un absceso residual subhepático, se sustituyó el tratamiento antibiótico por Imipenem 400 mg/6 horas iv, desde el 28 de enero al 5 de febrero.

Así mismo recibió tratamiento con Omeprazol 10 mg/24 horas iv (desde el 19 de enero al 24 de febrero) como protector gástrico y Nolotil 2,5 cc /6 horas iv (desde el 19 de enero al 5 de febrero) como analgésico.

En los días posteriores el niño inició la ingesta con buena tolerancia siendo la exploración del abdomen normal por lo que se retiró la sutura. El estudio anatomopatológico reveló una Apendicitis aguda gangrenosa con periapendicitis.

El día 3 de febrero, se realizó una nueva ecografía en la que se observó la resolución del absceso.

La madre detectó la aparición de una pigmentación dental azul el día 1 de febrero, que posteriormente se tornó marrónácea; dado que la madre trabajaba como personal sanitario auxiliar comunicó dicho hallazgo al pediatra y se realizó un seguimiento del niño, lo que permitió comprobar la progresiva desaparición de la tinción en las semanas posteriores. La resolución total del cuadro se produjo el 9 de abril de 2011, esto es, 68 días después del inicio. Una reproducción fotográfica fué obtenida el día 11 de marzo y en ella se aprecia una tinción marrón clara de los dientes (Figura 1).

Figura 1.- Piezas dentales coloreadas.



Se comunicó el efecto secundario al servicio de farmacovigilancia a través de la tarjeta amarilla y se realizó una búsqueda bibliográfica para documentar este caso e informar a la madre de la evolución.

DISCUSIÓN

Son numerosos los fármacos que producen tinción dental permanente o transitoria¹⁻² estando también descrita la decoloración causada por antibióticos³⁻⁴. El análisis de los fármacos usados en este caso: Amoxicilina-Ácido Clavulánico, Gentamicina e Imipenem, hacen sospechar que el Imipenem es el implicado en la tinción dental dada la secuencia cronológica del tratamiento. Este efecto secundario ya fue descrito por Scanlon y cols en 1997⁵.

El Imipenem está indicado en el tratamiento de infecciones intraabdominales, del tracto respiratorio inferior, ginecológicas, sepsis, infecciones genitourinarias, óseas y articulares, de la piel, tejidos blandos y endocarditis.

También está indicado en el tratamiento de infecciones mixtas causadas por cepas sensibles de bacterias aerobias y anaerobias (sobre todo bacteroides fragilis).

El Imipenem en niños de 3 meses o mayores la dosis habitual es de 15 mg/kg y están descritos en más del 1% de los pacientes, fundamentalmente efectos secundarios digestivos (diarrea, gastroenteritis, vómitos), en piel (rash, irritación en el lugar de la inyección iv), urogenital (coloración urinaria) y cardiovascular (flebitis)

Dentro de las alteraciones analíticas están descritas descenso de hemoglobina, hematocrito, aumento de eosinófilos y plaquetas, aumento de transaminasas y proteinuria⁶.

Los datos publicados en la literatura y las notificaciones espontáneas sugieren un espectro similar de efectos adversos en adultos y en pacientes pediátricos.

Dado que se trata de un efecto secundario de un antibiótico en un niño, se notificó a través de la tarjeta amarilla al Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León⁷.

REFERENCIAS

- 1.- Davies PA, Little K, Aherne W. Tetracyclines and yellow teeth. *Lancet* 1962; 1: 742-743.
- 2.- Cale AE, Freedman PD, Lumerman H. Pigmentation of the jawbones and teeth secondary to minocycline hydrochloride therapy. *J Periodontol* 1988; 59: 112-114.
- 3.- Garcia-Lopez M, Martínez-Blanco M, Martínez-Mir I, Palop V. Amoxycillin-Clavulanic acid-related tooth discoloration in children. *Pediatrics* 2001; 108: 819.
- 4.- Matson KL, Miller SE. Tooth discoloration after treatment with linezolid. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 682-685.
- 5.- Scanlon N, Wilsher M, Kolbe J. Imipenem induced dental staining. *Aust NZ J Med* 1997; 27: 190.
- 6.- Agencia Española del Medicamento. Online: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71285&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- 7.- IFE. Universidad de Valladolid. Online: <http://www.ife.uva.es/webs/actividades/farmacovig/tarjetaAmarilla.htm>

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 junio de 2011.
Publicado, 30 de agosto 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:



ANTIOXIDANTES NATURALES Y QUIMIOTERAPIA ANTITUMORAL

Susana González-Mateo¹, Mónica Cavia-Saiz¹, Carlos García-Girón¹,
Pilar Muñiz², María Jesús Coma¹.

¹Unidad de Investigación. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

²Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Burgos.
Burgos, España

susanagonzm@hotmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2: 42-47.

[Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar Sordo](#). Jefe de Servicio de Medicina Interna. Coordinador de Investigación del Área de Salud de Soria. Catedrático de E. U. de Patología Médica. Universidad de Valladolid. España.

[Comentario del revisor Prof. María Dolores del Rivero PhD](#). Profesora del Dpto. Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España.

RESUMEN:

El cáncer y la terapia contra el cáncer, están asociadas con el estrés oxidativo y con desordenes en el balance del sistema antioxidante, esto podría estar implicado en la toxicidad y en los efectos secundarios asociados al tratamiento con agentes antineoplásicos.

En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica del efecto de los antioxidantes en el tratamiento quimioterapéutico contra el cáncer. Algunos estudios sugieren que suplementar la dieta con antioxidantes puede influir positivamente en la respuesta a la quimioterapia, previniendo el daño oxidativo generado por el tratamiento, evitar el desarrollo de efectos adversos, incrementando la eficacia del mismo. Otros estudios muestran resultados negativos en la utilización de antioxidantes durante la quimioterapia ya que pueden interferir con el mecanismo de acción de los agentes terapéuticos disminuyendo su eficacia.

PALABRAS CLAVE: Antioxidantes naturales. Cáncer. Quimioterapia

SUMMARY: NATURAL ANTIOXIDANTS AND ANTITUMORAL CHEMOTHERAPY

Cancer and cancer therapy, are associated with oxidative stress and balance disorders in the antioxidant system, this could be implicated in the toxicity and side effects associated with treatment with antineoplastic agents.

This paper presents a literature review of the effect of antioxidants on cancer chemotherapy. Several studies suggest that supplementing the diet with antioxidants may positively influence the response to chemotherapy. These antioxidants prevent the oxidative damage generated by the chemotherapy treatment and the development of adverse effects, increasing the effectiveness. Other studies show negative results in the use of antioxidants during chemotherapy because they may interfere with the mechanism of action of therapeutic agents, reducing their effectiveness.

KEYWORDS: Natural antioxidants. Cancer. Chemotherapy

Una sustancia antioxidante es aquella que, a concentraciones relativamente bajas, es capaz de competir con otros sustratos oxidables y por tanto, retrasar o inhibir la oxidación de dichos sustratos¹. Cualquier antioxidante debe caracterizarse por tener una elevada efectividad, variabilidad operativa y versatilidad para poder combinarse con una importante variedad de especies de radicales libres. Para ello un buen antioxidante debe tener capacidad para unirse específicamente a los radicales libres, quelarse con los metales redox, interactuar con otros antioxidantes para su regeneración, tener un efecto positivo sobre la expresión génica, estar en una concentración adecuada y suficiente en los tejidos y fluidos biológicos y trabajar en medios acuosos y/o en dominios membranosos.

En base a ello se puede decir que los mecanismos de defensa que han desarrollado los organismos vivos pueden actuar a distintos niveles como preventivos, que previenen la formación de los radicales libres o especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (ERONs), estabilizadores que interactúan con los radicales libres y los estabilizan, y los mecanismos reparadores que son aquellos que reconocen el daño oxidativo y lo reparan.

Las defensas antioxidantes se pueden clasificar en función de su naturaleza como antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos y en función de su procedencia como antioxidantes endógenos y exógenos. Los mecanismos de defensa antioxidante endógenos, se clasifican en enzimáticos (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión transferasa, tioredoxina reductasa) y en no enzimáticos (glutatión, ceruloplasmina, tioredoxina...) y los exógenos, que son los ingeridos con la dieta, entre ellos se encuentran la vitamina C, vitamina E, carotenoides, compuestos fenólicos, etc.²⁻⁴.

Antioxidantes, cáncer y quimioterapia

El papel de los antioxidantes de la dieta en la prevención de enfermedades como el cáncer está estudiado a través de investigaciones tanto epidemiológicas como experimentales, aunque las conclusiones todavía no son claras. Algunos de estos estudios muestran un efecto preventivo resultado del consumo de alimentos ricos en antioxidantes mientras que otros estudios no observan esa correlación. Estas discrepancias se deben a que cada alimento contiene un gran número de compuestos bioactivos diferentes, algunos conocidos, cuantificados y muy bien caracterizados, y otros desconocidos o difíciles de cuantificar, siendo imposible determinar los efectos independientes de estos compuestos⁵. Por otro lado, es determinante las condiciones experimentales utilizadas en el estudio (dosis, tipo de células, las condiciones de cultivo y la duración del tratamiento) para la interpretación de los resultados, ya que el resultado biológico obtenido puede mostrar efectos opuestos a los esperados⁶⁻⁷.

Entre los compuestos bioactivos presentes en los alimentos se encuentran los polifenoles y las vitaminas (vitamina C, carotenoides, vitamina E) cuya concentración en plasma y tejidos depende de la biodisponibilidad y del metabolismo de los mismos. Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que los efectos beneficiosos de la combinación de los múltiples antioxidantes presentes en los alimentos, es mayor que los efectos de estos mismos antioxidantes individualmente, por tanto es necesario estimar las dosis fisiológicas relevantes y seguras de estos compuestos. Por otro lado, los efectos de un compuesto antioxidante dependen en muchos casos de la dosis, un ejemplo es el tratamiento con beta-caroteno que puede actuar en algunas circunstancias como antioxidante y en otras como prooxidante (aumenta la incidencia de cáncer de pulmón en fumadores), o el alfa-tocoferol en dosis elevadas (>400 IU/día) puede actuar también como prooxidante asociado con un aumento de la mortalidad³.

El papel de los antioxidantes durante la quimioterapia no es conocido y puede interferir con el mecanismo de acción de los agentes terapéuticos y por lo tanto disminuir o aumentar su eficacia³. Algunos fármacos aplicados en la quimioterapia actúan contra las células cancerosas a través de la formación de ERONs, como los agentes alquilantes (melfalán, ciclofosfamida), las antraciclinas como la doxorubicina, los derivados de la podofilina como el etopósido, complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino...), y las camptotecinas (topotecan...). Algunos de estos fármacos no solo inducen estrés oxidativo en las células cancerosas si no que actúan también sobre otras células y pueden causar o contribuir a los efectos secundarios (toxicidad gastrointestinal, mutagénesis...) comunes a muchos fármacos anticancerígenos⁸⁻⁹. En este sentido el tratamiento con antioxidantes puede reducir o prevenir muchos de estos efectos secundarios. Estudios *in vitro* han mostrado que las vitaminas A, C y E así como los carotenoides, pueden incrementar la eficacia de la quimioterapia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que también existen ocasiones en las que al intervenir sobre su mecanismo de acción se puede interferir en el efecto de la quimioterapia^{2,8,10}.

El papel de la vitamina E en la prevención del cáncer es conocida, avalado por trabajos donde observaron mediante ensayos con animales de experimentación y en líneas celulares, que la administración de diferentes tipos de vitamina E naturales así como sintéticas aumentaban la apoptosis y disminuían la proliferación de las células tumorales, lo que indica la capacidad de ciertas formas de vitamina E para actuar como agentes antitumorales¹¹⁻¹². Su papel en el tratamiento con quimioterapia también fue estudiado por Al-Tonbary y col (2009) donde observaron que el efecto del tratamiento con vitamina E combinado con NAC (N-acetilcisteína) sobre la toxicidad inducida por el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en cuarenta niños durante el período intensivo de quimioterapia con metotrexato intratecal (protocolo BFM 76/79) y radioterapia. Los resultados revelaron que la vitamina E podrían ser un eficaz adyuvante al reducir la toxicidad tanto de la quimioterapia como de la radioterapia, obteniendo una disminución en marcadores de estrés oxidativo, en la incidencia de hepatitis y de la necesidad de transfusiones de sangre y de plaquetas en comparación con niños a los que no se les administró la vitamina E¹². Estudios epidemiológicos como el ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention study), justifican el uso del alfa tocoferol como agente quimiopreventivo del cáncer de próstata, los resultados obtenidos muestran que a dosis de 50 mg/día se encontraban diferencias significativas y una reducción en la incidencia de cáncer de próstata, así como una reducción en la mortalidad en los pacientes⁷. Estos efectos positivos se contraponen a los observados durante el estudio PSHI (The Physicians' Health Study II), en el que se evaluaban dosis más altas de alfa tocoferol, en períodos más cortos de tiempo. Posteriormente en el estudio SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), donde se evaluaron tanto el selenio como la vitamina E aislados y combinados, los

resultados no mostraron ningún efecto sobre el riesgo de padecer cáncer de próstata ni para el selenio ni para la vitamina E ni para la combinación de ambos compuestos⁷. En relación a la vitamina C, potente antioxidante que estimula el sistema inmune y protege contra las infecciones, existen teorías contradictorias, puede aumentar los efectos citotóxicos de antineoplásicos o bien ejercen efectos adversos sobre la sensibilidad a los fármacos durante el tratamiento del cáncer. Estudios recientes¹³⁻¹⁶ sostienen que además de la inducción de la apoptosis se observan efectos inhibitorios de la proliferación de las células tumorales, interfiriendo en el ciclo celular. Kang y col (2005) muestran que tratando cultivos celulares de melanoma murino B16 con 10 mM de vitamina C, una concentración relativamente más alta que la concentración fisiológica en seres humanos, presenta efectos citotóxicos, induciendo la apoptosis en las células de melanoma y no dañando células mononucleares de sangre periférica¹⁵. En relación a los efectos durante el tratamiento con fármacos antitumorales, se ha observado que la vitamina C a dosis farmacológicas, aumenta la sensibilidad in vitro de las células tumorales de cáncer de próstata, potenciando los efectos (docetaxel, epirubicina, irinotecan y 5-fluorouracilo), pero no para el oxaliplatino y vinorelbina¹⁴. Otros estudios realizados con células tumorales de cáncer de próstata, LNCaP y DU-145, tratadas con dosis bajas de etopósido (10 µg/ml) y dosis baja de vitamina C (10 µg/ml) aumenta, la inhibición del crecimiento y la apoptosis celular, estos resultados sugieren que el efecto quimioterapéutico del etopósido en el cáncer de próstata podría ser mejorada por la acción combinada con vitamina C¹⁶. Resultados similares se han obtenido con líneas de cáncer de colon HCT 116 tratadas con cisplatino a las concentraciones de 0,1, 1,0 y 10,0 µg/ml combinado con vitamina C (100 µg/ml) donde se observa que aumenta significativamente la apoptosis a través de la regulación de p53 en comparación con las células no tratadas o tratadas solo con cisplatino, lo que sugiere que la vitamina C aumenta la sensibilidad al tratamiento¹³. Los carotenoides, son pigmentos solubles en medios lipídicos, y responsables de un efecto beneficioso para la salud por sus propiedades antioxidantes, reducen el estrés oxidativo, al disminuir el daño oxidativo a biomoléculas y contribuir a la capacidad antioxidante del plasma y tejidos. Entre los distintos tipos de carotenoides está el beta-caroteno, Vardi y col (2010) realizaron estudios con este compuesto (10 mg/kg/día), y observaron que podría ser una terapia eficaz para la protección del hígado en animales de experimentación tratados con metotrexato, antagonista del ácido fólico usado como agente citotóxico en el tratamiento de leucemias y otros tumores¹⁷. Otro carotenoide cuyo efecto preventivo es conocido en el desarrollo del cáncer de próstata, es el licopeno, donde además se ha visto que muestra capacidad antioxidante contra EROS producidas durante la quimioterapia (cisplatino, bleomicina, doxorubicina, adriamicina), previniendo el estrés oxidativo, contrarrestando la cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad hepatotoxicidad y otros efectos adversos, observados en estudios realizados en cultivos celulares y en modelos animales⁸.

Otros estudios muestran el efecto genotóxico del tratamiento con vitaminas en presencia de citostáticos¹⁰, donde estudiaron la actividad genotóxica del irinotecan CPT-11 en presencia de las vitaminas A, C y E, a concentraciones 10 µM, 50 µM y 15 µM respectivamente, en linfocitos de pacientes diagnosticados con carcinoma colorrectal in vitro. Observaron que las vitaminas actúan de forma sinérgica con el irinotecan, aumentando el nivel de las lesiones del DNA.

Los resultados del efecto de los antioxidantes en los tratamientos con quimioterapia realizados en animales de experimentación resultan también contradictorios, debido a las diferencias en las dosis utilizadas o al modelo experimental aplicado en los animales de laboratorio. En este sentido es importante la vía de administración de los antioxidantes, donde se ha observado que las vías intraperitoneal o intravenosa parecen ser más efectivas que la ingesta oral. Ma y cols (2009) evaluaron la eficacia de la dieta suplementada con antioxidantes (vitamina A, vitamina E, selenio) y combinada con aceite de pescado durante el tratamiento con cisplatino intraperitoneal (7 mg/kg), utilizando ratones implantados ortotópicamente con células tumorales de cáncer de colon (COLO-205GFP) y observaron un aumento de la eficacia del cisplatino¹⁸.

Existe un gran interés en el estudio de los polifenoles por sus conocidas propiedades biológicas, confieren una gran protección frente a diversas patologías, cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer. La ingesta de flavonoides depende de los hábitos y las preferencias en los alimentos de los consumidores⁶, es necesario conocer su biodisponibilidad después de su ingesta, ya que son importantes a nivel nutricional y por su actividad biológica, pero el metabolismo de estos compuestos no está bien caracterizado. Diferentes estudios en animales y cultivos celulares corroboran el efecto protector de los polifenoles que se encuentran en alimentos y bebidas, frente a la iniciación, promoción y progresión de diferentes tipos de cáncer (pulmón, hígado, colon, estómago, esófago, laringe...). Estos compuestos actúan inhibiendo el crecimiento celular, al detener el ciclo celular, o inducir la apoptosis, además se ha observado que en algunos casos inhiben la angiogénesis^{3,6,19-21}. En relación al consumo de alimentos ricos en polifenoles y cáncer, los resultados son contradictorios, algunos no permiten observar una asociación entre ambos, mientras que otros estudios muestran una disminución del riesgo o menor recurrencia en diferentes tipos de cáncer después de consumir alimentos ricos en compuestos fenólicos⁶. Estudios in vitro del ácido tánico combinado con la doxorubicina, se ha observado que reducen la viabilidad celular en el cáncer de mama²², o el resveratrol, en experimentos in vitro en cultivo celular así como en estudios preclínicos con animales, indican que actúa como antiinflamatorio y está relacionado con la inhibición de la carcinogénesis, como quimiopreventivo y quimioterápico²³.

El efecto de los polifenoles durante el tratamiento con quimioterapia todavía no está claro. Algunos autores han descrito mediante estudios en cultivos celulares y en animales de experimentación, la utilización de polifenoles como la curcumina como agente terapéutico, al observar que puede sensibilizar tumores frente a diferentes agentes quimioterápicos como, doxorubicina, 5-fluorouracilo (5-FU), paclitaxel, vinorelbina, melfalán, cisplatino, celecoxib, vinorelbina, gemcitabina, oxaliplatino, talidomida, bortezomib, en diferentes tipos de cáncer (mama, colon, páncreas, estómago, hígado, leucemias, linfomas, etc), actuando como quimiosensibilizador y radiosensibilizador para algunos tumores. También se ha demostrado que la curcumina, protege a los órganos sanos como hígado, riñón, mucosa oral, y el corazón de la toxicidad inducida por la quimio-radio terapia²⁴. Otros estudios también con flavonoides en concreto la quercetina, utilizan la estrategia de combinarlo como suplemento alimenticio complementario a la quimioterapia intratumoral, los resultados indican que es un buen agente quimiopreventivo y quimioterápico, que aumenta la eficacia y reduce de la toxicidad, pudiendo ser una nueva estrategia eficaz para inducir la respuesta inmune contra tumores²⁵.

Además de los antioxidantes naturales, el tratamiento con otros antioxidantes de bajo peso molecular que actúan como agentes reductores como el glutatión, la N-acetil cisteína y ácido lipoico al ser nucleófilos fuertes se ha visto que pueden interferir con los efectos anticancerígenos de los complejos de coordinación de platino como cisplatino, carboplatino y agentes alquilantes^{9,26}. Estudios preclínicos y en animales de laboratorio, sugieren que antioxidantes nucleofílicos como el glutatión, por vía intravenosa

antes de la administración del cisplatino, disminuye la toxicidad renal sin interferir en la acción antineoplásica del fármaco⁹.

Por lo tanto, es importante tener en cuenta a la hora de desarrollar las terapias antineoplásicas, que todos los antioxidantes no pueden ser tratados como iguales en la evaluación de su impacto en la quimioterapia y que un antioxidante de manera individual, no se puede anticipar que tenga la misma actividad sobre todos los agentes quimioterapéuticos.

En resumen, la mayoría de los estudios realizados son preclínicos, estudios *in vitro* o en modelos animales, por lo tanto es necesario profundizar más realizando estudios clínicos que permitan considerar no solo las propiedades individuales de los antioxidantes sino también como componentes de los alimentos, así como el mecanismo de acción de los agentes antineoplásicos y el efecto de los antioxidantes en su mecanismo de acción.

REFERENCIAS

1. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4rd ed. Oxford University Press 2006.
2. Conklin KA. [Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: Impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects](#). *Nutr Cancer* 2000; 37:1-18.
3. Goodman M, Bostick RM, Kucuk O, Jones DP. [Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: Past, present and future](#). *Free Radic Biol Med* 2011; 51:1068-1084
4. Clark TA, Lee HP, Rolston RK, Zhu X, Marlatt MW, Castellani RJ, Nunomura A, Casadesus G, Smith MA, Lee H, Perry G. [Oxidative stress and its implications for future treatments and management of alzheimer disease](#). *Int J Biomed Sci* 2010; 6: 225-227
5. Arts ICW, Hollman PCH. [Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies](#). *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 317S-25S
6. Ramos S. [Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention](#). *J Nutr Biochem* 2007; 18: 427-442
7. Van Poppel H, Tombal B. [Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements](#). *Cancer Manag Res* 2011; 3: 91-100
8. Sahin K, Sahin N, Kucuk O. [Lycopene and chemotherapy toxicity](#). *Nutr Cancer* 2010; 62: 988-995
9. Seified HE, Andreson DE, Sorkin BC, Costello RB. [Free Radicals: The pros and cons of antioxidants](#). *J Nutr* 2004; 134: 3143S-3163S
10. Kontek R, Drozda R, Sliwinski MS, Grzegorzczk K. [Genotoxicity of irinotecan and its modulation by vitamins A, C and E in human lymphocytes from healthy individuals and cancer patients](#). *Toxicol In Vitro* 2010; 24: 417-424
11. Yu W, Jia L, Park Sk-K, Li J, Gopalan A, Simmons-Menchaca M, Sanders BG, Kline K. [Anticancer actions of natural and synthetic vitamin E forms: RRR- -tocopherol blocks the anticancer actions of - tocopherol](#). *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 1573-1581
12. Al-Tonbary Y, Al-Haggar M, El-Ashry R, El-Dakroory S, Azzam H, Fouda A. [Vitamin E and N-acetylcysteine as antioxidant adjuvant therapy in children with acute lymphoblastic leukemia](#). *Hindawi Publishing Corporation Adv Hematol* 2009; ID 689639; 5pages.
13. An SH, Kang JH, Kim DH, Lee MS. [Vitamin C increases the apoptosis via up-regulation p53 during cisplatin treatment in human colon cancer cells](#). *BMB rep* 2011; 44: 211-216
14. Frömberg A, Gutsch D, Schulze D, Volbracht C, Weiss G, Czubayko F, Aigner A. [Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs](#). *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 1157-1166
15. Kang JS, Cho D, Kim Y-I, Hahm E, Kim YS, Jin SN, Kim HN, Kim D, Hur D, Park H, Hwang YI, Lee WJ. [Sodium ascorbate \(Vitamin C\) induces apoptosis in melanoma cells via down-regulation of transferrin receptor dependent iron uptake](#). *J Cell Physiol* 2005; 204: 192-197
16. Lee MS. [Vitamin C enhances the effect of etoposide to inhibit human prostate cancer growth in vitro](#). *Korean J. Microscopy* 2008; 38 : 245-250.
17. Vardi N, Parlakpınar H, Cetin A, Erdogan A, Ozturk CI. [Protective effect of -carotene on methotrexate-induced](#)

[oxidative liver damage](#). Toxicologic Pathologic 2010; 38: 592-597

18. Ma H, Das T, Pereira S, Yang Z, Zhao M, Mukerji P, Hoffman RP. [Efficacy of dietary antioxidants combined with a chemotherapeutic agent in human colon cancer progression in a fluorescent orthotopic mouse model](#). Anticancer Res 2009; 29: 2421-2416
19. Araujo JR, Gonçalves P, Martel F. [Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines](#). Nutr Res 2011; 31: 77-87
20. Fresco P, Borges F, Marques MPM, Diniz C. [The anticancer properties of dietary polyphenols and its relation with apoptosis](#). Curr Pharm Des 2010; 16:114-134.
21. Sharif T, Auger C, Alhosin M, Ebel C, Achour M, Étienne-Selloum N, Fuhrmann G, Bronner C, Schini-Kerth VB. [Red wine polyphenols cause growth inhibition and apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia cells by inducing a redox-sensitive up-regulation of p73 and down-regulation of UHRF1](#). Eur J Cancer 2010; 46: 983-994
22. Tikoo K, Sane MS, Gupta C. [Tannic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and potentiates its anti-cancer activity: potential role of tannins in cancer chemotherapy](#). Toxicol Appl Pharmacol 2011; 251: 191-200
23. Bishayee A, Politis T, Darvesh AS. [Resveratrol in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma](#). Cancer Treatment Review 2010; 36: 43-53
24. Goel A, Aggarwal BB. [Curcumin, the golden spice from indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs](#). Nutr Cancer 2010; 62: 919-930
25. Du G, Lin H, Yang Y, Zhang S, Wu X, Wang M, Ji L, Lu L, Yu L, Han G. [Dietary quercetin combining intratumoral doxorubicin injection synergistically induces rejection of established breast cancer in mice](#). Int Immunopharmacol 2010; 10(7): 819-826
26. Conklin KA. [Cancer chemotherapy and antioxidants](#). J. Nutr 2004; 134: 3201S-3204S

CORRESPONDENCIA:

Susana González Mateo
Fundación "Burgos por la Investigación de la Salud"
Unidad de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Avda. del Cid 96.
09005 Burgos.
España
Email: susanagonzm@hotmail.com

Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar Sordo. Jefe de Servicio de Medicina Interna. Coordinador de Investigación del Área de Salud de Soria. Catedrático de E. U. de Patología Médica. Universidad de Valladolid. España.

Revisión narrativa, con bibliografía de calidad, del efecto antineoplásico de los antioxidantes, especificando las características que les permiten prevenir la formación de radicales libres o especies reactivas del oxígeno y nitrógeno. Una vez clasificadas, se expone científicamente las discordancias sobre su función en la prevención del cáncer y administración durante la quimioterapia. En este sentido, se revisa en profundidad el papel de la vitamina E, C, los carotenoides, polifenoles y otros antioxidantes de bajo peso molecular.

La revisión es instructiva y recomendable, siendo necesario profundizar en el conocimiento de las propiedades de estos compuestos.

Comentario del revisor Prof. María Dolores del Rivero Pérez PhD. Profesora del Dpto. Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España.

El presente trabajo constituye una revisión exhaustiva y actualizada sobre la interacción entre los antioxidantes naturales presentes en la dieta (vitaminas, carotenoides y compuestos fenólicos) y los tratamientos quimioterápicos de distintos tipos de cáncer.

Además de constituir una visión bastante completa sobre los últimos experimentos relativos a este tema, ofrece una visión crítica

del empleo combinado de estos antioxidantes naturales, advirtiendo en todo momento de la complejidad de su utilización, debida al efecto de las dosis y a las condiciones de ensayo.

Considero por tanto que la publicación de este trabajo puede resultar de gran interés siendo una herramienta útil y actualizada de gran aplicabilidad en el conocimiento del empleo de antioxidantes naturales en combinación con el uso de terapias anticancer.

Recibido, 26 de julio de 2011.

Publicado, 30 de agosto 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:



NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA: SU FISIOPATOLOGÍA

Carlos G. Musso^{1,2}, Matilde Navarro¹, Ricardo Jauregui^{1,2}

¹ Sección Fisiología Clínica Renal. Servicio de Nefrología y Medio Interno. Hospital Italiano de Buenos Aires.

² Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca
Buenos Aires. Argentina

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2: 48-52.

Comentario del revisor Abdías Hurtado Arestegui. Servicio de Nefrología Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

Comentario del revisor Dr. Jesus Garrido. Responsável pelo Sector de Hemodiálise. Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital de São Teotónio, Viseu - Portugal. Director Clínico. Diaverum-Unidade da Régua. Peso da Régua. Portugal.

RESUMEN:

Por nefropatía obstructiva se entiende el daño funcional y/o parenquimatoso renal secundario a la obstrucción del tracto urinario en cualquier sector de su longitud. Las entidades que conducen a la misma varían según la edad y el género del paciente.

Fisiopatológicamente, son varios los mecanismos que llevan al compromiso de la función renal en este disturbio: aumento de la presión intraluminal, dilatación ureteral y en consecuencia peristalsis ureteral inefectiva y oposición a la presión neta de ultrafiltración glomerular, vasoconstricción intrarenal con la consiguiente reducción en el flujo sanguíneo glomerular, liberación de sustancias quimiotácticas que atraen monocitos y macrófagos que liberan localmente proteasas y radicales libres. Durante una uro-obstrucción puede además desencadenarse hipertensión arterial (vasoconstricción-hipervolemia), hiperkalemia, acidosis metabólica (resistencia a la aldosterona) y diabetes insípida (resistencia a la vasopresina).

Concluimos que la uropatía obstructiva es un mecanismo de insuficiencia renal, que dada su relativa simplicidad para ser resuelto, debe ser siempre tenido en cuenta entre los diagnósticos diferenciales del fracaso renal.

PALABRAS CLAVE: Nefropatía obstructiva. Insuficiencia renal. Fisiopatología.

SUMMARY:

Obstructive nephropathy is the functional and/or parenchymal renal damage secondary to the urinary tract occlusion at any part of it. The inducing urinary obstruction diseases can vary depending on the patient's age and gender.

There are many renal dysfunction inducing mechanisms involved in this entity: increase in the intra-luminal pressure, ureteral dilatation with ineffective ureteral peristalsis, glomerular ultrafiltration net pressure reduction, intra-renal glomerular blood flux reduction due to vasoconstriction, and local disease of chemotactic substances. Obstructive nephropathy can also lead to hypertension (vasoconstriction-hypervolemia), hyperkalemia, metabolic acidosis (aldosterone resistance), diabetes insipidus (vasopressine resistance).

In conclusion, since obstructive nephropathy is a potentially reversible cause of renal dysfunction, it should always be taken into account among the differential diagnosis of renal failure inducing mechanisms.

KEYWORDS: Obstructive nephropathy. Renal dysfunction. Physiopathology

Introducción:

Por *nefropatía obstructiva* se entiende el daño funcional y/o parenquimatoso renal secundario a la obstrucción del tracto urinario en cualquier sector de su longitud, y que puede ser causa potencial tanto de insuficiencia renal aguda como crónica. Asimismo, cuando dicha obstrucción tiene lugar en cualquier punto localizado entre la pelvis renal y el extremo distal de la uretra, ésta recibe el nombre más específico de *uropatía obstructiva*. Cabe aclarar que se entiende por *hidronefrosis* a la dilatación de la pelvis y cálices renales proximal al punto de obstrucción; y que dilatación no es siempre sinónimo de obstrucción, ya que existen formas de dilatación no obstructivas conocidas como ectasias¹. Las entidades que conducen a la *nefropatía obstructiva* varían según la edad y el género del paciente (Tabla 1)

Tabla 1: Epidemiología de la Obstrucción Urinaria

Edad/Género	Causa más frecuente
neonato	valva de uretra posterior
infante	estenosis urétero-piélica (congénita)
adulto/a	litiasis renal
adulto joven	embarazo
adulto mayor / anciana (≥65 años)	cáncer ginecológico
anciano (≥65 años)	hiperplasia prostática benigna cáncer prostático

Fisiopatología²⁻⁴:

La obstrucción al flujo urinario puede tener lugar tanto dentro de los túbulos renales como en cualquier tramo de la vía urinaria (pelvis renal, uréter, vejiga y uretra). Independientemente del punto en que suceda la obstrucción urinaria, a partir de la misma, comienzan a sucederse una serie de eventos, que de no ser corregidos, pueden conducir con el tiempo al daño renal irreversible y a la atrofia tubular. A partir de la instalación de una obstrucción se produce un aumento de la presión correspondiente al tramo proximal a la misma, debido al efecto de la presión neta de filtración glomerular, la cual lleva a un aumento de la presión intraluminal, que acarrea como mecanismo compensador una progresiva dilatación ureteral (ley de la Lapace), de modo que se reduce así significativamente la diferencia de presión entre el uréter en estado de contracción y de reposo, resultando de ello una coaptación inefectiva de la pared ureteral, y en consecuencia una peristalsis ureteral inefectiva. En ocasiones se produce ruptura de los fórnicos caliciales con la consiguiente formación de urinomas.

Por otra parte, dicha presión se transmite hacia los sectores tubulares proximales a la obstrucción ocasionando una reducción del filtrado glomerular al contraponerse a la presión neta de filtración glomerular. En este sentido, debe tenerse presente que el filtrado glomerular es el resultado de un juego de presiones que se establecen entre los capilares del ovillo glomerular y la cápsula de Bowman, donde a favor de la filtración se encuentran la presión hidrostática del capilar (muy importante) y la presión oncótica de la capsula de Bowman (mínima), mientras que en su contra se encuentran la presión oncótica del capilar (considerable) y la presión hidrostática de la cápsula de Bowman (mínima). Habitualmente predomina ampliamente la presión hidrostática glomerular de quien depende prácticamente la presión neta de ultrafiltración. Lo que ocurre durante una uro-obstrucción completa y bilateral es que aumenta en forma muy importante la presión hidrostática de la capsula de Bowman, la cual puede llegar incluso a contrarrestar a la presión neta de ultrafiltración y conducir así a una insuficiencia renal obstructiva.

Por otra parte, el aumento de presión intratubular antes mencionado induce inicialmente la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras que dilatan la arteriola aferente incrementando el flujo renal en un 40%. Sin embargo, con la prolongación de la obstrucción se produce vasoconstricción intrarenal con la consiguiente reducción en el flujo sanguíneo glomerular. Este fenómeno estaría mediado por la liberación de angiotensina II y tromboxano por parte de las nefronas obstruidas. La consecuencia de este último fenómeno es que se evita la perfusión de las nefronas no funcionantes mediante la redistribución de flujo hacia aquellas que sí lo están.

En casos de obstrucciones urinarias severas y prolongadas, el parénquima renal se reduce a un fino anillo de tejido atrófico como consecuencia en gran medida de la isquemia sufrida por su hipoperfusión sostenida. También se postula que los túbulos dañados liberarían una sustancia quimiotáctica que atraería a monocitos y macrófagos, los cuales infiltrarían el parénquima renal dañándolo a través de la liberación local de proteasas y radicales libres.

Durante una uro-obstrucción puede además desencadenarse hipertensión arterial la cual en un primer momento está en general mediada por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (vasoconstricción) y a posteriori, en caso de una obstrucción total, se debe en gran medida a una retención hidrosalina (hipervolemia). Asimismo, la obstrucción urinaria puede conducir a una disfunción de los sectores nefronales distales (resistencia a la aldosterona y a la vasopresina), dificultando la secreción local de potasio y protones, así como reduciendo la reabsorción del agua, propiciando por consiguiente el desarrollo de hiperkalemia, acidosis metabólica hiperclorémica y diabetes insípida nefrogénica respectivamente. Esta última conduce a la poliuria característica de la uropatía obstructiva parcial.

En el caso de obstrucciones intra-tubulares (ácido úrico, pigmentos, etc.), a los fenómenos fisio-patológicos antes descritos, se suma el hecho de que estas noxas generan además un daño tubular local de tipo tóxico-isquémico al propiciar por se la formación local de radicales libres y de vasoconstricción

En cuanto a los mecanismos de obstrucción urinaria, pueden subdividirse en aquellos que son de ubicación intra-renal (intratubulares) y aquellos que son de localización extra-renal. Estos últimos puede subdividirse en aquellos de causa intrínseca y extrínseca a la vía urinaria⁵⁻⁶:

- **Extrínsecas o por compresión externa de la vía urinaria**
 - tumores / adenomegalias retroperitoneales (compromiso ureteral)
 - fibrosis retroperitoneal (compromiso ureteral): aneurisma de aorta abdominal, enfermedad de Crohn
 - neoplasia prostática: hiperplasia (compresión de la uretra prostática), carcinoma (compromiso ureteral por infiltración del trigono vesical)
 - patología ginecológica: neoplasia, prolapso, endometriosis
 - ligadura ureteral quirúrgica inadvertida
- **Intrínsecas o inherentes a la vía urinaria:**
 - a. Intraluminal: calculo urinario (pelvis y/o uréter), coágulos, necrosis papilar, bola fúngica.
 - b. Intramural: afección de la musculatura lisa ureteral, ya sea
 - funcional: enfermedad (diabetes mellitus, parkinson, lesión medular espinal, etc.), fármacos (anticolinérgicos, levodopa)
 - estructural: tuberculosis, estrechez ureteral/uretral, neoplasia

Resolución de Desobstrucción Urinaria: fisiopatología y consecuencias⁷:

Datos obtenidos de estudios realizados en modelos animales e información obtenida de la evolución de casos clínicos, sugieren que la resolución de una obstrucción completa realizada antes de 8 -14 semanas de su instalación puede conseguir que se logre una recuperación total del filtrado glomerular. Una resolución más tardía puede significar una recuperación parcial o nula, dependiendo desde ya del tiempo de evolución de la obstrucción, la edad del paciente, del nivel de la vía urinaria adonde ocurra la obstrucción, y el grado de deterioro de la función renal previo a la obstrucción.

Tras la resolución de una obstrucción bilateral o una obstrucción unilateral en un paciente monorreno, se da una situación en la cual se encuentran elevados los niveles séricos de los factores atriales, resistencia tubular a la vasopresina (reducción en la expresión de los canales de acuaporina 2 en los colectores y compromiso de la tonicidad medular), disminución en la capacidad de reabsorción tubular de sodio y urea y la presencia de una vía urinaria libre, por lo cual comienza a actuar el efecto diurético osmótico de la urea y el sodio no reabsorbidos, lo cual incrementa la diuresis provocando finalmente la expoliación de potasio, calcio, magnesio y fósforo la cual pone al paciente en riesgo de sufrir una severa depleción hidroelectrolítica de no ser adecuadamente monitoreadas y tratadas estas pérdidas. En general, este cuadro, conocido como poliuria de desobstrucción, suele autolimitarse en tres días y no se extiende más allá de una semana.

Conclusión:

La uropatía obstructiva es un mecanismo de insuficiencia renal, que dada su relativa simplicidad para ser resuelto, debe ser siempre tenido en cuenta entre los diagnósticos diferenciales del fracaso renal.

REFERENCIAS

- 1.- Clarkson M, Magee C, Brenner B. Obstructive nephropathy. In Clarkson M, Magee C, Brenner B (Eds.). Brenner & Rector. The Kidney. Philadelphia. Saunders. 2010: 332-344
- 2.- Rennke H, Denker B. Tubulointerstitial diseases. In Rennke H, Denker B (Eds.) Renal pathophysiology. The essentials. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 337-360
- 3.- Alivizatos G, Skolarikos A. Obstructive uropathy and benign prostatic hyperplasia. In Macías Núñez J, Cameron S, Oreopoulos D (Eds.) The aging kidney in health and disease. New York. Springer. 2008: 257-272

- 4.- Sorensen M, Stoller M. Obstructive uropathy. En Lerma E, Nissenson A (Eds.). *Nephrology secrets*. Elsevier Mosby. 2012: 119-122
- 5.- Vela Navarrete R. El riñón dilatado. Barcelona. Masson. 2001
- 6.- Klahr S. Urinary tract obstruction. In Schrier R (Ed.). *Disease of the kidney & urinary tract*. Philadelphia. Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 689-716
- 7.- Vela Navarrete R. Uropatía obstructiva. En Hernando Avendaño L. (Eds.) *Nefrología clínica*. Buenos Aires. Panamericana. 2009: 544-564

CORRESPONDENCIA:

Carlos G. Musso

Sección Fisiología Clínica Renal. Servicio de Nefrología y Medio Interno.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Buenos Aires. Argentina

Email: carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Comentario del revisor Abdías Hurtado Arestegui . Servicio de Nefrología Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Peru

El trabajo de revisión de Musso y colaboradores sobre la fisiopatología del daño renal por obstrucción de las vías urinarias (OVU), nos señala los diferentes mecanismos patogénicos que se observan en esta situación, resultantes del incremento de la presión hidrostática a nivel del aparato urinario y sus consecuencias (dilatación ureteral, peristalsis ureteral inefectiva, oposición a la presión de ultrafiltración glomerular, vasoconstricción intrarenal).

La OVU es una causa importante de insuficiencia renal en niños y en ancianos, la nefropatía inducida por la OVU se asocia con una temprana sobre regulación del sistema renina-angiotensina intrarrenal y vasoconstricción renal¹, aumento del volumen intersticial debido a la deposición de matriz y la infiltración de monocitos². El estímulo mecánico inducido por la OVU, inducen una serie de respuestas celulares caracterizadas por: a) una mayor expresión del factor de crecimiento transformante β_1 (TGF β_1) en las células epiteliales renales, lo que induce transición epitelial mesenquimal y fibrosis tubulointersticial mediada por la activación de Smad 3³, b) activación de apoptosis tubular mediadas por caspasas⁴, c) Inducción del factor nuclear kappa B⁵, estas respuestas celulares y otras que se encuentran en estudio, determinan un medio favorable para la inflamación y la fibrosis, que conduce en estados más avanzados a la glomerulosclerosis y fibrosis tubulointersticial⁶.

Es importante reconocer que el conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas que se observan en la OVU, no es completo y representa un campo para la investigación, en particular el estudio de biomarcadores de progresión de la enfermedad que permitan un abordaje terapéutico.

REFERENCIAS

1. Chevalier RL and Cachat F. Role of angiotensin II in chronic ureteral obstruction. In *The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Diseases*. Ed. Wolf G. Basel: Karger. 2001: 250-260.
2. Klahr S, Morrissey J.: Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int Suppl*. 2003; (87): S105-12
3. Sato M, Muragaki Y, Saika S, et al. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003;112: 1486-1494.
4. Nguyen HT, Hsieh MH, Gaborro A, et al. JNK/SAPK and p38 SAPK-2 mediate mechanical stretch-induced apoptosis via caspase-3 and -9 in NRK-52E renal epithelial cells. *Nephron Exp Nephrol* 2006; 102: e49-61.
5. Broadbelt NV, Chen J, Silver RB, et al. Pressure activates epidermal growth factor receptor leading to the induction of iNOS via NF{ κ }B and STAT3 in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F114-24.
6. Rohatgi R, Flores D: Intratubular hydrodynamic forces influence tubulointerstitial fibrosis in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 65-71.

Comentario del revisor Dr. Jesus Garrido. Responsável pelo Sector de Hemodiálise. Unidade de Nefrologia e Diálise, Hospital de São Teotónio, Viseu - Portugal. Director Clínico. Diaverum-Unidade da Régua. Peso da Régua. Portugal.

Musso et al, presentan en este trabajo, una revisión simple y práctica de la etiología y mecanismos de lesión renal (aguda y crónica) de una patología tan frecuente como la nefropatía obstructiva y cuyo diagnóstico diferencial es fundamental en el abordaje diagnóstico inicial de la insuficiencia renal.

Aunque los mecanismos de esta lesión renal no estén perfectamente definidos, Musso et al nos ofrecen una aproximación fisiopatológica que ayuda a entender fácilmente como estos mecanismos de presión, inflamación e isquemia, contribuyen para la lesión túbulo-intersticial de la insuficiencia renal aguda y crónica en la patología obstructiva.

La diferente evolución de ciertos casos clínicos, e especialmente aquellos con recuperación parcial de la función renal tras periodos prolongados de tratamiento substitutivo, hacen necesaria la continuación de la investigación para entender mejor la fisiopatología de la nefropatía obstructiva.

**Recibido, 28 de agosto de 2011.
Publicado, 30 de septiembre 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:



ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

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;2:53-58.

Comentario del revisor Prof. José Luis Hernández Cáceres. Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM). Havana, Cuba.

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

RESUMEN:

En campos como la medicina, biología y epidemiología se tiene como objetivo principal de estudio determinar qué factores influyen, en función del tiempo, en la ocurrencia de un determinado suceso.

En las últimas décadas se han desarrollado nuevos métodos estadísticos que permiten profundizar en el estudio de la supervivencia, comparar sus curvas y estudiar los factores pronóstico. Entre estos métodos destacamos Kaplan-Meier, test de Log-Rank y regresión de Cox los cuales serán objeto de estudio en este artículo.

PALABRAS CLAVE: Análisis supervivencia. Kaplan-Meier, test de Log-Rank. Regresión de Cox.

SUMMARY: SURVIVAL ANALYSIS

In fields such as medicine, biology and epidemiology a major goal is to determine the influence of factors in the occurrence of an event, as a function of time.

In the last decades new methods allowed us to deepen the study of survival, the comparison of curves and study the influence of multiple factors. As object of study in this article, we emphasize Kaplan-Meier, log-rank test and Cox regression.

KEYWORDS: Survival analysis. Kaplan-Meier. Log-Rank test. Cox regression.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del análisis de supervivencia es el análisis y la predicción de tiempos de duración de una determinada situación, que termina con la ocurrencia de un evento. Para ello, se estudia el tiempo que transcurre entre un momento inicial (diagnóstico de un

cáncer, operación quirúrgica...) y la ocurrencia de un evento (muerte, recidiva...).

En los estudios clínicos generalmente existe ausencia de información (datos censurados), debido a diferentes causas¹:

- Se desconoce el momento inicial del tiempo de supervivencia (comienzo de la enfermedad,...).
- Se desconoce el momento final del tiempo de supervivencia (el paciente sigue vivo al finalizar el estudio).
- Existe abandono del paciente en el estudio.
- El paciente muere por causa ajena del objeto de estudio

Otro factor a tener en cuenta en este tipo de estudios es la variación del tiempo de seguimiento de los sujetos debida a sus diferentes tiempos de incorporación al estudio. Por ello, no se suelen utilizar técnicas habituales como Anova de un factor² y se requieren de técnicas especiales para poder analizar este tipo de datos que permitan aprovechar la información contenida en las pérdidas. Estas técnicas se conocen como análisis de supervivencia.

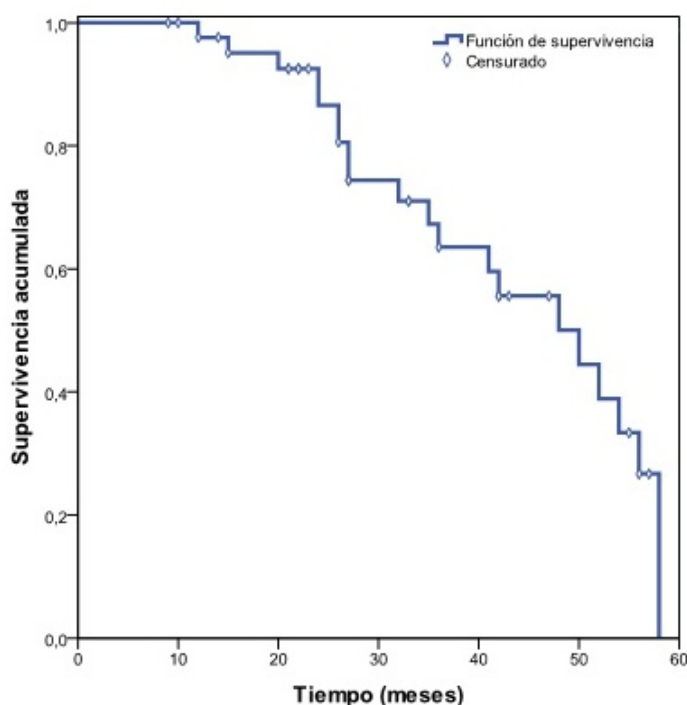
ANÁLISIS UNIVARIANTE: MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

Dentro de los análisis de supervivencia univariantes, el más destacado es el método de Kaplan-Meier en el cual se utilizan todas las observaciones³. Este método nos permite evaluar, de modo individual, los posibles factores pronóstico, calcular la supervivencia cada vez que un sujeto presenta el evento y, al igual que otros métodos univariantes, nos permite comparar dos o más curvas de supervivencia a lo largo del tiempo.

Para ello, nos aporta:

- Curva de supervivencia.
- Media y mediana del tiempo de supervivencia.
- Tabla de supervivencia.
- Diferentes test para comparar las curvas de supervivencia.

Figura 1. Curva de Supervivencia por Kaplan-Meier



Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier son curvas escalonadas. Los escalones se forman a medida que transcurre el tiempo, de modo que cada vez que ocurre el evento de estudio se genera un escalón hacia abajo, lo cual conlleva una reducción de la supervivencia acumulada hasta ese instante. Se asume que los datos censurados se comportarán del mismo modo que los que han sido seguidos hasta el final y, aunque en la gráfica estos datos no disminuyan la supervivencia acumulada, provocan un mayor tamaño en el próximo escalón.

El método de Kaplan-Meier también nos aporta los valores de la media y mediana (incluso los cuartiles, si se desea) del tiempo de supervivencia, pero hay que tener en cuenta que en este tipo de estudios la media puede verse afectada por los datos censurados¹, por tanto, el valor de la mediana nos aportará mayor información al estudio.

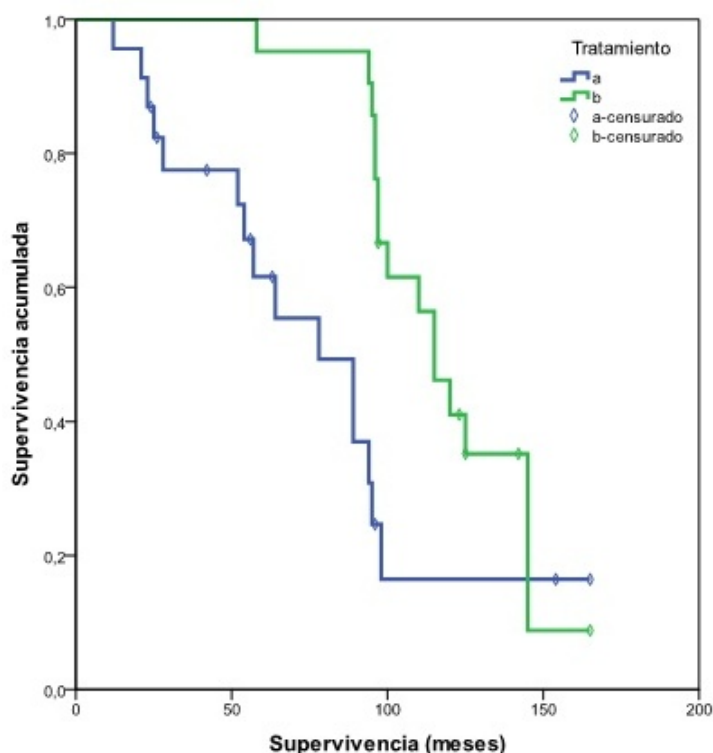
Además, este método nos permite estudiar la probabilidad acumulada de supervivencia en un determinado instante junto con el número de eventos ocurridos hasta el momento, tal y como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Tabla de Supervivencia por Kaplan-Meier

Tabla de supervivencia						
	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	9,000	Sí	,977	,022	1	43
2	10,000	Sí	,955	,031	2	42
3	11,000	No	.	.		41
4	12,000	Sí	,909	,043	4	40
...
4 2	57,000	Sí	,055	,038	39	2
4 3	58,000	Sí	.	.	40	1
4 4	58,000	Sí	,000	,000	41	0

Cuando, además, se desean comparar dos o más curvas de supervivencia, existen diferentes test no paramétricos. El más empleado en estudios clínicos es el test de Log-Rank que tiene en cuenta todo el período de observación del estudio⁴.

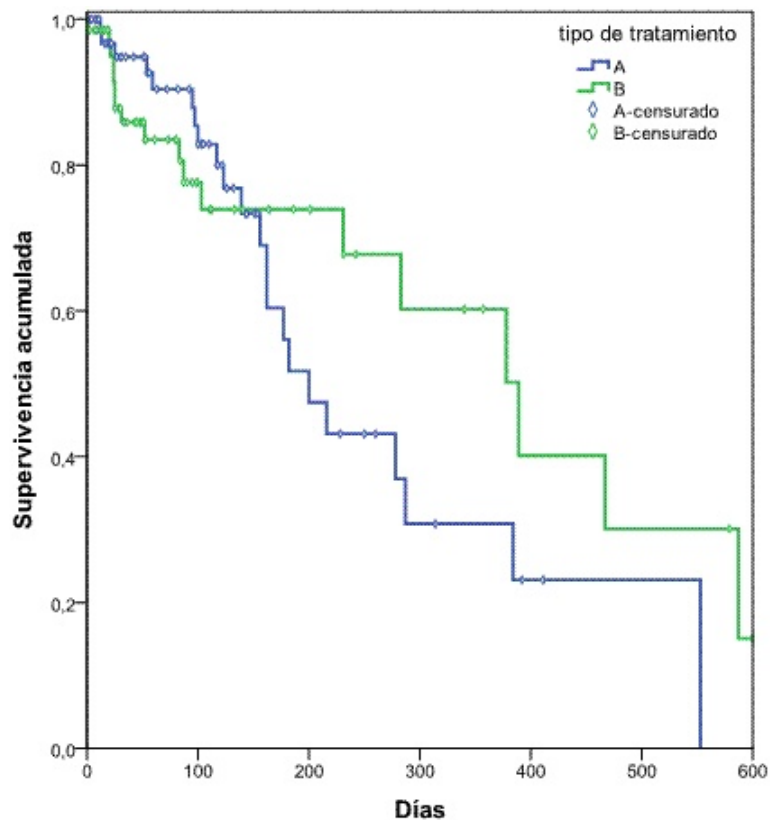
Figura 2. Comparación de dos tratamientos (datos ficticios)



En la figura 2, el test de Log-Rank tiene un p-valor=0.01, luego la tasa de supervivencia es estadísticamente mayor en el tratamiento B que en el A.

Sin embargo, no siempre es adecuado el uso del test de Log-Rank en la comparación de curvas de supervivencia debido a que puede perder eficacia cuando las curvas se cruzan⁵ (figura 3) en este caso algunos autores aconsejan realizar el test de Log-Rank dividiendo el conjunto de datos en dos partes diferenciadas por el punto de cruce³ (figura 4), mientras que otros autores establecen criterios de elección de otros test como son el test de Breslow o de Tarone-Ware⁶.

Figura 3. Comparación de dos tratamientos (datos ficticios)

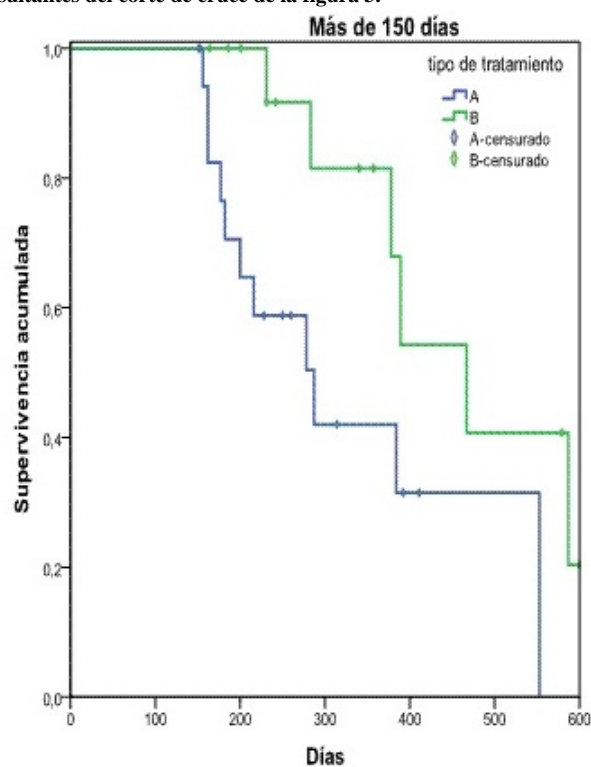
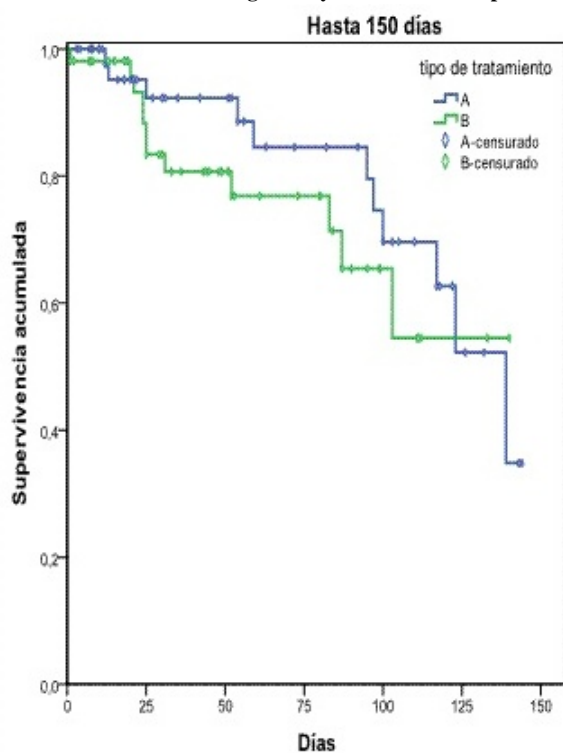


Test de Breslow: p-valor=0.548, luego los tratamientos no presentan diferencias a lo largo del tiempo del estudio.

Test de Log-Rank: p-valor=0.403 luego si comparamos las curvas a lo largo de todo el tiempo de estudio no hay diferencias entre los tratamientos.

Veamos que ocurre si dividimos la gráfica por el punto de cruce y comparamos los tratamientos en las gráficas resultantes.

Figuras 4 y 5. Gráficas de supervivencia resultantes del corte de cruce de la figura 3.



Test Log- Rank:

- Figura 4: p-valor=0.356, luego no existen diferencias entre los tratamientos A y B desde el inicio hasta los primeros 150 días.

- Figura 5: p-valor=0.033, luego el tratamiento B tiene mayor supervivencia que el tratamiento A, a partir de los 150 días. Luego el tratamiento B tiene una mayor supervivencia, a largo plazo, frente al tratamiento A.

ANÁLISIS MULTIVARIADO: REGRESIÓN DE COX

En los estudios clínicos de supervivencia una vez se hayan estudiado los factores pronóstico de modo individual, se han de estudiar éstos en su conjunto⁷ (para poder evaluar las posibles iteraciones y variables de confusión) mediante análisis multivariado.

La regresión de Cox es un análisis de supervivencia multivariado la cual se basa en el supuesto de riesgos proporcionales, es decir, se presupone que los riesgos de los factores son proporcionales a lo largo del tiempo. Hay diferentes métodos de verificación de este supuesto, algunos autores se basan en observar las curvas de supervivencia dadas por Kaplan-Meier y ver si éstas son paralelas⁴, mientras que otros autores lo verifican mediante el uso de diferentes residuos (residuos de martingala, residuos de Schoenfeld)⁸.

La regresión de Cox se basa en obtener una función lineal de los posibles factores independientes que permita estimar, en función del tiempo, la probabilidad de que ocurra el evento de estudio. Para ello, nos aporta la razón de riesgo (probabilidad condicional de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, sin que éste se haya presentado antes del inicio de dicho instante).

Existen tres maneras de desarrollar un modelo de Cox¹:

- Backward (hacia atrás), ésta tal vez sea la más recomendada y se aplica introduciendo todas las variables del estudio y se van quitando del modelo de una en una hasta dar el modelo final con todas las variables que intervienen en él.
- Forward (hacia delante), se aplica introduciendo cada vez una variable en el modelo hasta conseguir el modelo final (no se recomienda este modelo pues aparecen todas las variables tanto si son significativas como si no).
- Stepwise (paso a paso), es una modificación del anterior de modo que cada vez que se añade una variable se verifica si alguna de las variables introducidas es no significativa y si esto es así dicha variable se elimina del modelo (con ello se consigue un modelo final en el que intervienen únicamente las variables significativas).

A la hora de realizar una regresión de Cox tenemos que tener en cuenta las posibles interacciones de las variables, es decir, puede que el efecto de una variable A dependa del efecto de una variable B, luego a la hora de realizar una regresión de Cox se ha de estudiar el efecto de las interacciones² sobre nuestro modelo final y, en caso, que éstas sean significativas frente al modelo sin las interacciones hay que elegir como modelo final el que las contiene.

Tabla 2. Regresión de Cox (datos ficticios)

	B	gl	Sig.	Exp(B)
Metástasis	1.235	1	0.047	2.665
Edad	0.914	1	0.35	0.801

El resultado de la tabla 2 muestra un ejemplo ficticio de pacientes con cáncer de mama en el que se evalúan los factores: edad y metástasis.

El factor metástasis tiene un p-valor=0.047 menor que $\alpha=0.05$ luego tendríamos que la metástasis es un factor pronóstico del cáncer de mama; la regresión de Cox también nos aporta la razón de riesgo (Exp(B)) que tiene por valor 2.656, lo cual indica que aquellos pacientes con metástasis tienen un riesgo 2.665 veces mayor de mortalidad que los pacientes sin metástasis.

Sin embargo, para el factor edad se tiene un p-valor=0.35 mayor que $\alpha=0.05$ luego se tendría que la edad no influye en la mortalidad.

A la hora de estudiar la interacción entre las variables se obtiene la siguiente tabla:

Tabla 3. Regresión de Cox con interacción entre variables (datos ficticios)

	B	gl	Sig.	Exp(B)
Metástasis	1.235	1	0.035	2.005
Edad	0.914	1	0.47	0.658
Edad*Metástasis	-1.123	1	0.015	0.365

Luego, como puede observarse en la tabla 3, sí existe efecto de interacciones. Por tanto, nuestro modelo final es el modelo de la tabla 2.

CONCLUSIÓN

El análisis de supervivencia es de gran importancia en biomedicina debido a que se muestra como una herramienta de ayuda diagnóstica al permitir predecir en que instante pueden ocurrir determinados sucesos y que factores influyen en ello.

REFERENCIAS

- 1.- Zwiener I., Blettner M., Hommel G. [Survival Analysis](#). Dtsch Arztebl Int. 2011; 108(10): 163-169.
- 2.- Seuc A. y cols. [La modelación de datos de supervivencia en angiología: el análisis de las interacciones](#). Rev Cubana Angiología y Cirugía Vascular 2002; 3(2): 61-5.
- 3.- Kul S. [The use of survival analysis for clinical pathways](#). International Journal of Care Pathways. 2010 ; 14 : 23-26.
- 4.- Fernández M. y cols. [Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación](#). Nefrología. 1996; 16(5): 383-390.
- 5.- Indrayan A., Bansal AK. [The methods of Survival Analysis for Clinicians](#). Indian Pediatrics. 2010; 17: 743-748.
- 6.- Letón E, Zuluaga P. [Cómo elegir el test adecuado para comparar curvas de supervivencia](#). Med Clin (Barc). 2006; 127(3): 96-99.
- 7.- Foglia V. y cols. [Curvas de sobrevida mediante técnicas multivariadas \(Kaplan-Meier, Mantel-Haenszel, Regresión de Cox\)](#). Bol. A. N. de Medicina. 1991; 69(1): 97-103.
- 8.- Flores-Luna L. y cols. [Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama](#). Salud Pública Méx. 2008; 50 (2): 119-125.

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. José Luis Hernández Cáceres. Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM). Havana, Cuba.

En este artículo se pone de manifiesto de esta manera que las técnicas de análisis de supervivencia contienen excelentes herramientas para el estudio de diferentes tipos de datos. Frecuentemente los investigadores ignoran la potencialidad de estas para diferentes investigaciones de corte biomédico.

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

La contribución de Armesto describe con lucidez las características y las aplicaciones de la regresión de Cox. Su aportación resulta de utilidad en un triple sentido. De una parte es un recordatorio breve de lo que representa el análisis de series mediante este método. En segundo lugar ilustra sus estrategias considerando su potencial aplicación. Y en últimas instancia representa una llamada activa a los "no metodólogos" para despejar la necesidad de formación continuada en este ámbito, que no nos debe resultar ajena.

Recibido, 26 de abril de 2011. Recibido revisado 2 de agosto de 2011
Publicado, 30 de agosto de 2011



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

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

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

ASPECTOS SIGNIFICATIVOS EN EL ESTUDIO PRELIMINAR DE LAS PAREJAS CON DIFICULTADES REPRODUCTIVAS.

David Castro González

Laboratorio de Investigación, Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús. Madrid.

[dcg28 @ alu.ua.es](mailto:dcg28@alu.ua.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:59-62.

Sr. Editor:

Los problemas relacionados con la reproducción afectan a alrededor del 15-20% de las parejas en edad reproductiva en países desarrollados¹⁻², y suponen una de las demandas más importantes para los sistemas de salud³. Aunque la esterilidad per se no implica enfermedad física, sí que produce un detrimento grave de la salud y el bienestar psíquico y social de las parejas con esta problemática⁴. Por lo tanto, estos problemas reproductivos deben de ser afrontados desde un punto de vista de la pareja en su conjunto⁵, y determinando si la incapacidad para llevar a término un embarazo es debida a un factor masculino, femenino o a ambos. Aunque las cifras varían dependiendo de distintas fuentes y diferentes artículos, las causas de esterilidad femenina suponen cerca del 40%, al igual que las masculinas, y el 20% restante se engloban dentro de las causas de origen desconocido o mixtas^{1,6-7}.

El objetivo de este artículo es la revisión de los términos que se utilizan para clasificar, de manera general, a los pacientes o las parejas que presentan dificultades para reproducirse; así como la presentación de los factores más importantes relacionados con la fertilidad que deben de tenerse en cuenta a la hora de la valoración inicial de una pareja.

Esterilidad e infertilidad: la "esterilidad" se define como la incapacidad de completar un embarazo después de un tiempo razonable de relaciones sexuales sin medidas anticonceptivas⁸. Sin embargo, los términos "esterilidad" e "infertilidad", en muchas ocasiones, se usan de manera equivalente y algunas veces, incluso, definen poblaciones diferentes. En la literatura hispana, la definición de la palabra "esterilidad" implica la dificultad de lograr un embarazo, al tiempo que el término "infertilidad" es utilizado cuando se desarrolla el embarazo, pero éste es interrumpido en algún momento⁸. Por el contrario, en la literatura inglesa, el término "infértil" se refiere a la pareja que no logra alcanzar un embarazo, ya sea por la imposibilidad de que la mujer quede embarazada mediante los medios naturales (esterilidad), o cuando existen las posibilidades pero el embarazo no ocurre (subfertilidad), o si el embarazo efectivamente se desarrolla pero no culmina con el nacimiento de un recién nacido vivo⁷. Por el contrario, la población "fértil" se define como la de aquellas mujeres que quedan embarazadas después de un tiempo razonable de relaciones sexuales regulares⁷.

El concepto de "tiempo razonable" suele ser discutido, ya que tanto la Organización Mundial de la Salud⁹ como la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana¹⁰ recomiendan un plazo mínimo de dos años, manteniendo relaciones sexuales sin métodos anticonceptivos, para lograr un embarazo; caso de no producirse, la pareja se considerará estéril. Esto es así, porque en el ser humano la tasa de fertilidad por ciclo es, aproximadamente, del 20%, y la de embarazos acumulados en las parejas con fertilidad probada está alrededor del 90% después de un año, y del 94% después de dos años⁸. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, la mayoría de los clínicos inician el estudio de una pareja estéril después de un año de haber intentado lograr un embarazo¹¹. Además, cuando una mujer tiene más de 40 años puede ser aconsejable comenzar el estudio aunque sólo hayan transcurrido seis meses intentando conseguir el embarazo¹².

Factores que afectan a la reproducción: los estudios poblacionales no muestran evidencias que sugieran un aumento del número de parejas estériles en sí mismas⁸; sin embargo, en los últimos años se ha producido un aumento del número de consultas en los servicios sanitarios especializados¹³. Esto es debido, sobre todo, a cuatro factores, esto es, la edad de la mujer, las alteraciones en

la calidad del semen, los cambios en la conducta sexual, y la eliminación de la mayoría de los tabúes relacionados con la fertilidad y la mayor difusión de los estudios que abordan esta problemática y de los tratamientos disponibles para tratarla¹³.

La edad de la mujer es el factor más importante al evaluar una pareja con problemas de fertilidad¹⁴. La edad promedio a la cual la mujer desea quedar embarazada ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Esto es debido a que su educación y participación en diferentes actividades, así como la necesidad de un avance profesional constante, la han llevado a posponer la decisión de tener hijos hasta una edad de, aproximadamente, 35 años¹⁵. La disminución de la fertilidad femenina comienza a los 30 años de edad, y se hace más pronunciada a los 40 años¹⁶, acarreando una posibilidad de éxito muy baja en el embarazo y un aumento del riesgo de padecer dolencias relacionadas con el mismo, como la preeclampsia o la diabetes, además de abortos y anomalías cromosómicas del feto¹⁷. Se ha observado que la probabilidad de que una mujer de 40 o más años quede embarazada es un 50% menor que en mujeres menores de esta edad, mientras que la incidencia de abortos espontáneos se duplica o triplica¹⁸⁻¹⁹. El efecto que tiene la edad de la mujer sobre la capacidad reproductiva de la misma está, casi exclusivamente, determinado por la edad del ovocito¹⁷. Esto es así, debido a que el ovocito es incapaz de completar normalmente la primera división meiótica, y por tanto, de comenzar de forma adecuada la segunda división meiótica. Por consiguiente, se produce un defecto en el número de cromosomas presentes en el pronúcleo femenino después de la fecundación. Esto da lugar a un desequilibrio cromosómico importante que impide la evolución del embarazo²⁰.

Además de la calidad del ovocito, la edad de la mujer también afecta al número de folículos disponibles para la ovulación²¹. Esto se debe a que la cantidad de ovocitos de que dispone una mujer, a una edad en particular, depende del equilibrio entre los ovocitos en el quinto mes de la vida intrauterina, y la proporción de ovocitos perdidos a lo largo de la vida debido a apoptosis, o como consecuencia de causas externas que pueden disminuir la reserva ovárica. Además de la edad, existen otros factores que también pueden afectar a la reserva folicular, como son las enfermedades autoinmunes, quimioterapia, radioterapia, cirugía, endometriomas, infecciones o tabaquismo²²⁻²⁵. A pesar de todo esto, se ha observado que mediante la donación de óvulos de mujeres jóvenes se consigue aumentar las probabilidades de embarazo de las mujeres de edad avanzada²⁶⁻²⁷.

Las alteraciones en la calidad de los parámetros seminales son otro factor de importancia significativa a la hora de abordar el estudio de las parejas estériles. Cada vez más, se reconoce que tanto factores ambientales como ocupacionales²⁸⁻²⁹ y, especialmente, genéticos y por patologías del aparato reproductor³⁰⁻³⁴, contribuyen a la esterilidad masculina. Incluso, se ha barajado la posibilidad de que determinados hábitos de vida, como el tabaquismo, el alcoholismo o el consumo de drogas de abuso, tengan una influencia considerable sobre la calidad del semen³⁵⁻³⁶.

En conclusión, al abordar el estudio clínico de una pareja con desórdenes reproductivos es de gran importancia el distinguir claramente entre los términos de "esterilidad" e "infertilidad", así como tener en consideración los distintos factores que afectan a la capacidad reproductiva, muy especialmente la edad de la mujer, a fin de poder establecer las mejores bases para un diagnóstico lo más acertado posible, amén del tratamiento oportuno.

REFERENCIAS

1. Howards SS. Treatment of male infertility. *N Engl J Med* 1995; 332(5):312-317.
2. Dawson C, Whitfield H. ABC of urology. Subfertility and male sexual dysfunction. *BMJ* 1996; 312(7035):902-905.
3. Nyboe AA, Erb K. Register data on Assisted Reproductive Technology (ART) in Europe including a detailed description of ART in Denmark. *Int J Androl* 2006; 29(1):12-16.
4. Diczfalusy E. Reproductive health: a rendezvous with human dignity. *Contraception* 1995; 52(1):1-12.
5. Bagshawe A, Taylor A. ABC of subfertility. *Counselling*. *BMJ* 2003; 327(7422):1038-1040.
6. Oehninger S. Clinical and laboratory management of male infertility: an opinion on its current status. *J Androl* 2000; 21(6):814-821.
7. De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(5):647-664.
8. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online* 2001; 2(1):41-53.
9. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press, Cambridge, UK; 1993.
10. Diczfalusy E, Crosignani PG. Introduction: from reproductive endocrinology to reproductive health. The short history of a new departure by ESHRE. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod* 1996; 11(8):1776-1777.
11. McLachlan RI, Yazdani A, Kovacs G, Howlett D. Management of the infertile couple. *Aust Fam Physician* 2005; 34(3):111-117.
12. Burrage J. Infertility treatment in women aged over 40 years. *Nurs Stand* 1998; 13(5):43-45.

13. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update* 2005; 11(3):261-276.
14. ESHRE Capri Workshop Group. Social determinants of human reproduction. *Human Reproduction* 2001, 16(7): 1518-1526.
15. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000; 15(11):2433-2437.
16. Ruman J, Klein J, Sauer MV. Understanding the effects of age on female fertility. *Minerva Ginecol* 2003; 55(2):117-127.
17. Meden-Vrtovec H. Ovarian aging and infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(1):5-8.
18. Cruz JR, Gindoff PR. Age and reproduction. *Reproductive Medicine Review* 1999; 7: 61-69.
19. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2007; 109(4):967-977.
20. Ola B, Li TC. Implantation failure following in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(4):440-445.
21. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med* 2006; 51(3):157-163.
22. Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986; 45(1):18-22.
23. McLachlan JA, Newbold RR, Burow ME, Li SF. From malformations to molecular mechanisms in the male: three decades of research on endocrine disrupters. *APMIS* 2001; 109(4):263-272.
24. Jensen TK, Jorgensen N, Punab M. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidem* 2003, 159(1): 49-58.
25. Kelly-Weeder S, Cox CL. The impact of lifestyle risk factors on female infertility. *Women Health* 2006; 44(4):1-23.
26. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40. *N Engl J Med* 1990; 323(17):1157-1160.
27. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:93-104.
28. Wong WY, Zielhuis GA, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110(1):49-54.
29. Pflieger-Bruss S, Schuppe HC, Schill WB. The male reproductive system and its susceptibility to endocrine disrupting chemicals. *Andrologia* 2004; 36(6):337-345.
30. Irvine DS. Male reproductive health: cause for concern? *Andrologia* 2000; 32(4-5):195-208.
31. Boisen KA, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Are male reproductive disorders a common entity? The testicular dysgenesis syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 948:90-99.
32. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16(5):972-978.
33. Safe S. Endocrine disruptors and human health: is there a problem. *Toxicology* 2004; 205(1-2):3-10.
34. Skakkebaek NE, Jorgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Andersson AM et al. Is human fecundity declining? *Int J Androl* 2006; 29(1):2-11.
35. Martini AC, Molina RI, Estofan D, Senestrari D, Fiol dC, Ruiz RD. Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. *Fertil Steril* 2004; 82(2):374-377.
36. Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, Foster WG. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40(7):633-52.

CORRESPONDENCIA:

David Castro González

Laboratorio de Investigación, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús.
Avenida Menéndez Pelayo 65,
28009, Madrid.

E-mail: [dcg28 @ alu.ua.es](mailto:dcg28@alu.ua.es)

Recibido: 13 de junio de 2011.

Publicado: 1 de julio 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

THE USE OF ELEVATED PLUS MAZE TO STUDY THE EFFECTS OF AQUEOUS EXTRACT OF *GARCINIA KOLA* (Linn) ON THE ANXIETY STATUS OF MALNOURISHED MICE

Sunday A. Ajayi¹, Nwoha P.U.²

¹ Department of Anatomy, College of Medicine. University of Ado-Ekiti, Ado-Ekiti. Ekiti state.

² Department of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Basic Medical Sciences. Obafemi Awolowo University, Ile-Ife. Nigeria

E-mail: [bravodesunny @ yahoo.com](mailto:bravodesunny@yahoo.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:63-67

To the Editor:

Garcinia kola seeds are chewed as a masticatory substance to stimulate the flow of saliva, and widely consumed as snack¹. Unlike other kola nuts (*Kola nitida*, *Kola acuminata*), *Garcinia kola* is thought to clean the digestive system, without abdominal problems, even when a lot of the nuts are eaten¹. *Garcinia kola* is culturally very important for the Yoruba and Igbo tribes of Nigeria and for many other people living in the sub-saharan Africa. For centuries the nuts have been an important part of their lives from birth to death. They are used in traditional ceremonies, marking special events like births, marriages and conferring chieftaincy titles. A *Garcinia kola* nut tree may be planted when a baby is born with the child becoming its life long owner. In proposals of marriage, young men offer *Garcinia kola* nuts to the father of the bride, and an exchange of *Garcinia kola* nuts is essential in many business dealings as well².

The quest for naturally occurring compounds of herbal or plant origin that could be of benefit as contraceptive and fertility control agents stimulated the interest of Isawumi³ in *Garcinia kola*, seeds which are widely consumed as a stimulant. The traditional African medicinal uses include treatment of cough, purgative, anti-parasitic and anti-microbial^{4,5}. The seed is used in the treatment of diarrhoea⁶ bronchitis and throat infections^{7,8} and liver disorder⁹. The *Garcinia kola* seeds enjoy a folk reputation in Africa as a poison antidote¹⁰. In addition, the plant possesses anti-hepatotoxic^{11,12}, antioxidant¹³, hypoglycemia^{9,14} and aphrodisiac properties¹⁵. *Garcinia kola* seeds have been reported to have an anti-inflammatory activity^{4,16}. These studies have revealed that the process of ovulation is comparable to an inflammatory process¹⁷. Anti-inflammatory drugs have been employed in blocking ovulation¹⁸.

Some flavonoids (including apigenin based) suppress the formation of cyclo-oxygenase-2 enzyme thus playing an important role in the prevention of cancer and inflammation, partly via inhibiting cox-2 enzymes. This property is also currently under trial in chemoprevention potentials against human cancers as many types of cancer cells use cox-2 to propagate¹⁷.

Garcinia kola seeds contain biflavonoid capable of having anti-inflammatory properties¹¹ and are a natural antioxidant^{13,19}. Constituents of the seed of *Garcinia kola* include 1 - 3, 8 - 11 benzophenones, *Garcinia* biflavonones (GB-1, GB- 2) and kola flavonone²⁰. Apigenin based flavonoids represent 60% of the total flavonoids present in the diethyl ether fraction of *Garcinia kola* seed²¹. Phenolic compounds likely to be present in *Garcinia kola* are mostly secondary plant metabolites like tannin, saponin, oxalates etc. High consumption of these compounds is therefore dangerous to health. In conclusion, pharmacologic importance of *Garcinia kola* cannot be ruled out all the same high quantity of *Garcinia kola* should not be consumed at a time considering the adverse effects of high saponin, cyanogenic glycoside and other glycoside²⁰.

Malnutrition is a general term for the medical condition caused by an improper or insufficient diet. It most often refers to undernutrition resulting from inadequate consumption, poor absorption, or excessive loss of nutrients, but the term can also encompass overnutrition, resulting from over eating or excessive intake of specific nutrients. An individual will experience malnutrition if the appropriate amount of, or quality of nutrients comprising of healthy diet are not consumed for an extended period of time. An extended period of malnutrition can result in starvation²². Malnutrition, as the lack of sufficient nutrients to maintain healthy bodily functions, is typically associated with extreme poverty in economically developing countries. It is a common cause of reduced intelligence in parts of the world affected by famine such as Ethiopia²³. Malnutrition as the result of inappropriate dieting, overeating or the absence of a "balance diet" is often observed in economically developed countries (e.g. as indicated by increasing levels of obesity). Most commonly, malnourished people either do not have enough calories in their diet, or are eating a diet that lacks protein, vitamins, or trace minerals. Medical problems arising from malnutrition are commonly referred to as deficiency diseases. Scurvy is a well-known and now rare form of malnutrition, in which the victim lacks vitamin C.

Thirty-two adult mice with average weight of 20g were used. They were bred in the Animal Holdings of the Department of Anatomy and Cell Biology, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria. Four plastic cages were procured for the four different groups of the animals. Proper care of the animals was based on Leader²⁴ and the National Institute of Health (U.S. PHS policy) on humane care of laboratory animal²⁵.

The malnourished feed with which the animals were fed was prepared in the Histology Laboratory of the Department of Anatomy and Cell Biology, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife. The formulation of the feed is according to Robinson²⁶ and Nwoha²⁷ as stated: Grains 72g, Casein 3g, Cellulose 8g, Oil 6g, Sucrose 5g, Vitamin 6g. Accurate measurements of the parameters stated above was ensured with the use of Mettler Toledo sensitive balance. They were mixed together with water, molded and oven dried before feeding the animals with it. *Garcinia kola* nuts were bought from the local market in Ile-Ife, Nigeria. The outer coats were removed, and the seeds were cut into pieces and air-dried. The dried-seeds were ground into fine powder and cold extraction was done using distilled water in a Soxhlet extraction kit at the Science Central Laboratory of the Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria. 20 g of the extract was weighed out and dissolved in 100 ml of distilled water to give 200 mg/ml of aqueous extract of *Garcinia kola*.

3-Nitropropionic acid was obtained from Sigma Chemical Co. St. Louis, U.S.A. The mice in the treatment groups received 20 mg/kg body weight of 3-Nitropropionic acid intraperitoneally. The control groups received an equivalent volume of distilled water intraperitoneally. After administration the mice were left in their cages for the next three days to allow for the neurotoxic effects of the drug on the hippocampus²⁸.

The mice were carried to the test room in their home cages and tested one at a time for 5 minutes each. Mice were handled by the end of their tails at all times. They were taken from their home cages and placed randomly into the apparatus for exploration. After the 5 minutes test, the mice were returned to their cages and the apparatus was cleaned with 70% ethanol and permitted to dry between tests.

Elevated plus maze was used to determine the anxiety level of the mice. This apparatus consists of two open arms and two arms that are enclosed by high walls. The open arms are perpendicular to the closed arms, with the four arms intersecting to form the shape of a plus sign. The elevated plus-maze is usually elevated approximately 50cm above the floor. Security is provided by the closed arms while the open arms offer exploratory value. Therefore, one might expect anxious mice to spend less time in the open arms than those that are less fearful²⁹. The mice were placed in the centre of the elevated plus-maze and activities are recorded for 5 minutes.

With regard to the behaviour of MM, MG and MGN, one way ANOVA revealed that there was significant effect of intake of *Garcinia kola* on number of entries into close arm ($F_{2, 16} = 5.30$; $P < 0.05$); number of entries into open arm ($F_{2, 16} = 5.31$; $P < 0.05$); % entries into open arm ($F_{2, 16} = 7.82$; $P < 0.05$); number of head-dip in open arm, ($F_{2, 16} = 32.08$; $P < 0.05$); time head-dipping ($F_{2, 16} = 29.70$; $P < 0.05$); grooming in close arm ($F_{2, 16} = 12.29$; $P < 0.05$), grooming in open arm ($F_{2, 16} = 11.93$; $P < 0.05$); freezing in close arm, ($F_{2, 16} = 23.01$; $P < 0.05$); freezing in open arm ($F_{2, 16} = 13.14$; $P < 0.05$), but has no significant effect on number of entries at the center stage ($F_{2, 16} = 0.93$; $P < 0.05$) rearing in close arm ($F_{2, 16} = 0.40$; $P < 0.05$), rearing in open arm ($F_{2, 16} = 0.74$; $P < 0.05$). Going by the (SNK) test, there were significant effects on number of entries into close arm, % entries in open arm, number of head-dip in open arm, Time head-dipping, number of time at the center stage, freezing in close arm and freezing in open arm, but not significant on number of entries into open arm, grooming in open arm, grooming in close arm, rearing in open arm and rearing in close arm ($P < 0.05$) when comparing MM, and MN (Table 1).

Table 1: MEAN BEHAVIOURAL STUDIES OF THE MALNOURISHED MICE IN THE ELEVATED PLUS - MAZE

ELEVATED PLUS-MAZE TEST	MEAN BEHAVIOURAL STUDIES			
	A n=6	B n=6	C n=6	D n=7
Nº. ENTRIES INTO CLOSE ARM	8.57 ± 1.16*§	4.50 ± 0.31§	9.50 ± 0.81*	6.71 ± 0.44*
Nº. ENTRIES INTO OPEN ARM	4.71 ± 0.98*	3.83 ± 0.37	7.50 ± 1.05*	5.14 ± 0.51*
% ENTRIES INTO OPEN ARM	35.48 ± 5.78*§	25.80 ± 1.92§	43.42 ± 3.60*	43.15 ± 2.70*
Nº. HEAD-DIP IN OPEN ARM	7.29 ± 0.80*§	15.83 ± 1.07§	24.50 ± 3.17*	37.67 ± 2.91*
TIME HEAD-DIPPING	14.43 ± 3.18*§	9.50 ± 1.12§	19.83 ± 2.23*	62.71 ± 6.85*
Nº. TIME AT THE CENTER STAGE	11.00 ± 1.28§	6.33 ± 0.51§	13.83 ± 1.44	13.86 ± 0.74
GROOMING IN CLOSE ARM	15.00 ± 1.78*	11.17 ± 4.50	8.00 ± 3.94*	9.43 ± 2.88*
GROOMING IN OPEN ARM	0.14 ± 0.13*	0.16 ± 0.15	0*	0.71 ± 0.44*
REARING IN CLOSE ARM	22.57 ± 3.17	21.83 ± 2.11	26.67 ± 4.05	24.43 ± 1.25
REARING IN OPEN ARM	0.29 ± 0.26	0	0	0.43 ± 0.19
FREEZING IN CLOSE ARM	18.86 ± 13.20*§	37.17 ± 17.81§	10.83 ± 5.82*	2.00 ± 0.88*
FREEZING IN OPEN ARM	2.29 ± 0.92*§	0§	26.17 ± 16.97*	0*

A-Malnourished Mice (MM)

B-Malnourished Mice with Neurotoxin (MN)

C-Malnourished Mice with *Garcinia kola* extract (MG)D-Malnourished Mice with Neurotoxin and *Garcinia Kola* extracts (MNG)

* - Implies significant effect at P < 0.05 when comparing MM, MG and MNG using one way ANOVA.

§ - Implies significant effect at P < 0.05 when comparing MM and MN using Student Newman-Keuls (SNK) test.

The elevated plus maze has been described as a simple method for assessing anxiety responses of rodents³⁰. A task, using a Y-shaped apparatus that included an elevated open alley, which produced a strong approach-avoidance conflict, and an enclosed alley, which did not²⁹. This task was modified into an elevated maze with four arms (two open and two enclosed) that are arranged to form a plus shape and was described by Handley and Mithani³¹. These authors described the assessment of anxiety behavior of rodents by using the ratio of time spent on the open arms to the time spent on the closed arms. Unlike other behavioral assays used to assess anxiety responses that rely upon the presentation of noxious stimuli (i.e., electric shock, food/water deprivation, loud noises, exposure to predator odor, etc.) that typically produce a conditioned response, the elevated plus maze relies upon rodents' proclivity toward dark, enclosed spaces (approach) and an unconditioned fear of heights/open spaces³². There is great diversity in possible applications of the elevated plus maze. To name a few, prescreening of newly developed pharmacological agents for treatment of anxiety-related disorders can be carried out. The anxiolytic and anxiogenic effects of pharmacological agents, drugs of abuse and hormones can be investigated. The effects of reproductive senescence/aging and/or pre-, peri- or postnatal exposure to various stressors can be assessed. Furthermore, beyond its utility as a model to detect anxiolytic effects of benzodiazepine-related compounds, the elevated plus maze can be used as a behavioral assay to study the brain sites (e.g., limbic regions, hippocampus, amygdala, dorsal raphe nucleus, etc.)^{33,34} and mechanisms (e.g., GABA, glutamate, serotonin, hypothalamic-pituitary-adrenal axis neuromodulators, etc.)³⁵ underlying anxiety behavior. Indeed, the elevated plus maze has been used as a model of state, unconditioned anxiety for over two decades.

Behavioral responses in the elevated plus maze are easily assessed and quantified by an observer. Briefly, rodents are placed in the intersection of the four arms of the elevated plus maze and their behavior is typically recorded for 5 min. This was based upon the early studies by Montgomery²⁹ that revealed that rats demonstrated the most robust avoidance responses in the first 5 min after placement in the elevated open alleys. The behaviors that are typically recorded when rodents are in the elevated plus maze are the time spent and entries made on the open and closed arms. Behavior in this task (i.e., activity in the open arms) reflects a conflict between the rodent's preference for protected areas (e.g., closed arms) and their innate motivation to explore novel environments. Anti-anxiety behavior (increased open arm time and/or open arm entries) can be determined simultaneously with a measure of spontaneous motor activity (total and/or closed arm entries), albeit the arm entries made in the maze may not be an optimal measure of motor activity. Other ethological measures that can be observed in rodents in the maze are the number of rears, head dips, fecal boli, freezing or stretched-attend postures.

In the elevated plus-maze, % entries into open arm was greatest in MG, followed by MNG, then by MM, and least in MN. The % open arm entries and % time spent in open arms are both measures of fear and anxiety^{30,36}. This showed that MN were the most fearful and demonstrated greatest level of anxiety. They have least head-dips and greatest grooming which showed that they were least active. Freezing in both close and open arm were greatest in these mice which showed an evidence of being fearful, and rearing both in close and open was least in them that indicated least locomotor activity.

Considering all the behavioural activities, it could be deduced that MN were most fearful, dormant, anxious, less active, with low exploratory activity but were protected from all these by feeding with aqueous extract of *Garcinia kola*.

REFERENCES

- 1.- Adjanohun E et al. Traditional Medicine and Pharmacopoeia: contribution to ethnobotanical and floristic studies in Western Nigeria OAU/STRC. 1991
2. Atilade Akanmu Adebisi. A case study of *Garcinia kola* nut production - to - consumption system in J4 Area of Omo

forest reserve, south west Nigeria Pg. 2000:1-18.

3.- Isawumi AM. The Common edible fruits of Nigeria, Part II. *The Nigerian field* 1993;58:1-2.

4.- Madubunyi II. Antimicrobial activities of the constituents of *Garcinia kola* seeds. *Intern J Pharmacog* 1995; 33:233-237.

5.- Okunji CO, Iwu MM. Molluscidal activity of *Garcinia kola* biflavanones. *Fitoterapia*. 1991; 62:74-76.

6.- Braide VP. Pharmacological effect of chronic ingestion of *Garcinia kola* seeds in rats. *Phytotherapy Res* 1991; 4:39-41

7.- Orié NN, Ekon EU. The bronchodilator effect of *Garcinia kola* *East Afr Med J*. 1993; 70(3): 143-145.

8.- Adebisi AA. Marketing and Post-harvest constraints of the African star apple (*Agbalumo*). In Ladipo DO, and Denton AO, (eds) "Processing on the potential and conservation of *chrysophyllum albidum* in Nigeria". NIHORT/ NACGRAB/ CENRAD. 1997.

9.- Iwu MM, Igboko OA, Elekwa OK, Tempesta MS. 1990 Prevention of thioacetamide-induced hepatotoxicity by biflavanones of *Garcinia kola*. *Phytother Res*. 1990;4. 157-159.

10.- Agboola DA, Adedire MO. Response of treated dormant seeds of three tropical tree species to germination promoters. *Nigerian J Botany*. 1998;11:103-110

11.- Akintowa A, Essien A. Protective effects of *Garcinia Kola* seed extracts against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol*. 1990;29:207-211.

12.- Braide VP. Antihepatotoxic Biochemical effects of Kolaviron, a biflavonoid of *Garcinia Kola* seeds. *Phytotherapy Res* 1991; 5:35-37.

13.- Farombi EO, Akanni OO, Emerole GO. Antioxidant and scavenging activity of flavonoid extract (Kolaviron) of *Garcinia kola* seeds. *Pharm Boil* 2002;40: 107-116.

14.- Adegoke GO, Kumar MV, Sambaiah K, Lokesh BR. Inhibitory effect of *Garcinia kola* on Lipid Peroxidation in rat liver homogenate. *Indian J Exp Biol*. 1998;36: 907-910.

15. Ajibola AO Satake M. Contributions to the phytochemistry of medicinal plants growing in Nigeria as reported in the 1979-1990 literature - A preview. *Afr J Pharm Sci* 1992; 22:172-201.

16.- Braide VP. Anti-inflammatory effect of kolaviron, a biflavonoid extract of *Garcinia Kola*. *Fitoterapia* 1993; LXIV:433-436

17.- Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. *Drug Metab Rev*. 1994;26(1-2):165-83.

18.- Kadlubar FF, Hammons GJ. The role of Cytochrome P450 in the metabolism of chemical carcinogens. In: Guengerich FP (Ed). *Mammalian Cytochrome P450*. CRC Press, Boca Raton, FL. 1987; I:81-130.

19.- Terashima K, Takaya Y, Niwa M. Powerful antioxidative agents based on garcinoic acid from *Garcinia kola*. *Bioorg Med Chem*. 2002;10:1619-1625.

20.- Cotterih P, Scheinmenn F, Stenhuise I Composition of *Garcinia kola* seeds *J Chem Soc Perkin Trans*. 1978; 1:532-533.

21.- Iwu MM, Igboko O. Flavonoids of *Garcinia kola* seeds. *J Natural Prod*. 1982; 45:650-651.

22.- Nielsen R. *The little green handbook*. Picador, New York 2006: 23-24.

23.- Wine M. Malnutrition is cheating its survivors, and Africa's Future. *The New York Times*; December 28, 2006.

24.- Leader RW, Stark D. The Importance of Animals in Biomedical Research. *Perspective Biol*. 1987;30: 470-485.

25.- National Institutes of Health. OPRR Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals. US Department of Health and Human Services. Office for protection from Research Risk. Rockville, MD. 1996

26.- Robinson PH, Udén P, Wiseman J, Mateos GG. Some suggestions and guidelines for preparation of manuscripts for submission for consideration for publication, *Animal Feed Sci Technol* 2007; 134: 181-188.

27.- Nwoha PU, Ayoka A, Ibeh J, Okoro I. *J Environ Neurosci Biomed* 2007; 1: 26-32.

- 28.- Acevedo-Torres K, Berríos L, Rosario N, Dufault V, Skatchkov S, Eaton MJ, Torres-Ramos CA, Ayala-Torres S. Mitochondrial DNA damage is a hallmark of chemically induced and the R6/2 transgenic model of Huntington's disease. *DNA Repair (Amst)*. 2009 1;8:126-136.
- 29.- Montgomery KC. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *J Comp Physiol Psychol*. 1955;48:254-260.
- 30.- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods* 1985;14:149-167.
- 31.- Handley SL, Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1984;327:1-5.
- 32.- Barnett SA. *The Rat-A Study in Behavior*. Ed. Univ. Chicago Press. Chicago, 1975.
- 33.- Gonzalez LE, File SE. A five minute experience in the elevated plus-maze alters the state of the benzodiazepine receptor in the dorsal raphe nucleus. *J Neurosci*. 1997;17:1505-1511.
- 34.- Silveira MC, Sandner G, Graeff FG. Induction of Fos immunoreactivity in the brain by exposure to the elevated plus-maze. *Behav Brain Res*. 1993;56:115-118.
- 35.- Overstreet DH, Commissaris RC, De La Garza R 2nd, File SE, Knapp DJ, Seiden LS. Involvement of 5-HT1A receptors in animal tests of anxiety and depression: evidence from genetic models. *Stress*. 2003;6:101-110.
- 36.- Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92: 180-185.

CORRESPONDENCE:

Sunday A. Ajayi,
University of Ado-Ekiti,
College of Medicine, Department of Anatomy,
Ado-Ekiti, Ekiti State,
Nigeria.
E-mail: [bravodesunny @ yahoo.com](mailto:bravodesunny@yahoo.com)

Received: July 20, 2011.
Published: September 30, 2011