



Revista Electrónica de Biomedicina Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

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 2010;2:1-61

Mayo - Agosto 2010 / May - August 2010

EDITORIAL /EDITORIAL

3-7.- VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. ASPECTOS ACTUALES.

8-11.- HUMAN PAPILLOMAVIRUS: CURRENT ASPECTS.

Prof. José María Eirós Bouza

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

ORIGINALS / ORIGINALES

12-17.- NIVELES DE TIORREDOXINA PLASMÁTICA EN INDIVIDUOS SANOS ADULTOS.

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

Unidad de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad de Burgos. Burgos. España.

18-24.- MORPHOMETRIC EFFECTS OF COLA NITIDA EXTRACT ON THE STOMACH OF ADULT MALE WISTAR RATS

Ojo Gideon B, Caxton-Martins Ezekiel A, Odukoya Samson OA.

Department of Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, Bowen University, Iwo.

Department of Anatomy and Cell Biology, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria.

25-32.- SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN CUBA. 2003 – 2008.

Tatiana Legón Pérez, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta, Ivette Díaz Mato, Ashley Chao Cardeso.

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Salvador Allende. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Cuba.

33-40.- LOW DIMENSIONAL ATTRACTORS AMONG PERIPHERAL PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS: RELATIVE PROPORTION AND CHANGES WITH AGE.

Javier Jas, Jose Luis Hernandez Caceres, Ismelis Iglesias

Instituto Superior de Cultura Física "Manuel Fajardo", CECAM, Centro Nacional de Bioinformática. La Habana. Cuba.

41-48.- EFFECTS OF ADMINISTRATION OF ETHANOLIC ROOT EXTRACT OF *JATROPHA GOSSYPIFOLIA* AND PREDNISOLONE ON THE KIDNEYS OF WISTAR RATS

Medubi LJ, Ukwenya VO, Aderinto OT, Makanjuola VO, Ojo OA, Bamidele O, Ajao MS.

Departments of Anatomy of Faculties of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences of University of Ilorin, Kwara State; Bowen University, Iwo, Osun State, and Bingham University, Nassarawa. Departments of Physiology, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, University of Lagos, Lagos and Bowen University, Iwo. Nigeria.

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

49-57.- PERICARDITIS TUBERCULOSA A FORMA DE DERRAME PERICÁRDICO. REPORTE DE CASO.

Caridad Nurquez Gómez, Marcos D. Iraola-Ferrer, Frank C. Alvarez-Li, Juan Francisco Sasco Martínez, Palisa Mykhaylo

Servicio de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos y Radiología. Hospital Regional de Malange. Malange. Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Meditex. Luanda. Angola.

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

58-59.- PRELIMINARY REPORT ON FEMININE MEDICAL MATRICULATION IN ARGENTINA

Larisa Ivón Carrera Mag, Alicia Itatí Palermo PhD, Alberto Enrique D'Ottavio PhD

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario Y Escuela de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe. Universidad Nacional de Luján, Buenos Aires. Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Argentina

60-61.- BASIC LIFE SUPPORT COURSE FOR SHOP ASSISTANTS IN A SAGUA LA GRANDE CITY COMMERCIAL CENTER

Héctor Díaz Águila, Mercedes Véliz Sánchez, Diana de la Cruz Pérez, Milton Britton Barillas and Yendry Mederos Benitez

Intensive Care Department. Sagua la Grande University Hospital. Villa Clara. Cuba

62-64.- RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) Y CÁNCER DE MAMA.

Enrique García-Toro, Belinda Reyes Prieto, Maximiliano Rodrigo Gómez de la Bárcena, Pedro de Llano Varela
Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España



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 2010;2:3-7

Editorial:

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. ASPECTOS ACTUALES.

Prof. José María Eirós Bouza MD, PhD.

**Area de Microbiología. Facultad de Medicina.
Universidad de Valladolid. España**

[eiros @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

English version

Desde la Revista Electrónica de Biomedicina se nos invita a establecer algunas consideraciones sobre patógenos emergentes potencialmente implicados en la generación de enfermedades con repercusión sociosanitaria. Sin duda el virus del papiloma humano (VPH) se asimila a este perfil por su mantenida actualidad. Se trata de un virus con ADN bicatenario de 45-55 nm, desnudo, con una cápside icosaédrica^{1,2}. Su genoma posee, entre otros, los genes E1 a E7 que se transcriben al inicio del ciclo vital del virus y codifican proteínas necesarias para la replicación, la infección persistente y la carcinogénesis. Se han detectado más de 120 genotipos de VPH, se han secuenciado completamente más de 80 genotipos y se han identificado un número mayor de posibles nuevos tipos mediante la amplificación de sus regiones subgenómicas³. Los papilomavirus están perfectamente adaptados a la célula epitelial en vías de diferenciación de la piel o las mucosas y activan la maquinaria celular en beneficio propio⁴.

Los VPH con tropismo anogenital pueden dividirse en tres grupos: el primero está asociado con un alto riesgo de desarrollar cáncer cervical, son los VPH denominados de alto riesgo (VPH AR), y comprende los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82; el segundo grupo está asociado con un bajo riesgo de desarrollo carcinogénico, son los VPH de bajo riesgo (VPH BR), y comprende los genotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y

CP6108; finalmente tres genotipos, el 26, el 53 y el 66, son considerados de probable alto riesgo, hasta el momento presente. Estos grupos además difieren entre sí en la composición molecular de algunas oncoproteínas víricas³. No está definitivamente establecido el sistema de tipificación en el sentido que es posible la categorización de los grupos y la asignación de nuevos tipos.

Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados genotipos de VPH oncogénicos o de alto riesgo en prácticamente el total de los cánceres cervicales, cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad⁵. Distintas contribuciones han demostrado que algunos tipos de papilomavirus son la causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervical⁵⁻⁷. A pesar de ello, en España no es una analítica que esté implementada de forma generalizada en todos los servicios de microbiología y hay escasa tradición en el cribado diagnóstico rutinario de VPH en los hospitales.

En el mundo se estima una prevalencia de infección por VPH en mujeres que varía del 2% al 44%⁷ existiendo grandes diferencias geográficas y sociales. Hasta un 70% de las mujeres sexualmente activas sufren una infección por VPH a lo largo de su vida⁸. La prevalencia de infecciones subclínicas en edades de mayor actividad sexual puede afectar hasta un 40% de la población femenina con tasas de infección de un 10-15% anual. La prevalencia es mayor en mujeres jóvenes y tiende a disminuir con la edad. Se ha observado un segundo pico en mujeres alrededor de la menopausia, que podría deberse a la reactivación de infecciones latentes o infecciones nuevas en este periodo⁹. Las infecciones por VPH suelen ser transitorias, resolviéndose de manera espontánea en la mayor parte de los casos. Solamente en un 10-20% de las mujeres la infección se cronifica, siendo estas las que tendrán un alto riesgo de evolucionar hacia cáncer cervical¹⁰. El carcinoma por VPH es un evento raro de una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en las mujeres.

El diagnóstico molecular de VPH se ha postulado como una de las nuevas herramientas para la erradicación, así como para la monitorización y vigilancia epidemiológica, del cáncer de cervix^{11,12}. En los últimos años se han producido cambios muy importantes en la profilaxis del cáncer cervical con el desarrollo de las nuevas vacunas de VPH frente a algunos serotipos. Su implementación en los programas de vacunación en algunos países influirá a largo plazo en la presentación de esta patología. Estos hechos harán más necesario el diagnóstico de la infección VPH como herramienta de control. Se ha demostrado que el diagnóstico de VPH permite anticipar riesgo de desarrollar lesiones carcinomatosas y pre-carcinomatosas en mujeres infectadas¹³. En los futuros cribados poblacionales de cáncer de cervix y a medida que las cohortes de mujeres vayan siendo vacunadas el diagnóstico de VPH junto con la citología podrían permitir espaciar las exploraciones ginecológicas y ayudar al control de la efectividad vacunal. En el abordaje diagnóstico de la infección VPH en primer lugar se encuentra el cribado diagnóstico, que consiste en la detección molecular del genoma viral y

distingue a las personas como infectadas o no infectadas. En segundo lugar se realiza la identificación de los serotipos a partir de muestras patrón para genoma de VPH y se identifican el papiloma o papilomas implicados en la infección. Existen distintas técnicas y metodologías para la identificación, y alguna menos para el cribado. Ninguna de ellas ofrece una sensibilidad del cien por cien y distintos estudios¹⁴⁻²⁰, han demostrado que cuando se aplican a una misma población algunos de los VPH identificados discrepan entre sí.

En nuestro criterio existen dos prioridades esenciales en el ámbito de la infección por VPH. De una parte describir con nitidez el perfil de las pruebas diagnósticas empleadas en el ámbito asistencial que deben servir a la demanda generada por los clínicos que atienden patología relacionada con la infección por VPH. De otra establecer mediante cribados de muestras poblacionales la prevalencia de la infección y su protagonismo en la detección precoz de patología cervical. Ambas deben ser evaluadas bajo el prisma de la efectividad con una adecuada ponderación del valor que suponen para los sistemas sanitarios en los albores del siglo XXI.

REFERENCIAS

- 1.- Kurman R, editor. Blaustein's Pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag, 1994.
- 2.- Beutner KR, Tying S. Human papillomavirus and human disease. Am J Med 1997;102:9-15.
- 3.- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human Papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-527.
- 4.- Knipe DM, Howley PM. Papillomaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, editors. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 2231-64.
- 5.- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst 2006;98:303-15.
- 6.- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55:244-65.
- 7.- Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;(31):3-13.

8.- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278-85.

9.- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005;366:991-8.

10.- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.

11.- Cuzick J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. JAMA. 2000;283:108-9.

12.- Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. Virus del Papiloma Humano: riesgo oncogénico y nuevas oportunidades para la prevención. An Sist Sanit Navar 2001;24:7-14.

13.- Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. JAMA 2000;283:87-93.

14.- Safaeian M, Herrero R, Hildesheim A, Quint W, Freer E, Van Doorn LJ, et al. Comparison of the SPF10-LiPA system to the Hybrid Capture 2 Assay for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes among 5,683 young women in Guanacaste, Costa Rica. J Clin Microbiol 2007;45:1447-54.

15.- González C, Canals J, Ortiz M, Muñoz L, Torres M, García-Saiz A, et al. Prevalence and determinants of high-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cytological abnormalities in imprisoned women. Epidemiol Infect 2008;136:215-21.

16.- Ortiz M, Torres M, Muñoz L, Fernández-García E, Canals J, Cabornero AI, et al. Oncogenic human papillomavirus (HPV) type distribution and HPV type 16 E6 variants in two Spanish population groups with different levels of HPV infection risk. J Clin Microbiol 2006;44:1428-34.

17.- Solis MT, Aguayo F, Vargas M, Olcay F, Puschel K, Corvalán A, et al. [Risk factors associated with abnormal cervical cytology among Chilean women: A case control study.]. Rev Med Chil. 2010;138:174-80.

18.- Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, Shaber R, Poitras N, Lorey T et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. Obstet Gynecol. 2010;116:76-84

19.- Filipi K, Tedeschini A, Paolini F, Celicu S, Morici S, Kota M, et al. Genital human papillomavirus infection and genotype prevalence among Albanian women: a cross-sectional study. J Med Virol. 2010 ;82:1192-6.

20.- Hamlin-Douglas LK, Coutlée F, Roger M, Hanley J, Franco EL, Brassard P. Determinants of human papillomavirus infection among inuit women of northern Quebec, Canada. Sex Transm Dis. 2010 ;37:377-81.

CORRESPONDENCIA:

JM Eiros Bouza.

Area de Microbiología. Facultad de Medicina de Valladolid.

Avda. Ramón y Cajal, 7.

47005, Valladolid.

[eiros @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.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 2010;2:8-11

Editorial:

HUMAN PAPILLOMAVIRUS: CURRENT ASPECTS.

Prof. José María Eirós Bouza MD, PhD.

**Microbiology Department. Faculty of Medicine
University of Valladolid. Spain**

[eiros @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

Version española

Human papillomavirus (HPV) are a necessary cause for development of cervical cancer^{1,2}. To the present moment, more than 120 HPV genotypes have been described, at least 80 genotypes have been completely sequenced, and a greater number of possible new types have been identified based on amplification of subgenomic regions³. Papillomavirus are perfectly adapted to the mucosal and skin cells undergoing differentiation, using the cellular maturation cycle for replication purposes⁴.

Anogenital HPV can be divided in two groups depending on the risk of inducing cervical cancer: high-risk (hrHPV) and low-risk virus group (lrHPV) which involves genotypes that have been widely referred. Furthermore, these groups differ in the molecular composition of some viral oncoproteins. Epidemiological and clinical studies based on high sensitivity molecular diagnostic methods detect oncogenic HPV genotypes in the vast majority of the cases of cervical cancer⁵. There is thus a strong evidence on HPV infection as a necessary cause to develop cervical cancer⁵⁻⁷. In spite of this evidence, diagnostic of HPV is not an extended practice neither in Spain not in other Western European countries.

The prevalence of HPV infection in women ranges from 2% to 44%, with large variations depending on geographical and social or epidemiological

differences⁷. Up to 70% of sexually active women will suffer a HPV infection throughout their life⁸. Sub-clinic infection in young age groups could involve up to 40% of female population depending on their sexual behaviour.

The highest prevalence is found in young women and tends to decrease with age. A second peak is observed in perimenopausal women, which could be due to reactivation of previous silent infections or new infections during this period⁹. HPV infections used to be transitory, showing a spontaneous resolution in most cases. Cronification is observed only in 10-20% of the cases, being these cases those with the highest risk for evolution to cervical cancer¹⁰. Molecular diagnosis of HPV has emerged as a new tool for the eradication and epidemiological surveillance of cervical cancer^{11,12}.

Introduction of the new vaccines against some serotypes of HPV represents a revolution in the prevention of cervical cancer. It is expected that the implementation of the HPV vaccine in the vaccination programs of developed countries will translate into a decrease in the incidence of cervical cancer. In this scenario HPV diagnosis will become more and more important.

Detection of HPV allows evaluating in advance the risk to develop cancerous and precancerous lesions in the infected women¹³. First step of molecular diagnostic screening of HPV infection is the detection of viral genome, in order to differentiate between infected and non-infected individuals. Different studies tend to demonstrate that HPV diagnosis along with cytology could differ gynaecologic revisions and could help to evaluate vaccine efficiency¹⁴⁻²⁰.

In our criterion two essential priorities exist in the area of the infection for VPH. Of a part to describe with brightness the profile of the diagnostic tests used in the welfare area that must serve to the demand generated by the clinical ones who attend to pathology related to the infection for VPH. Of other one establishing by means of sifted of population samples the prevalence of the infection and his protagonism in the precocious detection of cervical pathology. They must be evaluated both under the prism of the efficiency with a suitable weighting of the value that they suppose for the sanitary systems in the whiteness of the 21st century.

REFERENCES

- 1.- Kurman R, editor. Blaustein's Pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag, 1994.
- 2.- Beutner KR, Tying S. Human papillomavirus and human disease. Am J Med 1997;102:9-15.
- 3.- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X,

Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human Papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-527.

4.- Knipe DM, Howley PM. Papillomaviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, editors. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 2231-64.

5.- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst 2006;98:303-15.

6.- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55:244-65.

7.- Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;(31):3-13.

8.- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278-85.

9.- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005;366:991-8.

10.- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.

11.- Cuzick J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. JAMA. 2000;283:108-9.

12.- Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. Virus del Papiloma Humano: riesgo oncogénico y nuevas oportunidades para la prevención. An Sist Sanit Navar 2001;24:7-14.

13.- Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. JAMA 2000;283:87-93.

14.- Safaeian M, Herrero R, Hildesheim A, Quint W, Freer E, Van Doorn LJ, et al. Comparison of the SPF10-LiPA system to the Hybrid Capture 2 Assay for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes among 5,683 young women in Guanacaste, Costa Rica. *J Clin Microbiol* 2007;45:1447-54.

15.- González C, Canals J, Ortiz M, Muñoz L, Torres M, García-Saiz A, et al. Prevalence and determinants of high-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cytological abnormalities in imprisoned women. *Epidemiol Infect* 2008;136:215-21.

16.- Ortiz M, Torres M, Muñoz L, Fernández-García E, Canals J, Cabornero AI, et al. Oncogenic human papillomavirus (HPV) type distribution and HPV type 16 E6 variants in two Spanish population groups with different levels of HPV infection risk. *J Clin Microbiol* 2006;44:1428-34.

17.- Solis MT, Aguayo F, Vargas M, Olcay F, Puschel K, Corvalán A, et al. [Risk factors associated with abnormal cervical cytology among Chilean women: A case control study.]. *Rev Med Chil.* 2010;138:174-80.

18.- Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J, Shaber R, Poitras N, Lorey T et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol.* 2010;116:76-84

19.- Filipi K, Tedeschini A, Paolini F, Celicu S, Morici S, Kota M, et al. Genital human papillomavirus infection and genotype prevalence among Albanian women: a cross-sectional study. *J Med Virol.* 2010 ;82:1192-6.

20.- Hamlin-Douglas LK, Coutlée F, Roger M, Hanley J, Franco EL, Brassard P. Determinants of human papillomavirus infection among inuit women of northern Quebec, Canada. *Sex Transm Dis.* 2010 ;37:377-81.

CORRESPONDENCE:

JM Eiros Bouza.

Area de Microbiología. Facultad de Medicina de Valladolid.

Avda. Ramón y Cajal, 7.

47005, Valladolid.

[eiros @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.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:](#)



NIVELES DE TIORREDOXINA PLASMÁTICA EN INDIVIDUOS SANOS ADULTOS.

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

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

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

Burgos. España

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:12-17.

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

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

RESUMEN:

OBJETIVO: Conocer los niveles plasmáticos normales de tiorredoxina en individuos sanos, en población adulta.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionó una muestra de individuos sanos adultos, cuyo estado de salud se presumió por ser donantes de sangre habituales, que acudieron voluntariamente a la hemodonación rutinaria. Un total de 49 donantes aceptaron la participación de modo voluntario y firmaron el consentimiento informado.

La determinación de la tiorredoxina (Trx) se realizó en los laboratorios de la Unidad de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Burgos, mediante la técnica de ELISA.

Se revisó la literatura mediante búsquedas en Medline (PubMed) de publicaciones científicas posteriores al año 2000, en los que los respectivos trabajos hubieran incluido una muestra de individuos sanos adultos.

RESULTADOS: Los valores de tiorredoxina plasmática obtenidos en nuestra serie, mostraron una gran variabilidad entre individuos: la media fue de 31,37 ng/ml, la desviación de $\pm 10,87$ con un rango de 12,25 a 50,77 ng/ml. El porcentaje de variación (CV) fue de 34,6% y el rango intercuartil de 22,77 a 38,88 ng/ml.

Se analizan y comparan estos resultados con los que han sido previamente publicados en un total de siete series, correspondientes a sujetos sanos utilizados como controles de diversos estudios caso-control. La mayoría corresponde a series muy cortas, que mostraron una variación entre medias muy amplia.

PALABRAS CLAVE: Tiorredoxina. Donantes sangre. Estrés Oxidativo.

SUMMARY: PLASMATIC THIOREDOXIN LEVELS IN HEALTHY INDIVIDUALS.

OBJECTIVE: Evaluation of normal plasma levels of thioredoxin in a healthy adult population.

MATERIAL AND METHODS: The blood were collected from 49 healthy adult persons, whose health was assumed because the persons are regular blood donors. The participation was voluntary and the informed written consent was obtained for all persons.

The assay of thioredoxin (Trx) was carried out in the Research Unit of Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Furthermore, we searched Medline for scientific studies after 2000 year, in which have included a control group of healthy adults.

RESULTS: The results showed a large variability between individuals, in the thioredoxin levels in healthy blood donors. The average obtained was of 31.37 ± 10.87 ng/ml (12.25 - 50.77 ng/ml) and with a percentage of variation (CV) of 34.6% and interquartile range of 22.77 to 38.88 ng/ml.

A total of seven series of thioredoxin values for healthy subjects were obtained of scientific studies and were used as controls for case-control studies. Most were series very short, which showed a wide variation in their average.

KEY WORDS: Thioredoxin. Blood donors. Oxidative Stress.

INTRODUCCIÓN

La tiorredoxina es una proteína tiólica que además de sus propiedades antioxidantes también promueve el crecimiento celular, inhibe la apoptosis y modula un número importante de procesos inflamatorios^{1, 2}. Es excretada al exterior celular³ donde interactúa con otros factores que estimulan el crecimiento celular e intervienen en funciones de regulación de la inmunidad⁴. Cada vez son más los trabajos de investigación que muestran un papel de la Trx en distintas patologías. Esto hace necesario establecer unos valores de referencia que puedan ser utilizados como control en diferentes patologías.

En base a esto, el objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de Trx en plasma de una población de donantes de Burgos y compararlo con datos publicados por otros autores.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó con sangre de 49 donantes habituales, reclutados consecutivamente en horario vespertino, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio y que firmaron el consentimiento después de ser informados sobre el objetivo del estudio a realizar.

A los donantes se les extrajo una sola y única muestra de sangre para la realización del estudio en el centro de Hemodonación del Complejo Asistencial Universitario de Burgos, ubicado en el Hospital Divino Valles de Burgos. Se recogió la muestra de sangre en tubos heparinizados y se centrifugó a 8000 rpm durante 6 minutos para la obtención de plasma, se recogió y se mantuvieron guardados a -80°C hasta su análisis.

Para la determinación de la concentración de tiorredoxina se empleó un kit de ELISA, basado en el procedimiento desarrollado por Kogaki⁵ y Nakamura⁶, el cual emplea dos diferentes anticuerpos monoclonales contra dos diferentes epítomos de la tiorredoxina humana. Por otra parte, estos anticuerpos no son capaces de reconocer la tiorredoxina mitocondrial ni la tiorredoxina de origen no humana, lo que por tanto les confiere una muy alta especificidad.

El Kit de ELISA fue adquirido en Ebisu Build, Shimotsutsumi-cho, Kawabata Marutamachi, Sakyo-ku, Kyoto 606-8396, Japan. Para las determinaciones, se utilizaron 220 µL de muestra de plasma diluidos 1:10, y la lectura se realizó a 450 nm, obteniendo la concentración de tiorredoxina en ng/ml presente en plasma por interpolación con el resultado a una curva patrón obtenido a partir de los estándares de reacción.

RESULTADOS

Nuestro estudio fue realizado en donantes de sangre como muestra de población sana y asintomática con el objetivo de establecer un control frente a diferentes patologías. En la Tabla 1 se resumen las características poblacionales, con una media de 55 años de edad.

En los parámetros analizados no se observó ninguna patología en nuestro grupo de donantes, con la excepción de los valores de lipidemia que estaban elevados en el 32% de los sujetos. Las proteínas totales así como la hemoglobina se encontró dentro de los rangos normales.

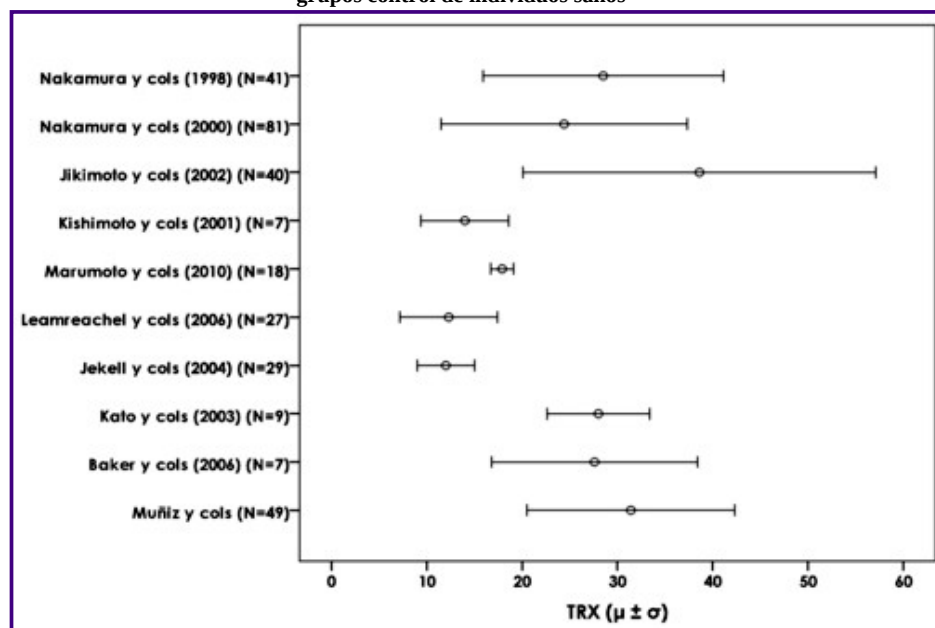
Tabla 1. Características poblacionales de nuestro grupo de personas adultas sanas

Parametros	Control
Edad (años)	54 ± 3
Sexo	39H/10M
Hipertensión	0%
EPOC	0%
Diabetes	0%
Lipidemias	32%
Hemoglobina (g/dL)	15,2 ± 1,1
Proteínas totales (g/dL)	7,4 ± 0,4

Los resultados sobre los niveles de tiorredoxina plasmática en este grupo de donantes, mostraron una gran variabilidad entre individuos: rango 12,25-50,77; media de 31,37 ng/ml, desviación del $\pm 10,87$; y porcentaje de variación (CV) 34,6% y con un rango intercuartil de 22,77-38,88 ng/ml.

En la revisión bibliográfica seleccionamos publicaciones accesibles a través de la base de datos PubMed, sobre trabajos de investigación sobre poblaciones o tratamientos con diferentes patologías, que utilizarán para comparar una muestra de control correspondiente a una población de individuos sanos adultos y presentaron los resultados como media $\pm$ desviación (tabla 2) o bien, en caso de ser una población de pequeño tamaño, como mediana con sus rangos intercuartil (tabla 3).

En la tabla 2 vemos que los tamaños poblacionales utilizados en los distintos trabajos varían desde 9 a 81 individuos sanos, cuyas medias no difieren mucho entre sí, con valores de 28 y 24,4 ng/ml respectivamente. Los niveles más altos de tiorredoxina para un grupo control. Los niveles más altos de tiorredoxina para un grupo control son los presentados por Jikimoto⁹ en 2002 con valores de $38,6 \pm 18,5$ ng/ml. Los resultados obtenidos en nuestra población, no difieren sustancialmente de los obtenidos por otros autores.

Tabla 2. Recopilación de estudios sobre niveles de Trx expresados como media $\pm$ desviación en plasma de grupos control de individuos sanos⁸⁻¹⁵

Algunos autores presentan sus resultados como mediana e igualmente se observa que los resultados varían entre unos y otros autores, tal y como se muestra en la tabla 3, donde los valores oscilan entre valores de 18 y 49,5 ng/ml.

Tabla 3. Recopilación de estudios sobre niveles de Trx expresados como mediana e IQR, en plasma de grupos control de individuos sanos¹⁶⁻²⁰.

Autores	n	Trx niveles (ng/ml)
		Mediana - IQR
Sumida y cols (2000)	15	24,9 (1,3 – 50,7)
Sumida y cols (2003)	17	23,5 (1,3 – 50,7)
Callister y cols (2006)	18	18 (13,2 - 36,8)
Leaver y cols (2010)	20	49,5 (31,4 - 71,1)
Nakashima y cols (2005)	17	24 (1 - 51)

DISCUSIÓN:

La gran variabilidad existente en la literatura, en relación a los niveles de tiorredoxina plasmática en grupos control hace necesarios estudios que permitan establecer unos valores de referencia.

Además de la variabilidad, la mayoría de los trabajos aquí citados utilizan series muy cortas, lo que en algunos casos no permite el análisis de medias, sino que se expresan en cuartiles con el objetivo de obtener una descripción lo más certera de los resultados obtenidos. En este sentido, es también llamativa la dispersión de los valores que muestran los diferentes autores.

Excluyendo la serie de Nakamura y col.⁷ nuestra serie, con 49 pacientes, es la más larga de cuantas han sido recientemente publicadas. El método empleado en nuestro estudio, en general, es el más utilizado para la determinación de Trx plasmática, lo cual nos permite una comparación con los resultados obtenidos por otros autores.

Estos resultados permiten concluir que los valores basales obtenidos en los controles de diversas series de pacientes sanos adultos, presentan una variabilidad no explicada actualmente. Los resultados que han sido obtenidos en nuestro laboratorio, a pesar de la gran dispersión obtenida en nuestro grupo de donantes, están entre los rangos obtenidos por otros autores.

REFERENCIAS

- 1.- Nakamura H, Nakamura K, Yodoi J. Redox regulation of cellular activation. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:351-369.
- 2.- Sen CK. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol.* 1998;55:1747-1758.
3. Soderberg A, Sahaf B, Rosen A. Thioredoxin reductase, a redox-active selenoprotein, is secreted by normal and neoplastic cells: presence in human plasma. *Cancer Res.* 2000; 60: 2281-2289
- 4.- Angelini G, Gardella S, Ardy M, Ciriolo MR, Filomeni G, Di Trapani G, Clarke F, Sitia R, Rubartelli A. Antigen-presenting dendritic cells provide the reducing extracellular microenvironment required for T lymphocyte activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 1491-1496.
5. Kogaki H, Fujiwara Y, Yoshiki A, Kitajima S, Tanimoto T, Mitsui A, Shimamura T, Hamuro J, Ashihara Y. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for adult T-cell leukemia-derived factor and normal value measurement. *J Clin Lab Anal.* 1996; 10: 257-26
- 6.-Nakamura H, De Rosa S, Roederer M, Anderson MT, Dubs JG, Yodoi J, Holmgren A, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Elevation of plasma thioredoxin levels in HIV-infected individuals. *Int Immunol.* 1996; 8, 603-611.
- 7.- Nakamura H, Bai J, Nishinaka Y, Ueda S, Sasada T, Ohshio G, Imamura M, Takabayashi A, Yamaoka Y, Yodoi J. Expression of thioredoxin and glutaredoxin, redox-regulating proteins, in pancreatic cancer. *Cancer Detect Prev.* 2000; 24: 53-60.
- 8.- Nakamura H, Vaage J, Valen G, Padilla CA, Björnstedt M, Holmgren A. Measurements of plasma glutaredoxin and thioredoxin in healthy volunteers and during open-heart surgery. *Free Radic Biol Med.* 1998; 24: 1176-1186.
- 9.- Jikimoto T, Nishikubo Y, Koshiba M, Kanagawa S, Morinobu S, Morinobu A, Saura R, Mizuno K, Kondo S, Toyokuni S, Nakamura H, Yodoi J, Kumagai S. Thioredoxin as a biomarker for oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Immunol.* 2002; 38: 765-772.
- 10.- Kishimoto C, Shioji K, Nakamura H, Nakayama Y, Yodoi J, Sasayama S. Serum thioredoxin (TRX) levels in patients with heart failure. *Jpn Circ J.* 2001; 65(6):491-4.

- 11.- Marumoto M, Suzuki S, Hosono A, Arakawa K, Shibata K, Fuku M, Goto C, Tokudome Y, Hoshino H, Imaeda N, Kobayashi M, Yodoi J, Tokudome S. Changes in thioredoxin concentrations: an observation in an ultra-marathon race. *Environ Health Prev Med.* 2010; 15(3) 129-134
- 12.- Lemarechal H, Allanore Y, Chenevier-Gobeaux C, Ekindjian OG, Kahan A, Borderie D. High redox thioredoxin but low thioredoxin reductase activities in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2006; 367: 156-161.
- 13.- Jekell A, Hossaina A, Alehagenb U, Dahlströmb U, Roséna A. Elevated circulating levels of thioredoxin and stress in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2004; 6: 883-890
- 14.- Kato A, Odamaki M, Nakamura H, Yodoi J, Hishida A. Elevation of blood thioredoxin in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Kidney International* 2003; 63: 2262-2268
- 15.- Baker AF, Dragovich T, Tate WR, Ramanathan RK, Roe D, Hsu CH, Kirkpatrick DL, Powis G.J The antitumor thioredoxin-1 inhibitor PX-12 (1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide) decreases thioredoxin-1 and VEGF levels in cancer patient plasma. *Lab Clin Med.* 2006 147(2):83-90.
- 16.- Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H, Sakamoto Y, Okanoué T, Kashima K, Nakamura H, Yodoi J. Serum thioredoxin levels as an indicator of oxidative stress in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2000; 33: 616-622.
- 17.- Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Furutani M, Hirohama A, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H, Okanoué T, Kashima K, Nakamura H, Yodoi J. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2003; 38: 32-38.
- 18.- Calliste ME, Burke-Gaffney A, Quinlan G-J, Nicholson AG, Florio R, Nakamura H, Yodoi H, Evans TW. Extracellular thioredoxin levels are increased in patients with acute lung injury. *Thorax* 2006;61:521-527
- 19.- Leaver SK, MacCallum NS, Pingle V, Hacking MB, Quinlan GJ, Evans TW, Burke-Gaffney A. Increased plasma thioredoxin levels in patients with sepsis: positive association with macrophage migration inhibitory factor. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 336-341.
- 20.- Nakashima T, Sumida Y, Furutani M, Hirohama A, Okita M, Mitsuyoshi H, Itoh Y, Okanoué T. Elevation of serum thioredoxin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2005; 33:135-137.

AGRADECIMIENTOS:

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

Trabajo realizado con ayuda de Caja de Burgos, y la Gerencia Regional de Salud (SACyL)

CORRESPONDENCIA:

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

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

La tiorredoxina plasmática (Trx) es un importante proteína tiólica que funciona como un agente reductor de puentes disulfuro (antioxidante) y tiene gran relevancia en los procesos redox de las proteínas.

Otras funciones de esta enzima incluyen: inhibición de la apoptosis, promoción del crecimiento celular y modulación del proceso inflamatorio. La Trx parece ser importante en múltiples patologías, como queda demostrado por su aparición creciente en publicaciones científicas.

Este trabajo presenta un estudio de los niveles de Trx, en una de las muestras mayores de individuos sanos estudiados hasta ahora, cuantificado a través del método de ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Los resultados obtenidos, aunque son muy variables entre individuos, se correlacionan con los datos previamente referidos en la bibliografía, los cuales también tienen altos coeficientes de variación. La media obtenida en este estudio fue de $31,37 \pm 10,87$ ng/ml.

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

El trabajo es muy interesante, ya que hasta la actualidad no habia nungún trabajo recopilatorio que diera una visión general respecto a los niveles tan variables de tiorredoxina de unos autores a otros.

**Recibido, 09 de abril de 2010. Recibido revisado, 19 de junio de 2010
Publicado, 24 de junio de 2010**



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:
!\[\]\(c19358fd94e0cf6da112c93f72051a9c_img.jpg\)](#)

MORPHOMETRIC EFFECTS OF COLA NITIDA EXTRACT ON THE STOMACH OF ADULT MALE WISTAR RATS

Ojo, Gideon B.*, Caxton-Martins, Ezekiel A.**, Odukoya, Samson O. A.*

* Department of Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences,
College of Health Sciences, Bowen University, Iwo.

**Department of Anatomy and Cell Biology,
Obafemi Awolowo University, Ile-Ife,
Nigeria.

[ojogbfavour @ yahoo.com](mailto:ojogbfavour@yahoo.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:18-24.

[Comment of the reviewer reviewer Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD.](#) Biochemistry and Molecular Biology. Sciences Faculty.
Universidad de Burgos. España

[Comment of the reviewer reviewer Prof. Maxim V Trushin PhD.](#) Professor at Department of Genetics of Kazan State University.
Kazan. Russia

ABSTRACT

Cola nut was investigated for possible harmful effect on the morphology of the stomach, considering its wide consumption and documented antioxidant properties.

Twenty-five Adult male Wistar rats with average weight of 167.6 g and randomly divided into five groups A, B, C, D and E each containing five animals. Care of the animal according to the Rules and Guidelines of the Animal Right Committee of the Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria was adopted. The rats in group A (control) were given distilled water while animals in experimental groups B, C, D and E were each given 600 mg/kg body weight of crude extract of Cola nitida by oral intubation for consecutive three, five, seven and nine days respectively and sacrificed. The stomach was excised, quickly fixed in 10% formal saline and processed histologically, using routine haematoxylin and eosin (H and E) stain. The stained sections were subjected to morphometrics analysis at a magnification of sign 40 using the eye piece micrometer procedure.

The result revealed a significant reduction in the epithelia thickness of the experimental animals, (Groups A=218.40 $\mu\text{m} \pm 144.61$ vs. B=117.00 $\mu\text{m} \pm 34.88$, C=124.80 $\mu\text{m} \pm 87.01$, D=96.60 $\mu\text{m} \pm 60.04$ and E=108.57 $\mu\text{m} \pm 122.16$) (t=3.04, 2.48, 3.57 and 2.58 respectively, $p < 0.05$).

The thickness of the lamina propria and submucosa was not significant in all cases of the experimental when compared with the control animals (Groups A=109.20 $\mu\text{m} \pm 58.52$ vs. B=111.80 $\mu\text{m} \pm 61.18$, C=111.80 $\mu\text{m} \pm 69.45$, D=137.80 $\mu\text{m} \pm 34.88$ and E=155.10 $\mu\text{m} \pm 90.54$) (t=0.14, 0.13, 1.88, 1.90 respectively, $p > 0.05$) and (A=148.20 $\mu\text{m} \pm 50.56$ vs. B=109.20 $\mu\text{m} \pm 22.27$, C=117.00 $\mu\text{m} \pm 11.07$, D=124.80 $\mu\text{m} \pm 71.67$, E=162.86 $\mu\text{m} \pm 112.35$) (t=1.58, 1.35, 0.60, and 0.46 respectively, $p < 0.05$).

The thickness of the muscularis mucosa and muscularis externa were significantly increased by the extract, (Groups A=140.40 $\mu\text{m} \pm 95.84$ vs. B=358.80 $\mu\text{m} \pm 323.07$, C=260.00 $\mu\text{m} \pm 32.89$, D=306.80 $\mu\text{m} \pm 148.90$, E=374.83 $\mu\text{m} \pm 175.44$) (t=7.16, 6.36, 3.83, and 2.89 respectively, $p < 0.05$) and (140.4 $\mu\text{m} \pm 47.94$ vs. B=358.80 $\mu\text{m} \pm 161.53$, C=260.00 $\mu\text{m} \pm 16.44$, D=306.80 $\mu\text{m} \pm 74.44$, E=374.83 $\mu\text{m} \pm 87.72$) (t=2.90, 5.22, 4.20, and 5.22 respectively, $p < 0.05$).

It is therefore evident that the consumption of cola nut leads to a reduction in the epithelia thickness and a significant increase in the thicknesses of muscularis mucosa and the muscularis externa and however this is as a result of increase in the secretomotor

activity of the stomach when cola nut is ingested.

KEYWORDS: Cola nut. Glands. Cola extract. Secretions. Morphometric

RESUMEN: EFECTOS MORFOMÉTRICOS DEL EXTRACTO DE COLA NITIDA SOBRE EL ESTÓMAGO DE RATAS WISTAR, MACHO ADULTAS

La nuez de cola fue investigada por posible efecto nocivo sobre la morfología del estómago, teniendo en cuenta su amplio consumo y sus documentadas propiedades antioxidantes.

Veinticinco ratas Wistar machos adultos con peso promedio de 167,6 gramos se dividieron aleatoriamente en cinco grupos: A, B, C, D y E cada uno con cinco animales. El cuidado de los animales fue de acuerdo con las Normas y Directrices de la Comisión Animal Derecho de la Universidad Obafemi Awolowo, Ile-Ife, Nigeria. Las ratas del grupo A (control) recibieron agua destilada mientras que los animales en los grupos experimentales B, C, D y E recibieron cada una 600 mg / kg de peso corporal del extracto crudo de Cola nitida mediante intubación oral por períodos consecutivos de tres, cinco, siete y nueve días, respectivamente, al cabo de los cuales fueron sacrificadas. El estómago fue extirpado quirúrgicamente y fijado inmediatamente en solución de formol salino al 10% y procesado histológicamente, y tenido con hematoxilina y eosina (H y E). Los cortes teñidos fueron sometidos a análisis de morfometría, con un aumento de 40 utilizando un micrómetro ocular.

El resultado reveló una reducción significativa en el espesor del epitelio de los animales de experimentación, (Grupos A = $218.40 \mu\text{m} \pm 144.61$ vs. B= $117.00 \mu\text{m} \pm 34.88$, C= $124.80 \mu\text{m} \pm 87.01$, D= $96.60 \mu\text{m} \pm 60.04$ and E= $108.57 \mu\text{m} \pm 122.16$) (t=3.04, 2.48, 3.57 and 2.58 respectivamente, $p < 0.05$).

El espesor de la lámina propia y submucosa no fue significativa en todos los casos de cuando se comparan con los animales control (Grupos A= $109.20 \mu\text{m} \pm 58.52$ vs. B= $111.80 \mu\text{m} \pm 61.18$, C= $111.80 \mu\text{m} \pm 69.45$, D= $137.80 \mu\text{m} \pm 34.88$ and E= $155.10 \mu\text{m} \pm 90.54$) (t=0.14, 0.13, 1.88, 1.90 respectively, $p > 0.05$) y (A= $148.20 \mu\text{m} \pm 50.56$ vs. B= $109.20 \mu\text{m} \pm 22.27$, C= $117.00 \mu\text{m} \pm 11.07$, D= $124.80 \mu\text{m} \pm 71.67$, E= $162.86 \mu\text{m} \pm 112.35$) (t=1.58, 1.35, 0.60, and 0.46 respectivamente, $p < 0.05$).

El espesor de la muscularis mucosa y muscular externa se incrementaron de manera significativa por el extracto, (Grupos A= $140.40 \mu\text{m} \pm 95.84$ vs. B= $358.80 \mu\text{m} \pm 323.07$, C= $260.00 \mu\text{m} \pm 32.89$, D= $306.80 \mu\text{m} \pm 148.90$, E= $374.83 \mu\text{m} \pm 175.44$) (t=7.16, 6.36, 3.83, and 2.89 respectively, $p < 0.05$) y ($140.4 \mu\text{m} \pm 47.94$ vs. B= $358.80 \mu\text{m} \pm 161.53$, C= $260.00 \mu\text{m} \pm 16.44$, D= $306.80 \mu\text{m} \pm 74.44$, E= $374.83 \mu\text{m} \pm 87.72$) (t=2.90, 5.22, 4.20, and 5.22 respectivamente, $p < 0.05$).

Por tanto, es evidente que el consumo de nuez de cola lleva a una reducción en el espesor de los epitelios y un aumento significativo en el grosor de la mucosa y la muscular muscular externa. Esto se produce como resultado del incremento de la actividad secretomotora del estómago cuando se ingiere la nuez de cola.

PALABRAS CLAVE: Nuez de Cola. Glándulas. Extractos de Cola. Secreciones. Morfometría.

INTRODUCTION

In Nigeria it is generally acknowledged that the Yorubas grow the Cola nut; the Hausas eat it, while the Igbos celebrates it. In Igbo land it is a common saying that 'he who brings cola brings life', it is a sign and gesture of friendship, this shows that Cola nut cut across all the major tribes in Nigeria and it is therefore a plant of importance¹⁻⁴. The seeds of cola nut are considered a symbol of hospitality in Africa they are taken as a stimulant, antioxidant and masticatory, but it was reported to aggravate gastric and duodenal ulcer by increasing the level of gastric acid produced suggesting effect on the stomach morphology. This study investigated the effects of cola nut ingestion on the stomach of adult male Wistar rats as it affect the morphometrics of the different histologic layers of the stomach.

There are four layers in the stomach according to the general plan of the gastrointestinal tract⁵⁻⁷, which are as follows:

I Mucosa: The surface of the stomach is lined by simple columnar epithelium whose cells are made up of surface mucous cells. There are numerous invaginations of the surface epithelium, which extends into the lamina propria. The surface mucous cells produce a cloudy, viscous and alkaline mucous that forms a thick gel-like coat that adheres to the surface epithelium and protect it from abrasion and the acid content of the stomach⁸⁻¹². The mucosa is thrown into longitudinal folds also called gastric folds or rugae, which disappear when the stomach is fully distended.

Glands are present in the lamina propria which separates the gastric pits that are parallel to each other; the gastric pits occupy approximately 25% of the mucosa, the glands in the lamina propria empty into the bases of the gastric pots: the stomach is divided into three histological regions based on the nature of the glands:

1. Cardiac region is a narrow band near the opening of the esophagus, which contains cardiac glands. The glands are branched simple tubular glands and are composed almost entirely of mucus secreting cells with few odd enteroendocrine cells present and few secretory cell characteristic for the fundic regions may be present¹⁰.

2. Fundic region: this constitutes the majority of the stomach. The glands in this region are oriented more or less perpendicular to the surface epithelium, they are known as gastric, principal or fundic glands and extend all the way to the muscularis mucosae. About three to seven glands open into the base of each gastric pit. Each gland consists of three parts: a deep body or base; an intermediary fairly long and narrow neck and an upper isthmus. At their base the gland may divide into two or three branches which become slightly coiled. In the fundic region, almost all the entire lamina propria is occupied by glands. The lumina of the glands are usually not identifiable and they usually appear more like cords of cells. The only typical lamina propria can be seen in areas between the foveolae and around the bases of the glands. The following cell types can be seen in the glands of the fundic region:

a. Mucous neck cells: these are located between the parietal cells in the neck region of the gland, they secrete soluble mucous only under vagal stimulation. They are shorter than the surface mucous cells

b. Parietal or oxyntic cells: these occur predominantly in the neck of the gland interspersed among the mucous neck cells, they are situated deeper, between and below chief cells in lower part of the gland. They secrete hydrochloric acid (HCl) of the gastric juice and intrinsic factor. They are intensely eosinophilic due to the amount of membrane comprising an extensive intracellular canalicular system and numerous mitochondria. The HCl secretion is stimulated mainly by gastrin; they activate pepsinogen and effectively sterilize the stomach. The intrinsic factor is a glycoprotein that binds vitamin B12, they are necessary for resorption of vitamin B12 which is essential for maturation of red blood cells^{9,10,12}

c. Chief or zymogenic cells: they are the most numerous of all the cell types and are located primarily in the body of the glands and are protein secreting cells. Their basophilia stems from their abundance of rough endoplasmic reticulum. They secrete pepsinogen which is a precursor of the proteolytic enzyme pepsin to which it is being converted upon contact with gastric acid, the optimum pH of pepsin is 2, this enzyme is able, to break collagen.

d. Entero endocrine or Neuroendocrine cells: These cells are prevalent near the base but can be found anywhere in the glands. They are not readily identifiable in histological preparations but show up with various silver stains and hence were also known as argentaffin and argyrophilic cells, other names include enterochromaffin and APUD cells (Amine precursor uptake and decarboxylation cells). Enteroendocrine cells secrete their product into the lamina propria where it is taken up by blood vessels. Thus, stains that reveal their granules show them to be at the basal, rather than the lumina. The major secretory product of the enteroendocrine cells of the stomach is gastrin secreted by the G cells which stimulate the production of HCl; somatostatin secreted by D cells which inhibit G cells and thereby HCl production; other type of products are VIP (vasoactive intestinal peptide) secreted by D cells, glucagon, serotonin and substance P.

e. Undifferentiated cells or stem cells: These cells are found in the neck region and give rise to all the other cell types. They are low columnar cells and are few in number, their presence is only revealed in preparations treated with tritiated thymidine, they travel upwards to replace surface mucous cells whose life span is 3-5 days and downward to replace parietal, chief and enteroendocrine cells whose life span is about a year ^{9,10,12-13}.

3. Pyloric region is the part of the stomach proximal to the pyloric sphincter and contains pyloric glands. They are short, more coiled, have branched tubular glands with a wide lumen. Their cells secrete mucous and are similar in appearance to the surface mucous cells also present are the enteroendocrine cells mainly G cells which are more frequent than in the principal glands a few parietal cells may be present but chief cells are usually absent¹⁰.

The lamina propria is formed by a very cell-rich loose connective tissue made up of fibroblasts, lymphocytes, plasma cells, macrophages, eosinophilic leucocytes and mast cells (10).

The muscularis mucosa of the stomach consists of an inner circular and outer longitudinal layer. In some areas, a third usually circular layer is present. Strands of smooth muscle extend from the inner layer into the lamina propria; they are thought to be involved in facilitating the outflow from the gastric glands¹².

II. Submucosa: This is made up of smooth muscle which supports the mucosa consisting of dense connective tissue which contains large blood vessels, lymph vessels and nerves plexus of Meissner¹⁰.

III. Muscularis externa or muscularis propria: This consists of three fairly indistinct layers; an inner oblique middle circular and outer longitudinal layer (14). The layers are somewhat randomly oriented and some are absent or poorly developed in some areas. The muscularis mixes the chyme and expels it into the small intestine, the muscularis contains Meissner's plexus, but they are located between the circular and longitudinal fibers of the muscularis externa and concentrated in the submucosa, myenteric plexus, superior mesenteric plexus and Auerbach's plexus¹⁰.

IV. Adventitia or Serosa: The stomach is covered by a serosa which is continuous with the peritoneum of the body via the omentum, it consist of blood vessels, nerves and adipose tissues ^{10,12,15}

MATERIALS AND METHODS

Care and Management of The Animals: The animals were reared in the Animal House of the Department of Anatomy and Cell

Biology, Obafemi Awolowo University, Ile - Ife, Nigeria. They were kept in metabolic cages and fed commercially available rat chow bought from Guinea Feeds Limited Ewu, Edo State, and water was given freely. They were left to acclimatize for two weeks. The weight of the animals was taken once a week. The experiment involved twenty five presumably healthy adult male Wistar rats with average weight of 167.6 g and randomly divided into five groups A, B, C, D and E each containing five animals. Care of the animal according to the Rules and Guidelines of the Animal Right Committee of the Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria was adopted.

Preparation of Cola nitida Extract: Fresh kola nut seeds were purchased from local market in Ile - Ife, Nigeria. The seeds weighed 100 g and were cut into pieces and dried; the dried seeds were ground into powder, using the electric grinding machine in the Department of Pharmacology, Obafemi Awolowo University Ile - Ife, Nigeria and extraction done using 70% ethanol in a Soxhlet extraction, the powder which weighed 2.35 g was poured into the solvent for three days. The extract was filtered using glass funnel and cotton wool plug, the residue were discarded and the filtrate kept and taken to the Science Central Laboratory, Obafemi Awolowo University, Ile - Ife, Nigeria where it was concentrated using rotary evaporator and freeze-dried into a solid mass. 0.60 g of the extract was weighed out and dissolved in 1 ml of distilled water to give 600 mg/ml/kg ¹⁶⁻¹⁷ of ethanolic extract (Cola nitida extract).

Administration Of Extract And Animal Sacrifice: Animals in group A (control) were given distilled water, animals in Groups B, C, D and E which serve as experimental groups given 600 mg/kg body weight of aqueous extract of Cola nitida via oral route¹⁸ using oropharyngeal tube. The extract was administered for three, five, seven and nine days respectively. All the animals were sacrificed by cervical dislocation. Ventral abdominal incision was carried out on the animals and the organ of choice; the stomach was excised, stomach tissues for histological analysis were fixed in 10% formal saline, the area of interest in the stomach is the corpus (body) where most of the digestive action of the stomach takes place.

Morphometric Analysis: Morphometric analysis was carried out on the epithelial thickness, mucosa thickness, lamina propria thickness, muscularis mucosa thickness, submucosa thickness and muscularis externa thickness.

The microscope was calibrated by the Eyepiece Micrometer procedure¹⁹⁻²¹

RESULTS

It was noted from table 1 that the effect of cola extract administration on epithelia thickness was significant when the control was compared with the test groups ($p < 0.05$). It was noted from table that the effect of cola extract administration on mucosa thickness when the control was compared with the test groups was only significant at day nine ($p < 0.05$).

	GROUP A	GROUP B	GROUP C	GROUP D	GROUP E
Epithelia thickness	218.40 ± 144.65*§▼●○○○○○	117.00 ± 34.88*○○○○○	124.80 ± 87.01▼○○○○○	96.6 ± 60.04●○○○○○	108.37 ± 122.16§○○○○○
Mucosa thickness	219.20 ± 131.55-§○○○○○	306.80 ± 34.88○○○○○	358.80 ± 77.12○○○○○	319.80 ± 181.50○○○○○	372.24 ± 65.41§○○○○○
Lamina propria thickness	109.20 ± 58.52○○○○○	111.80 ± 61.16○○○○○	111.80 ± 69.45○○○○○	137.80 ± 34.88○○○○○	155.10 ± 90.54○○○○○
Submucosa thickness	148.20 ± 101.14○○○○○	109.20 ± 44.52○○○○○	117.00 ± 22.16○○○○○	124.80 ± 120.99○○○○○	162.86 ± 100.56○○○○○
Muscularis mucosa thickness	36.40 ± 30.03*§▼○○***●●●	96.20 ± 22.27*○○***	130.00 ± 58.52▼○○	88.40 ± 116.28○○●●●	131.84 ± 105.74§○○
Muscularis externa thickness	140.40 ± 95.84***§▼▼▼●●§§○○○	358.80 ± 323.07***○○○	260.00 ± 32.89▼▼▼○○○	306.80 ± 148.90●●○○○	374.83 ± 175.44§§§○○○

(Mean ± Standard deviation), n = 5.
 Statistics – student's 't' test A = control, B = treated for 3 days, C = treated for 5 days, D = treated for 7 days and E = treated for 9 days.
 * = significant for A vs. B, ▼ = significant for A vs. C, ● = significant for A vs. D, § = significant for A vs. E and ○ = not significant; $p < 0.05$.
 ** = significant for A vs. B, ▼▼ = significant for A vs. C, ●● = significant for A vs. D, §§ = significant for A vs. E and ○○ = not significant; $p < 0.01$.
 *** = significant for A vs. B, ▼▼▼ = significant for A vs. C, ●●● = significant for A vs. D, §§§ = significant for A vs. E and ○○○ = not significant; $p < 0.001$.

It was noted from table 1 that the effect of cola extract administration on the thickness of size of the lamina propria when the control was compared with test groups was not significant ($p > 0.05$). It was noted from the table that the effect of cola extract administration on the submucosa thickness when the control animal was compared with the test groups was found to be statistically insignificant ($p > 0.05$).

It was noted from table 1 above that cola extract have a significant effect on the thickness of the muscularis mucosa for three, five and nine days of administration respectively, it was however found to be insignificant for the seventh day of administration ($p > 0.05$). It was noted from the table above that cola extract have a significant effect on the thickness of the muscularis externa for three, five, seven and nine days of administration when compared with the control group ($p < 0.05$). It was however found insignificant for the seventh day of administration ($p > 0.05$).

It was noted from the table that the effect of cola extract on the thickness of the epithelium was statistically insignificant for all groups ($p > 0.01$). It was also found to be insignificant for all groups on the thickness of the mucosa of experimental animals for three, five and seven day when the control was compared with the experimental. ($p > 0.01$). It was however significant for animal treated for nine day (at $p < 0.01$).

It was also noted from the table that the effect of cola extract administration on the thickness of the lamina propria when the control was compared with test groups was not significant ($p > 0.01$). It was noted from the table that the effect of cola extract administration on the submucosa thickness when the control animal was compared with the test groups was found to be statistically insignificant ($p > 0.01$).

Cola extract was also found to have statistically insignificant effect on the thickness of the muscularis mucosa when the control was compared with the experimental groups ($p < 0.01$).

Cola extract administration was also found to have a highly significant effect on the thickness of the muscularis externa for animals treated for three, five, seven and nine days when compared with the control ($p > 0.01$).

It was noted from table that the effect of cola extract on the epithelia thickness was found to be statistically insignificant for all groups ($p > 0.001$). It was also not significant on the mucosa thickness for all groups ($p > 0.001$).

The effect on the lamina propria thickness, submucosa thickness and muscularis externa thickness also found to be statistically insignificant for all groups ($p > 0.001$). The effect on the thickness of the muscularis mucosa was however found to be very highly significant for animals treated for 3 and 5 days ($p < 0.001$) and not significant for animal treated for seven and nine days ($p > 0.001$).

DISCUSSION

The results of the epithelia thickness of the treated animals with the control using students 't' test was found to be significantly reduced ($p < 0.05$). This gives more credence to earlier reports that the use of kola nut and other plant extract leads to necrotized, eroded and degraded epithelia lining of stomach. This was as a result of ulceration of the epithelia lining of the stomach¹⁸⁻²². The results of the lamina propria thickness, submucosa thickness of treated animals compared with control using students 't' test was found to be insignificant ($p > 0.05$) this confirms earlier report on the effect of cola nut intake on the lamina propria and submucosa^{24,27,28}.

The results of the muscularis mucosa thickness and serosa thickness of treated animals compared with control using students 't' test was found to be significantly increased ($p < 0.05$ and $p < 0.01$) this gives more credence to earlier reports that kola nut extract ingestion significantly induce gastric acid secretion by acting upon circular fibres of the stomach mucosa and so increasing secretion leads to increasing release of the gastric secretions into the gastric pits^{22,23}.

CONCLUSIONS:

The results obtained in this study following the administration of 600 mg/kg body weight of ethanolic extract of cola nitida to adult male Wistar rat causes degradation of the epithelia lining of the stomach. This is as a result of the increase in the number of acid secreting cells and an increase in the activity of the acid secreting cells leads to the wearing away of the surface epithelium which accompany this activity.

Morphometric studies revealed a reduction in thickness of the epithelia lining, increase in thickness of mucosa and muscularis which leads to increase in secretomotor activity of the stomach. It is therefore concluded that kola nut that is taken by people of all ages and cadres should be taken with moderation as it has its own side effect putting to rest the erroneous view that kola nut ingestion have no side effect.

REFERENCES

- 1.- Sundstrom L. The cola nut functions in West African Social Life. *Studia Ethnographica Upsaliensis* (Stockholm: Almqvist and Wiksell) 1966;28:135-149.
- 2.- Hauenstein A. La noix de cola: costumes' et rites de quelques ethaies de cote d'Ivoire. *Anthropos* 1971;69:457-493.
- 3.- Lovejoy PE. Kola in the History of West Africa. *Cahier d'etudes africaines*. 1980; XX (1-2): 77-78
- 4.- Trindall R. *Ethnobotanical Leaflets: The Culture of Cola: Social and Economic Aspects of a West African Domesticated*. Carbondale: Southern Illinois University Herbarium 1997.
- 5.- Hellberg H, Bjerkås I. The anatomy of the oesophagus, stomach and intestine in common wolffish (*Anarhichas lupus* L.): a basis for diagnostic work and research. *Acta Vet Scand*. 2000;41:283-297.
- 6.- Arellano JM, Storch V, Sarasquete C. Histological and histochemical observations in the stomach of the Senegal sole, *Solea senegalensis*. *Histol Histopathol*. 2001;16: 511-521.
- 7.- Suïçmez M, Ulus E. A study of the anatomy, histology and ultrastructure of the digestive tract of *Orthrias angorae* Steindachner, 1897. *Folia Biol (Krakow)*. 2005;53(1-2):95-100.
- 8.- Filipe MI. Mucins in the human gastrointestinal epithelium: a review. *Invest Cell Pathol*. 1979;2:195-216.

- 9.- Fawcett DW. A Textbook of Histology. Twelfth edition. Ed. Chapman and Hall. New York, 1994.
- 10.- Sternberg, S. Stephen (editor). Histology for Pathologists 2nd Edition: Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1977.
- 11.- Berman I. Colour Atlas of Basic Histology, Second edition. Appleton and Lange, Stanford, Connecticut, 1998.
- 12.- Young B, Health JW. Wheater's. Functional Histology: A text and Colour Atlas 4th edition. Churchill Livingstone. Harcourt Publishers, 2000.
- 13.- Matsuyama M, Suzuki H. Differentiation of immature mucous cells into parietal, argyrophil and chief cells in stomach grafts. Science. 1970;169: 385-387.
- 14.- Reitel CW, Travill AA. Structure and Carbohydrate histochemistry of the stomach in eight species of Teleos. Journal of Morphology. 1978;158: 155-167.
- 15.- Leeson CR, Lesson TS, Paparo AA. Textbook of histology. WB Saunders. Philadelphia 1985
- 16.- Ettarh RR, Okoosi, SA, Eteng MU. The influence of kolanut (Cola Nitida) on exploratory behaviour in rats. Pharm Biol. 2000;38:281-283.
- 17.- Chukwu LO, Odiete WO, Briggs LS. Basal metabolic regulatory responses and rhythmic activity of mammalian hearts to aqueous kola nut extracts. Afr. J. Biotechnol. 2006;5:484-486
- 18.- Monosson E. (Ed). Environmental Health, Ecotoxicology and Risk Assessment Absorption of Toxicants in Encyclopedia of Earth. National Library of Medicine. Washington BC 2007.
- 19.- World Health Organization. Calibrating the Microscope. In Basic Laboratory Methods in Medical Parasitological. 1991
- 20.- Baker FJ, Silverton RE, Kilshaw D, Shannon S, Couthine DL, Eggleston S, Mackenzie JC. Laboratory Technology 6th edition Butter Worths & Co. (Publishers) Ltd, 1985.
- 21.- Ofusori DA, Caxton-Martins EA, Adenowo TK, Ojo GB, Falana BA, Komolafe AO, Ayoka AO, Adeeyo AO, Oluyemi KA. Morphometric study of the stomach of African pangolin(*Manis tricuspis*). Sci. Res. Essays. 2007;2:465-467.
- 22.- Ibu JO, Iyama AC, Ijije CT, Ishmael D, Ibeshim M, Nwokediuko S. The effect of cola acuminata and cola nitida on gastric acid secretion. Scand J Gastroenterol Suppl. 1986;124:39-45.
- 23.- Ibironke GF, Olaleye SB, Balogun O, Aremu A. Effects of diets containing seeds of *Garcinia Kola* on gastric acidity in experimental ulceration in rats. Phytother Res. 1997; 11:312-313.
- 24.- Chung KT, Wong TY, Wei CI, Huang YW, Lin Y. Tannins and human health: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 1998;38:421-464.
- 25.- Sokar Z, Gadhi CA, Benharref A, Jana M. Toxic effect of *Herniaria cinerea* DC. on the stomach, intestine, lung, and kidney of rats. J Ethnopharmacol. 2003;88:149-153.
- 26.- Dehghani F, Khozani TT, Panjehshahin MR, Karbalaedoost S. Effect of *Teucrium polium* on histology and histochemistry in rat stomach. Indian J Gastroenterol. 2005;24:126-127
- 27.- Kapicloglu S, Baki AH, Tekelioglu Y, Araz K. The effect of cola consumption on oral mucosa in rats. Dis Esophagus. 2000;13:69-71.
- 28.- Magaji RA, Ali MA, Mabrouk MA, Ibrahim NDG. The role of Clove on mucosal damage in albino rats: Book of Abstracts of the 1st International Neuroscience Conference. J Environmental Neurosci Biomed 2007;1:1.

Correspondence:

Ojo, Gideon B.
Department of Anatomy,
College of Health Sciences
Bowen University, P.M. B. 284,
Iwo. Osun State,
Nigeria.
Email: ojogbfavour@yahoo.com

Comment of the reviewer Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD. Biochemistry and Molecular Biology. Sciences Faculty. Universidad de Burgos. España

This article showed new information about of the biological effect of Kola nut extrac. Kola nut extract is a group of popular Nigerian and West African stimulants, and it is used in the food industry as a flavoring ingredient and their antioxidant capacity is known. The few studies about of their biological effects show both pharmacological/toxicological properties.

In this study, the authors have evaluated in Wistar rat, as the effect of consume of kola nut induces changes the morphology of the stomach. They showed that this results are due to the increase in the secretomotor activity of the stomach when cola nut is ingested.

Comment of the reviewer Prof. Maxim V Trushin PhD. Professor at Department of Genetics of Kazan State University. Kazan. Russia.

The article by Ojo et al. is devoted to study of effect of kola nut on the morphology of the stomach. In general, the topic of article is actual one since kola nut is widely used nutrient in African populations. Article may be accepted for publication.

**Received December 22, 2009.
Published: June 12, 2010**



SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN CUBA. 2003 - 2008.

Tatiana Legón Pérez*, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta**,
Ivette Díaz Mato*, Ashley Chao Cardeso**.**

***Facultad de Ciencias Médicas Dr. Salvador Allende.**

****Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Centro para el
Desarrollo de la Farmacoepidemiología.
Cuba.**

[ashleychao77 @ yahoo.com](mailto:ashleychao77@yahoo.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:25-32.

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

[Comentario del revisor Prof. Martín de Frutos Herranz.](#) Presidente del CEIC de Burgos y Soria. Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Burgos. España.

RESUMEN:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de farmacovigilancia, para caracterizar el comportamiento de las reacciones adversas relacionadas con el paracetamol, incluidas en la base de datos de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, en el período comprendido desde enero del 2003 hasta diciembre del 2008.

Una vez identificadas las principales reacciones adversas asociadas al uso del paracetamol y los sistemas de órganos mas afectados, se determinó su distribución por sexo y grupos de edades. Se clasificaron además según severidad y causalidad, y se describieron las reacciones evitables y sus causas.

De las 612 reacciones notificadas, las erupciones cutáneas fueron las de mayor cuantía (52,2%), correspondiéndose este resultado con el sistema de órganos más afectado, que fue la piel (54,4%). El sexo femenino y el grupo de edad entre los 16 y 39 años, presentaron los mayores porcentos de efectos indeseables, con 62.9% y 30.2%, respectivamente. El comportamiento en cuanto a severidad y causalidad no se diferenció de lo reportado en otros estudios, pues predominaron las reacciones leves (56.7%) y probables (80.2 %). En cuanto a la evitabilidad, el 69.1% de las reacciones fueron catalogadas como no evitables, en tanto, los errores en la indicación del paracetamol constituyeron la principal causa de evitabilidad.

PALABRAS CLAVE: Paracetamol. Acetaminofen. Sobredosis. Hepatotoxicidad. Farmacovigilancia.

SUMMARY: SECURITY OF PARACETAMOL IN CUBA. 2003-2008

An observational, descriptive and retrospective study was realized to characterize the behavior of the adverse reactions related to paracetamol, including in the data base of the National Coordinating Unit of Pharmacovigilance, in the period included from January of the 2003 to December of the 2008.

Once identified the main's adverse reactions associated to the use of paracetamol and organs' systems more affected it was determined his distribution by sex and groups of ages. In addition, severity and causality were classified accordantly to the avoidable reactions and their causes.

Of the 612 notified reactions, the cutaneous eruptions were those of greater quantity (52.2%), corresponding this result with the system of organs more affected, then it was the skin (54.4%). Feminine sex and the group of age between the 16 and 39 years, presented/displayed the majors percents of undesirable effects, with 62.9% and 30.2%, respectively. The behavior, as far as severity and causality, was not different from what it was reported in other studies because the slight reactions predominated (56.7%) and probable (80.2%). As far as the avoidable, the 69.1% of the reactions were catalogued like no avoidable, in as much, the errors in the indication of paracetamol constituted the main evitable cause.

KEY WORDS: Acetaminophen. Overdose. Hepatotoxicity. Evitability. Pharmacovigilance

INTRODUCCIÓN

El paracetamol posee una excelente actividad analgésica y antipirética, siendo de elección en pacientes que presentan reacciones adversas a la aspirina, y en especial, en aquellos casos con úlcera péptica, hemofilia, asma bronquial y embarazo a término. En la actualidad el uso del paracetamol se ha extendido considerablemente, tanto por prescripción facultativa como por automedicación. Incluso en muchos países se puede obtener sin necesidad de receta médica. Esto constituye sin dudas una fuente de preocupación, pues se ha observado una incidencia creciente de insuficiencia hepática asociada al consumo del mismo¹.

Luego de su administración oral, el paracetamol se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y se distribuye en casi todos los fluidos del organismo. Durante su metabolismo hepático, una pequeña proporción se transforma en el metabolito N-acetilbenzoquinoneimida (mediante hidroxilación por el citocromo P-450). Cuando el fármaco se administra en dosis terapéuticas reacciona con los grupos sulfidrilos del glutatión, pero la ingestión de grandes cantidades favorece la interacción de este compuesto con los grupos sulfidrilos de las proteínas en el hígado, produciendo necrosis e insuficiencia hepática²⁻⁴.

Ahora bien, recientemente se ha estado cuestionando si las dosis terapéuticas estándares del paracetamol son completamente seguras para todos los pacientes, pudiendo ser hepatotóxico con dosis superiores a 4 gramos por día¹.

Teniendo en cuenta que nuestro país carece de estudios que caractericen de manera general las reacciones adversas relacionadas con este analgésico no opioide, grupo farmacológico que en el 2008 se ubicó en el segundo escalón dentro de los fármacos asociados a un mayor número de reportes de reacciones adversas (RA)⁵, se decide la realización de una investigación que permitiera justamente obtener información al respecto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de farmacovigilancia, para caracterizar las reacciones adversas asociadas al uso del paracetamol, que fueron notificadas a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) durante los años 2003-2008.

Utilizando la terminología establecida por la Organización Mundial de la Salud⁶, se identificaron las principales reacciones adversas asociadas al uso del paracetamol y los sistemas de órganos más afectados. Se determinó su frecuencia de aparición en términos porcentuales según sexo y edad.

De acuerdo a la gravedad, las RA 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 antidototerapia, si puso en peligro la vida, y/o si contribuyó directa o indirectamente a la muerte del paciente⁷.

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 mismo⁷.

Por último se clasificaron en evitables y no evitables. 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 Medicamentos⁸, 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. Se utilizaron como medidas de resumen los números

absolutos y porcentajes, siendo los principales resultados presentados en tablas y gráficos de distribución de frecuencias y de clasificación cruzada, para facilitar una mejor comprensión de los mismos.

RESULTADOS

Tabla 1. RA asociadas al paracetamol según sistema de órganos afectados.
Cuba 2003-2008

Sistema de Órganos	Sospecha de RAM	No.	%
Piel	Erupciones Cutáneas	203	33,2
	Dermatitis Atópica	28	4,6
	Otros	102	16,7
	Subtotal	333	54,4
Sistema Digestivo	Vómitos	56	9,2
	Dolor Epigástrico	32	5,2
	Hepatomegalia	2	0,3
	Ictericia	2	0,3
	otros	17	2,8
	Subtotal	109	17,8
Sistema Nervioso Central	Cefalea	13	2,1
	Mareos	12	2,0
	Otros	34	5,6
	Subtotal	59	9,6
General	Astenia	6	1,0
	Fiebre	4	0,7
	Otros	45	7,4
	Subtotal	55	9,0
Sistema Cardiovascular	Taquicardia	16	2,6
	Hipotensión Arterial	6	1,0
	Otros	9	1,5
	Subtotal	31	5,1%
Sistema Respiratorio	Disnea	9	1,5
	Otros	8	1,3
	Subtotal	17	2,8
Renal	Oliguria	2	0,3
	Hematuria	2	0,3
	Subtotal	4	0,7
Hemolinfopoyético	Equimosis	2	0,3
	Petequias	1	0,2
	Vasculitis	1	0,2
	Subtotal	4	0,7
Total		612	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia.

En la tabla 1 puede apreciarse que las erupciones cutáneas fueron las de mayor cuantía, situando al sistema tegumentario en el primer escaño dentro de los más afectados. El segundo puesto fue ocupado por las manifestaciones digestivas, representadas por

un grupo amplio de acontecimientos clínicos, dentro de los que resaltaron los vómitos y el dolor epigástrico.

Tabla 2. Distribución de las RA por paracetamol, según grupos de edades y sexo.
Cuba 2003- 2008.

Grupos de Edades	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
<1 Año	14	6,2	15	3,9	29	4,7
1-15 A	55	24,2	79	20,5	134	21,9
16-39 A	66	29,1	119	30,9	185	30,2
40-59 A	63	27,8	113	29,4	176	28,8
60 y más	29	12,8	59	15,3	88	14,4
Total	227	37,1	385	62,9	612	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia.

Como se muestra en la tabla 2, el sexo femenino presentó mayor número de RA. Los grupos de edades más afectados fueron los comprendidos entre los 16-39 años (30,2%) y entre los 40-59 años (28,8%), en ambos sexos.

Tabla 3. RA por paracetamol según severidad.
Cuba 2003-2008.

Severidad	No.	%
Leve	347	56,7
Moderada	252	41,2
Grave	9	1,5
Mortal	4	0,6
Total	612	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia.

Aunque predominaron las reacciones leves (tabla 3), no fue despreciable el número de reacciones moderadas que se reportaron. Hubo 4 reacciones mortales y 9 graves.

Tabla 4. RA por paracetamol según causalidad. Cuba 2003-2008.

Causalidad	No.	%
Definitiva	15	2,5
Probable	491	80,2
Posible	55	8,9
Condicional	48	7,8
No relacionada	3	0,5
Total	612	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia.

La tabla 4 por su parte, refleja el comportamiento de las sospechas según causalidad. En este sentido predominaron las reacciones probables (80.2%).

Tabla 5. RA graves y mortales al paracetamol según causalidad. Cuba 2003-2008.

Severidad	Tipo de RAM	Causalidad
Graves	Rash eritematoso	Probable
	Taquicardia	Condicional
	Edema angioneurótico	Probable
	Necrosis tóxica epidérmica	Probable
	Depresión respiratoria	Probable
	Reacción anafiláctica	Probable
	Disnea	Probable
	Dermatitis	Probable
	Taquicardia	Condicional
	Subtotal	9
Mortales	Muerte súbita	Condicional
	Insuficiencia hepática	Probable
	Necrosis tóxica epidérmica	Probable
	Relajación de esfínter	Condicional
	Subtotal	4

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia.

A propósito de la causalidad, la tabla 5 nos muestra el grado de asociación fármaco-reacción para los cuadros que fueron clasificados como graves y mortales. Desafortunadamente en su inmensa mayoría fueron reacciones probables, o sea con una estrecha relación de causalidad.

Tabla 6. Distribución de las RA según evitabilidad. Cuba 2003-2008.

RAM evitable	No.	%
Si	189	30,9
No	423	69,1
Total	612	100

Fuente: Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia.

Al valorar la posible evitabilidad de las RA notificadas observamos (tabla 6), que el 69,1% fueron reacciones adversas no evitables

DISCUSIÓN

Según mostraba la tabla 1, el sistema de órganos más afectado fue la piel (54,4%), destacándose RA tales como: rash cutáneo, urticaria, dermatitis atópica, eritema, prurito, entre otras. Descritas todas con el uso del paracetamol, son consideradas reacciones de hipersensibilidad^{3,5,8}.

continuaron por orden de frecuencia, los vómitos y el dolor epigástrico, lo cual coincide con lo reportado en otros estudios de farmacovigilancia¹⁰⁻¹². A diferencia de las manifestaciones dermatológicas, estas reacciones si se explican por su mecanismo de acción. Los analgésicos no opiodes interfieren en la síntesis de prostaglandinas que tienen efecto citoprotector de la mucosa gástrica^{3,5}.

En la tabla 2 se puede apreciar que el sexo femenino presentó mayor número de RA por paracetamol (62.9%). Este resultado también coincide con lo reportado en otras bibliografías, tanto nacionales como internacionales^{10,13-14}. El sexo femenino muestra mayor tendencia a la automedicación y acude con más frecuencia a centros de atención médica, por tanto, reciben más fármacos por este concepto. Además aunque los datos no son concluyentes, las mujeres parecen ser más susceptibles que los hombres a la aparición de RA¹⁵⁻¹⁷.

Los grupos de edades más afectados fueron los comprendidos entre los 16-39 años (30,2%) y entre los 40-59 años (28,8%), en ambos sexos. Se considera que la enfermedad articular degenerativa crónica, que aparece en personas de 40 y más años, podría ser la responsable del consumo elevado del fármaco en estos grupos etáreos¹⁸⁻¹⁹.

La elevada seguridad que posee el paracetamol quedó constatada con el análisis de la severidad (tabla 3). Tal y como se esperaba predominaron las reacciones leves²⁰⁻²². El fácil y rápido acceso de la población a los servicios de salud en nuestro país, y el creciente conocimiento sobre las reacciones adversas medicamentosas evita mayores complicaciones. Es importante resaltar el hecho de que más del 40% de las RA reportadas fueron moderadas. Lo anterior corrobora la calidad alcanzada por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia, pues, este tipo de RA requieren atención médica de urgencias u hospitalización, así como suspensión del tratamiento farmacológico. Las reacciones graves y mortales se encontraron dentro del rango descrito por la literatura²³.

A la hora de analizar la causalidad (tabla 4), observamos un comportamiento similar a otros estudios que se han publicado^{6,10,24}, pues estaba hipertrofiada la casilla de reacciones probables (80,2%). Solo el 2,5% de las reacciones fueron clasificadas como definitivas. Sucede que para poder clasificar una RA como definitiva, además de presentar una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y de no poder explicarse por una enfermedad concurrente ni por otros fármacos ó sustancias, tiene necesariamente que aparecer tras la reexposición²⁵, y esto sin lugar a dudas, implica un cuestionamiento ético por parte del médico, que debe tener como principio básico no hacer daño.

Mención especial merecen las 48 sospechas clasificadas como condicionales. Esto habla a favor de que ya no se reporta solo lo conocido, lo cual resulta ser muy válido. Máxime si se tiene en cuenta que lo que hoy es considerado condicional por no ser una reacción descrita en la literatura, o por no existir datos suficientes para clasificarla, mañana pudiera convertirse en una RAM posible, probable o definitiva, y quien sabe si hasta podría invalidar un producto.

Al analizar las RA graves (tabla 5), se encontró una fuerte asociación causal con el medicamento en 7 de las 9 que se notificaron. Se interpretaron en su gran mayoría como reacciones de hipersensibilidad. Estas tienen una base inmunológica o alérgica, se requiere de contactos sensibilizantes previos con el medicamento causante de la reacción o con otro de estructura parecida, y la intensidad del efecto indeseable no depende de la dosis administrada. Son reacciones que no se pueden predecir, pues no se conoce el mecanismo por el cual se producen y se consideraron no evitables^{2,3,9}.

En el caso de las 4 reacciones letales, llama la atención la muerte por insuficiencia hepática, de un paciente que llevaba varios días consumiendo el paracetamol para contrarrestar la fiebre en el curso de una hepatitis viral aguda, factor predisponente de primera línea, para la aparición de reacciones de este tipo^{1,3}. De hecho fue una reacción clasificada como probable y evitable, a diferencia de el resto que se consideraron no evitables.

Ahora bien, aunque no provocaron la muerte, hubo 4 reportes más de daño hepático. En estos casos se respetó la indicación y la pauta de administración⁹. No había antecedentes patológicos que pudieran predisponer a la aparición de tales efectos. Estos resultados se corresponden con lo que se está planteando actualmente, en relación a la aparición de daño hepático provocado por el paracetamol, aún a dosis terapéuticas^{1,3}.

Al valorar la posible evitabilidad de las RA notificadas, se observó (tabla 6) que el 69,1% fueron reacciones adversas no evitables. Téngase en cuenta que la mayoría de las reacciones que se presentaron se interpretan como reacciones de hipersensibilidad, no predecibles.

El mayor porcentaje de RA evitables correspondió a errores en la indicación. Otras causas fueron errores en el intervalo de administración y automedicación incorrecta. Hubo también un reporte de consumo concomitante de anticonvulsivantes, los cuales pueden provocar interacción clínica importante con el paracetamol, pues disminuyen la biodisponibilidad del mismo, al ser, muchos de ellos, inductores del sistema microsomal hepático⁹, se pueden citar algunos como la carbamazepina y el fenobarbital.

CONCLUSION Y RECOMENDACIONES

En las notificaciones de sospechas de reacciones adversas por paracetamol que fueron reportadas a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, desde enero del 2003 hasta diciembre del 2008 se encontró que: las reacciones más reportadas fueron erupciones cutáneas, eritemas y vómitos, siendo los sistemas de órganos más afectados la piel y el digestivo. La mayoría se presentaron en el sexo femenino, los grupos de edades más afectados fueron los comprendidos entre los 16-39 años en ambos sexos. Predominaron las RA leves, y probables. El mayor porcentaje fueron no evitables y los errores en la indicación constituyeron la principal causa de evitabilidad. Los resultados de esta investigación coincidieron en su gran mayoría con otros estudios de Farmacovigilancia.

La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, propone divulgar los resultados de este estudio a los profesionales de la salud de los diferentes niveles de atención, y a la Red Nacional de Farmaepidemiología, con el fin de dar a conocer la presencia de RA relacionadas con el uso del paracetamol en nuestro país; enfatizando en la importancia de administrar dosis terapéuticas, que no pueden sobrepasar los 4 gramos. En niños y adolescentes se debe administrar de 10 a 15 miligramos/kilogramos de peso cada 4-6 horas, sin exceder 5 tomas por día.

Sería oportuno diseñar una intervención educativa para capacitar al personal de salud, relacionada con el correcto llenado de los

modelos de notificación espontánea de RA y con la necesidad de detectarlas y notificarlas oportunamente. Se recomienda además, promover la realización de estudios analíticos, que permitan cuantificar el riesgo que pudiera representar el uso del paracetamol, para la aparición de RA hepatobiliares.

REFERENCIAS

1. Jalan R, Williams R, Bernuau J. Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? Lancet 2006; 368:2195-2196. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606698747/fulltext>. Accesado: 23 julio de 2006.
2. De Cas Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Flórez J, S ed. Farmacología Humana. Navarra: Ediciones universitarias de Navarra, SA, 2003:155- 166.
3. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics (CD-ROM) - 11th ed. (2006).
4. Lenzer J. Pfizer is asked to suspend sales of painkiller. BMJ; 2005; 330:862.
5. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 9ª ed. México: Manual Moderno, 2005; 575- 586
6. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. UCNFv. Informe Anual. (serie en Internet). Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 (actualizado 2008 nov. 16; citado 2009 feb. 9). Disponible en: URL: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia>
7. Terminología de las Reacciones Adversas de la OMS. The Uppsala Monitoring Centre, WHO.2008.
8. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.2006. (Accesado 13 de octubre 2009). Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/fv.htm>
9. Colec. de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el desarrollo de la Fármaco epidemiología. MINSAP. Editorial Ciencias Médicas. Cuba. 2006. disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/completo.pdf>
10. Díaz I. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas detectadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital Enrique Cabrera. [Trabajo para optar por el título de diplomada en Farmacoepidemiología].2004. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ciudad Habana.
11. Rodríguez R, Jiménez G., Fernández E., González B. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba 2003-2005. Rev Cub Farm Vol.41.No 3. Sept.-Dic. 2007
12. Chao A, Díaz I, Jiménez G, López Y, Fernández X. Análisis de las sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides. Cuba-2007. Boletín fármacos (en línea). Accesado (abril-2009). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/download/apr09.pdf>
13. Martínez I. Determinación del consumo y efectos adversos de los AINEs en CMF 13.1 y 13.2, Policlínico 1 de enero, 2005. (Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Medicina General). 2006. Facultad de Ciencias Médicas. Finlay Albarrán. Ciudad Habana
14. Machado JE, Moncada-Escobar JC. Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes que consultaron a Instituciones Portadoras de Servicios en Pereira, Colombia. Rev. salud pública v.8 n.2 Bogotá jul 2006. Disponible en URL <http://www.scielo.org.co/cielo.php?script>
15. Chao A. Caracterización de los eventos adversos temporalmente asociados a la vacunación. Cuba 2003- 2005. [Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Farmacología]. 2007. Hospital Universitario Calixto García. Ciudad Habana.
16. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Anuario estadístico 2004 (en línea) disponible en URL: <http://bus.sld.cu/cgi-bin/wxis/> Accesado: 20-09-05.
17. Viewpoint Part 2. Watching for safer medicines, the scientific and technical story. Uppsala Monitoring Centre: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring 2004: 14-27
18. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal condition. Bull World Health Organ. 2003; 81(9): 646-56.
19. Gandhi T, Weingart S, Borus J, Seger A, Peterson J, Burdick E, Seger D, Shu K, Federico F, Leape L, Bates D. Adverse drug events in ambulatory care. The New England Journal of Medicine.2003; 348: 1556-1564.
20. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. UCNFv. Informe Anual. (serie en Internet). Cuba: Ministerio

de Salud Pública; 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 (actualizado 2008 nov. 16; citado 2009 feb. 9). Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/farmacovigilancia>

21. Salazar LE. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias 2005; 4:2-3

22. Debesa F, Jiménez G, Bastanzuri T, Avila J, Rosell A, Portuondo C, Yera I. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. Rev Cub Farm 2002; 36 (Supl. 2): 214.

23. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. The Lancet 2000; 356 (9240): 1505-11

24. Debesa F, Jiménez G, Pérez J. Vigilancia farmacológica en Cuba. Situación actual. Boletín fármacos disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/> fecha: 20-09-05.

25. The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia 2001: 1-24.

CORRESPONDENCIA:

Tatiana Legón Pérez
Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología.
Calle 44, n° 502, esquina 5ª Avenida.
Miramar. Ciudad Habana
Cuba.
Email: [ashleychao77 @ yahoo.com](mailto:ashleychao77@yahoo.com)

Comentario del revisor Blanca de la Nogal Fernández. Servicio de Farmacia. Hospital El Bierzo. Ponferrada, León. España.

La seguridad y la responsabilidad en la utilización de los medicamentos, es tarea de todos: del personal sanitario (medicos, farmaceuticos, enfermeros, epidemiologos...) y de los pacientes. La utilizacion de paracetamol y las reacciones toxicas que a nivel hepático puede producir, están ampliamente reflejadas en la literatura científica y no por eso, no dejan de producirse intoxicaciones por acetomifeno.

La revisión de este artículo, confirma otras publicaciones. Por ultimo recordar que la dosis maxima al dia es de 4 gramos y que se tiene que hacer un consumo responsable de este y de todos los medicamentos, a poder ser evitando la automedicación y consultando siempre con su medico y farmaceutico

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

Los analgésicos de uso común, de abundante consumo, a pesar de su buena tolerancia, desencadenan reacciones adversas, habitualmente de escasa gravedad, pero potenciadas por la sencillez del acceso a estos fármacos, y la ausencia, en muchas ocasiones, de control médico en las indicaciones y la dosificación.

Es conveniente difundir revisiones como la presente, para que influyan y potencien la información de los ciudadanos, a partir de los sanitarios que con ellos se relacionan.

Los datos extraídos de la población cubana, ofrecen resultados equiparables a los obtenidos con otros grupos. Es de destacar la existencia de un número no despreciable de efectos adversos en niños y adolescentes, que en la mayoría de ellos habrían sido medicados por sus padres, que, aunque no trasciende en que porcentaje carecen de indicación médica, es un dato que debe estimular aún más hacia la promoción de la educación sanitaria de la población.

Hubiera sido interesante conocer también los patrones de consumo del paracetamol, trabajo de mayor complejidad y no asequible por el estudio de la base de datos de farmacovigilancia.

Recibido, 09 de febrero de 2010. Recibido revisado, 19 de abril de 2010
Publicado, 25 de mayo de 2010



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:](#)



LOW DIMENSIONAL ATTRACTORS AMONG PERIPHERAL PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS: RELATIVE PROPORTION AND CHANGES WITH AGE.

Javier Jas*, Jose Luis Hernandez Caceres**, Ismelis Iglesias***.

* Instituto Superior de Cultura Fisica "Manuel Fajardo".

** CECAM. *** Centro Nacional de Bioinformática
La Habana. Cuba.

[julian.garcia @ infomed.sld.cu](mailto:julian.garcia@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:33-40.

[Comment of the reviewer reviewer D. Eduardo Tejera Puente](#). Doctorando en Universidad de Oporto. Portugal.

[Comment of the reviewer reviewer Luis Garcia Dominguez PhD](#). Hospital for Sick Children. Toronto. Canada

ABSTRACT

Previous studies showed that the finger Photoplethysmographic (PPG) signal contains several dynamically distinct components. This work is focused on the characterization of the low-dimensional nonlinear component of the PPG signal.

Nine young (5-22 years of age) and ten adult (30-91 y) presumptively healthy subjects were recorded during 10 minutes in supine position. Each individual traces was divided into non-overlapping segments each with 500 data points, and kernel nonlinear estimation was performed. Noise free Realizations (NFR) were generated for each nonlinearly estimated segment.

We obtained that 72.8% (657 out of 902 analyzed NFR) of the NFR were periodic, corresponding to limit cycle attractors. Besides, 14.4% of the attractors were chaotic, and 7.4% of the NFR corresponded to point attractors. In 47 NFR (5.2%) the appearance was either periodic or chaotic, but their amplitude was less than 10% of the original trace. We classified these traces as 'quasi-punctual'. Thus, besides previously described periodic attractors, chaotic, quasi-punctual and point attractors may be found. Proportions for each type of attractors varied among subjects, and periodic attractors were more abundant among older subjects ($p < 0.05$).

We interpret these results as an evidence of maturation of the nonlinear cardiovascular dynamics. We stress that the contribution of stochastic influences into the PPG signal cannot be omitted. Limit cycle dynamics apparently warranties a better robustness of the system. Since PPG's stochastic component is a fractal motion, the study of the interaction between this fractal component and the low-dimensional nonlinear system need to be theoretically handled to understand their implications for cardiovascular physiology.

KEYWORDS: Photoplethysmographic signal. Nonlinear dynamics. Chaos.

RESUMEN

Estudios anteriores mostraron que la señal fotopletoislográfica contiene varios componentes distinguibles desde el punto de vista dinámico. El presente trabajo se ha centrado en la caracterización del componente de baja dimensión, de esa señal.

Nueve sujetos jóvenes (5-22 años de edad) y 10 adultos (30-91 años) todos presuntamente sanos, fueron registrados durante diez minutos en posición supina. Cada registro individual fue subdividido en segmentos de 500 puntos cada uno, y cada segmento fue analizado mediante una metodología de análisis autoregresivo no lineal. A partir de la función autoregresiva estimada para cada segmento se generó la realización libre de ruido (RLR) correspondiente.

Se obtuvo que el 72.8% (657 de las 902 RLR analizadas) de las RLR fueron periódicas, correspondientes a atractores de tipo ciclo límite. Por otra parte, el 14.4% de los atractores eran caóticos mientras que hubo un 7.4% de atractores puntuales. En 47 segmentos (5.2%) la apariencia de las RLR era periódica o caótica, pero con del 10% de la amplitud del correspondiente trazo original, y fueron clasificadas como "casipuntuales". De esta manera, además de los atractores periódicos reportados con anterioridad, es posible encontrar atractores caóticos, puntuales y casipuntuales. Las proporciones de cada tipo de atractor variaba de un individuo a otro, siendo los atractores periódicos más abundantes entre los adultos ($p < 0.05$).

Estos resultados son interpretados como una evidencia de la maduración de la dinámica cardiovascular. Se destaca que la contribución de las influencias estocásticas a la generación de la señal fotopletismográfica no debe ignorarse. La dinámica de tipo ciclo límite al parecer garantiza una mejor robustez el sistema. Al ser el componente fractal de la señal fractal, estudio de la interacción de este componente fractal y el sistema no lineal debe tratarse teóricamente para una mejor comprensión de sus implicaciones para a fisiología cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: Señal fotopletismográfica. Dinámica no lineal. Caos.

INTRODUCTION

The waveform of the finger photoplethysmographic (PPG) signal has been used as a valuable source of information about vessels' compliance and their modification with condition, drug, and presence of pathology¹⁻².

The photoplethysmographic signal provides a continuous recording of changes in the volume of blood vessels bathing a limb (in our case a finger) at each heart stroke. The pulse wave has a peculiar shape, and parameters derived from its morphology have been used for measuring the degree of vessels' stiffness³⁻⁴.

From the simultaneous measurement of PPG signals from different sites of a subject's body the transit time of the mechanical pulse wave can be measured, and information about pulse wave velocity can be obtained⁵. Pulse wave velocity depends mainly upon mechanical properties of both vessels and blood, as well as on the arterial tree configuration. Even when theoretical models for realistic situations are incomplete, it seems plausible to expect that autonomic nervous system modulation of the blood vessels might also modulate pulse wave velocity.

Added to the widely documented fact that the variability of the interval between successive wave peaks is closely related to the variability of heart rate it is to expect that some aspects of the complex dynamics of autonomous nerve system activity at the global level is being reflected in the PPG signal⁶.

Much theoretical effort is being devoted to understanding the shape of a single PPG wave, where the original pulse wave traveling from the heart to the finger is added to at least one reflected wave coming apparently from lower parts of the body³. Our preliminary results about the shape of the waveform suggest that the shape of the waveform changes from pulse to pulse, and this variability is more prominent in the final part of the wave, that apparently correspond to the contribution of reflected wave(s).

It seems plausible to assume that besides the approach focused on the morphology of individual waveforms⁷⁻⁸, the PPG signal can be viewed as emerging from a complex system where tools from nonlinear science can be appropriate, as it has been suggested for other cardiovascular signals²⁹. The possibility of de-composing the PPG signal into different contributing elements has been suggested by different studies⁹⁻¹⁰. In particular it seems possible to estimate the nonlinear dynamics of PPG stationary component through a nonlinear identification approach¹¹⁻¹². We hypothesize that an approach based on nonlinear identification and complexity theory can be useful for the study of this particularly revealing signal. This line of thought brought Hernandez et al to the identification of the fractal component of the PPG signal, and preliminary evidences about their modification in pregnancy were suggested¹³⁻¹⁴. Another component is the low-dimensional attractor. According to the first reports using a nonlinear identification approach, the low-dimensional attractor is a limit cycle, whose periodic noise free realizations mimic the morphology of the original waveform.

This report has been focused on the characterization of the low-dimensional nonlinear component of the PPG signal taken from a larger data set. Results from current research refine previous conclusions. In particular, we report that although most of the segments presented periodic NFR, also punctual, quasi-punctual and chaotic attractors are present. Apparently, the proportion of attractors varies with age, suggesting that our approach can provide further insights into cardiovascular system maturation in humans.

MATERIALS AND METHODS

Sixteen presumably healthy subjects (05 -91 years) participated in the study. All of them were informed of the characteristics of the test and accepted to take part of it. Children's parents were asked and accepted their involvement in the study. Ten minutes

in supine position of PPG waveform data was digitized with a sampling rate of 75 Hz (pulse oximeter Oxy 9800, Combiomeq). PPG signal was recorded from the left pointer finger, and the hand was laid on the bed, at the side of the body. Pulse oximeter sends continuously the digitized signal to the serial port of a PC where it is collected and stored. All the statistical processing was performed off-line.

Baseline of each recorded PPG signal was corrected by subtracting a 22-order whole signal adjusted polynomial of the type:

$$S_t = a_0 + a_1 t + a_2 t^2 + \dots + a_k t^k$$

Where S_t is the photoplethysmographic signal evaluated at time t ; $a_0, a_1, \dots, a_k$, are real constants, corresponding to the model's coefficients.

Trend-corrected signals were divided in approximately 55 segments of 500 data points to reduce the non-stationarity of the signal. Nonlinear dynamics identification and a noise free realization were estimated to each segment.

Nonlinear Dynamics identification. Kernel nonparametric analysis was applied to each segment of trend-corrected signal. In kernel autoregression, the segment is fitted to a model of the type:

$$S_t = F(S_{t-1}, S_{t-2}, \dots, S_{t-r}) + \varepsilon_t$$

The function nonlinear F is obtained as a weighted average of the observed points in the phase space, the nearest points bearing the highest contribution. For more details about the method, see references^{1, 13-14}.

During the application of the kernel procedure, the following information was obtained:

- Order of the autoregressive model (r). It reflects the number of past values necessary to optimally describe the autoregressive function.
- Nonlinear correlation coefficient expressed as:

$$\vartheta = \sqrt{1 - \text{var}_{ne} / \text{var}_{tot}}$$

where V_{tot} corresponds to the signal's variance and V_{ne} is the unexplained variance after applying the model. In the linear case, this expression is equivalent to the linear correlation coefficient¹⁴.

A Matlab/Scilab version of the program used is freely available from authors upon request.

Noise free realization generation (NFR). The noise free realization was obtained via sequential estimation of the function F to previously estimated data points of the time series. The initial points of the series are set at random. The 100 first points of the NFR are discarded for assuring the absence of transients in the NFR.

The phase portrait reconstructed from the NFR gives information about the noise free dynamical system. Either time domain NFR or corresponding phase portraits are provided for illustrating the types of attractors obtained.

RESULTS

A total of 902 segments were obtained from the 16 individual recordings. Each segment contained 500 data points. Nonlinear identification was applied to each segment. From each segment a noise free realization was estimated.

The following types of NFR were found.

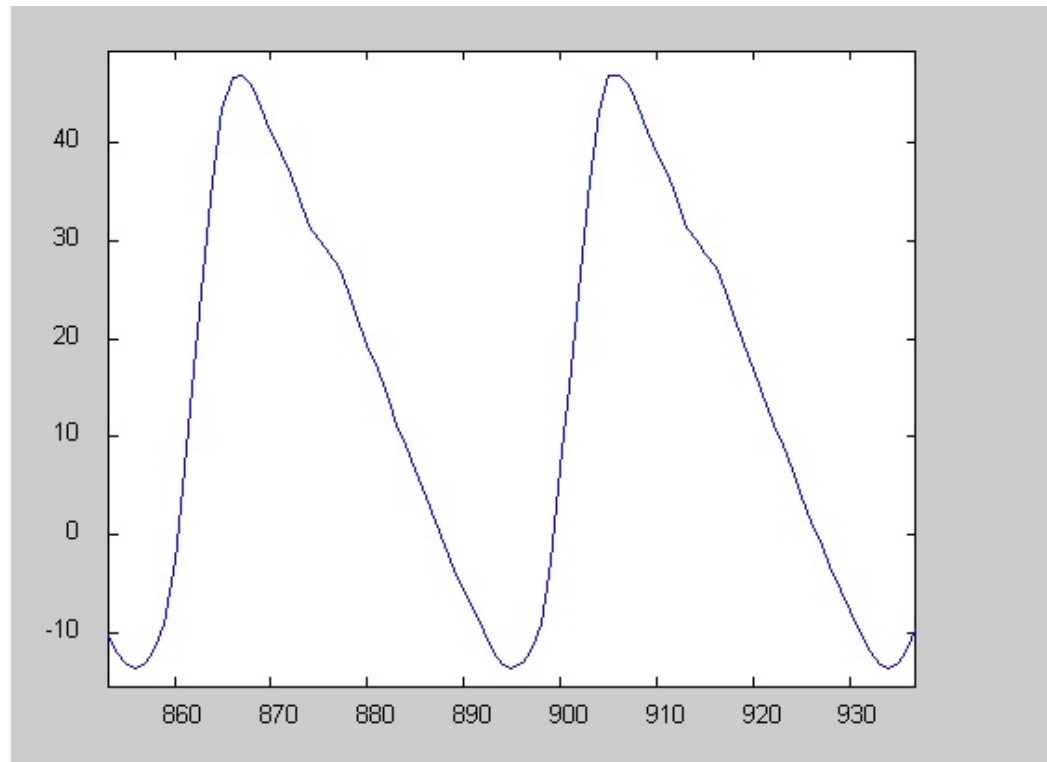


Figure 1 Segment from a periodic NFR.

Periodic NFR. A total of 657 (72.8% of total) periodic NFR were found. Typically, they resembled both in shape and amplitude the waveform of the original PPG signal.

As apparent from figure 1, details from the original waveform are recovered in the NFR, including the bulging associated to the presence of reflected waves.

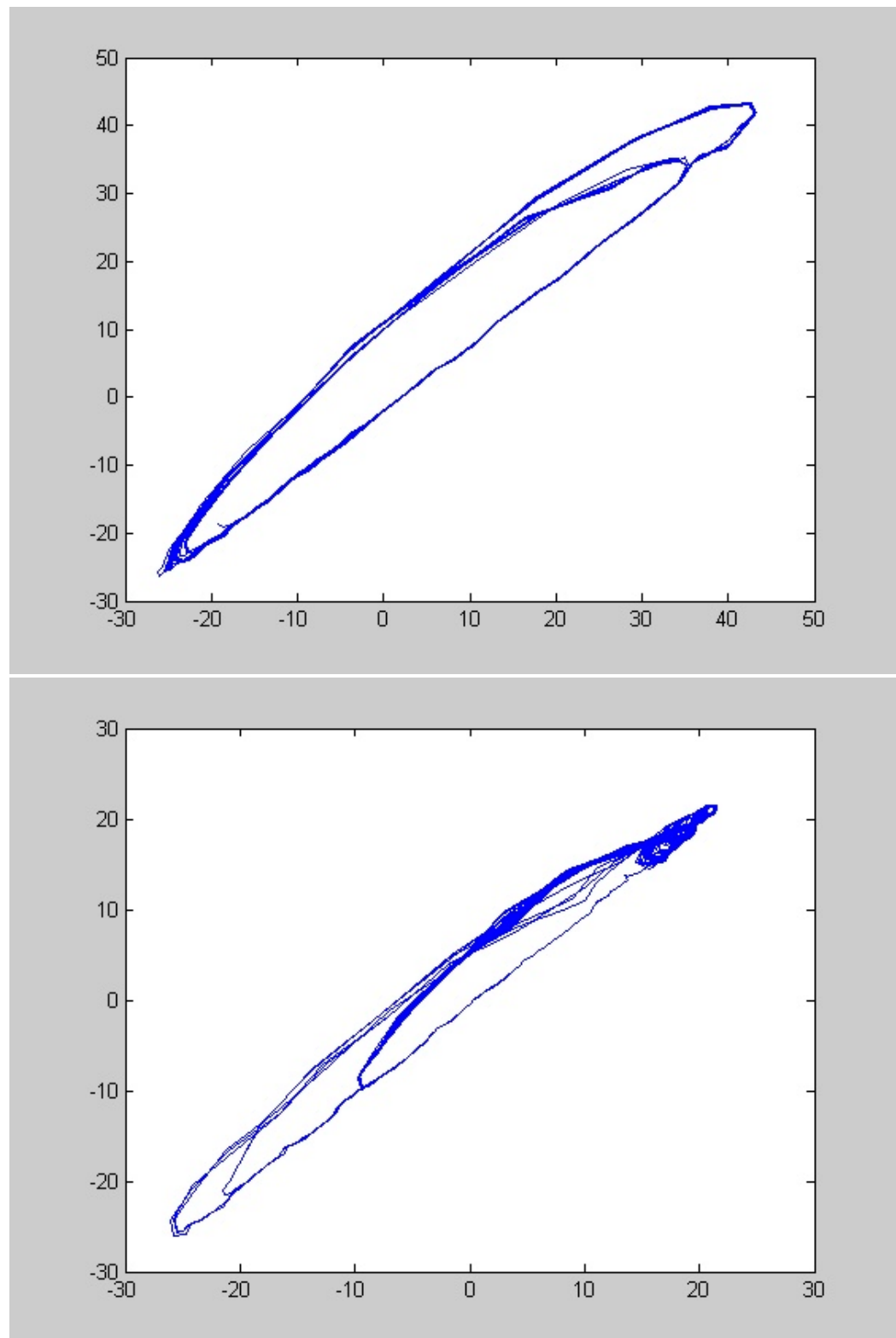
Chaotic NFR. A total of 130 (14.4%) chaotic NFR were observed. As a rule, the shape of chaotic NFR resembles both the amplitude and the shape of the original tracing, though some of them were quite bizarre. Phase plots of some chaotic NFR are shown in figures 2 and 3.

Point Attractors. In 67 segments (7.4% of the total) the NFR resembled the trajectory of a damped pendulum, converging to a flat trace, corresponding to a point attractor.

Quasi-punctual NFR. In 47 NFR (5.2%) the appearance was either periodic or chaotic, but their amplitude was less than 10% of the original trace. We classify these traces as 'quasi-punctual'.

Relationship between the type of attractor and individual condition. The distribution of attractors varied widely between recorded subjects; thus periodic attractors ranged from 38.9% to 98.4% among the recorded subjects. For chaotic attractors, individual percentages varied between zero and 39.6%. Point attractors ranged between zero and 34.7%. For quasi-punctual attractors, percentages varied from zero to 16.7%.

We could not find significant regression of any value respect to age, perhaps due to the small size of the data. As an alternative to check changes associated to age, the sample was divided into two groups, one with 9 subjects aged between 5 and 22 years, and the other between 30 and 91 years of age (7 individuals).



Figures 2 and 3 phase plots of two different chaotic NFR

We found that the elder subjects had a higher abundance of periodic attractors (78.5 vs 69.6%; $p=0.0017$). A mirrored proportion was observed for point attractors (4.6% among older vs. 9 % among younger subjects; $p=0.015$).

No significant differences were observed among both groups for chaotic or quasi-periodic attractors.

DISCUSSION

Studying a larger data set, we refined a previous report about limit cycle low dimensional attractors in PPG signals¹³. Even when they are the most abundant, more than a quarter of the NFR are either punctual or chaotic. Apparently, the abundance of punctual attractors is higher among younger individuals.

From the viewpoint of nonlinear science, this result, added upon the previously reported fractal nature of non-deterministic components of the PPG signal¹³, might be of interest.

A further step can be trying to understand these results on the light of available knowledge about cardiovascular physiology.

Noise, stochastic contribution, etc, is a mathematical concept. To pretend to identify a real physiological process with noise is not theoretically founded forehand. At the same time, it seems that the autonomic activity, due to its smaller time scale and due to its vibration-like appearance, is a good candidate for representing the fractal noise that has been described in the PG signal.

If one accepts that the "noise" corresponds to the autonomic regulation, our results can be associated to certain implications.

In nonlinear dynamics, "noise" is not a mere disturbance masking real processes, as it could be with a TV signal recorded in a poor-reception area. Here stochastic contributions are regarded as innovation noise feeding the system, as the case of a training bag for boxing, whose inner dynamics is that of a point attractor. The (randomly delivered) blows of the athlete heep the bag swinging. From our methodology perspective, the NFR of the bag is a point attractor, and the observed oscillations are result of the random blows, that are, in this case, separated from the deterministic component.

Seen from this perspective, point attractors in PPG signals might reflect a state when the almost periodic behaviour of the observed signals is a consequence of the innovation noise, in this case of the influence of the ANS. The presence of point attractors can be the result of a numerical artefact, when the dynamics, for instance, changes and the weighted average reflects the less inconvenient of the possibilities. At the same time, as realizations of linear autoregressive models can show¹¹, a linear dynamics fed by stochastic input can mimetize the appearance of waveforms. We are more prone to accept this last possibility, on first instance because stochastic components are apparently there and also because visual inspection of the corresponding segments is not suggesting abrupt changes in dynamics.

Periodic attractors could reflect a state when the inner dynamics of the system, is so coupled that a periodic behaviour is possible even when ANS input is absent. From this viewpoint, periodic NFR might reflect a more robust respect to perturbations dynamics. The fact that this type of attractos is more abundant among adults might be a reflection of maturation of the blood delivering mechanisms.

Reported evidence on heart rhythm dynamics among heart transplanted individuals could serve as guidance for our results.

A transplanted heart, during the first 10 days after surgery, is devoid of nervous regulatory mechanisms, and the heart shows "metronome-like" chronotropic behaviour¹⁵. The intrinsic pacemaker dynamic leads heart's activity. The prominent presence of limit cycle in our results might point to a dynamics of self sustained oscillations, with all the variability supported by extrinsic stochastic-fractal process. That could be explained by this pacemaker alone based regulation.

The fact that the limit cycle corresponds to low dimensionality (no more than 2 previous values are required in the autoregressive model) is noticeworthy. The PPG signal reflects not only heart contractions, but also the transfer of the pulse wave through a putatively fractal network of vessel whose response to haemodynamic stimuli may be extremely complex (16-18). The fact that this system exhibits a low-dimensional periodic dynamics might reflect not a degradation, but a very shroud degree of coupling where the basic function is warranted with minimal external regulation. The ANS will modify the intrinsic dynamics only upon body's request.

Following limit cycle, chaotic attractors are the second most abundant type of dynamics observed. This leads to the idea of intrinsic chaos in the PPG signal generation. Variability in the frequency of the signal is related to HRV and amplitude variations depend primarily of central blood pressure and constriction of the arterioles¹⁹. Respiratory depth and frequency also affect indirectly amplitude and frequency of the signal²⁰. All of these elements contain very rich dynamic motions.

Presence of chaos in the heart rate is a controversial topic²¹⁻²². But is a fact that in the period from 11-100 days the transplanted heart starts an improvement of the rhythm's intrinsic complexity, even without any external autonomous inputs¹⁵. The heart adapts to the new environment and develops its own means for self-regulation. This idea of nonlinear behaviour of heart rate, non related to the ANS, is supported by several studies²³⁻²⁵. Also variability of heart contractility, reflected in blood pressure variability, shows chaotic behaviour²⁶.

It is accepted that small arteries and arterioles have chaotic changes in diameter that produce either chaos in vascular resistance and in blood pressure²⁷. It has been suggested that this chaotic behaviour has an intrinsic origin but it is regulated by the autonomous nervous system²⁸. Our results show changes in the dynamic from a type of attractor to other and transition from regular to highly aperiodic behaviour is seen in the vascular dynamic. We suspect that the method is sensible to the changes in strategies of the cardiovascular system.

In this sense, the study of PPG signal non-linear dynamics might open new possibility for the study of CV system as well as possible modification with disease.

Thus our results suggest that there is a sort of maturation in the nonlinear dynamics of the individual with age. A higher abundance of periodic attractors might reflect a higher robustness of the CV system. To explore concrete details of this maturation process is a major goal from our group.

ACKNOWLEDGEMENTS: Authors would like to thank Professors Alicia Juarrero and Christopher Cherniak for their

comments about our work when this research was on an earlier stage. The comments from two unknown referees enriched our views on this topic.

REFERENCES

- 1.- Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas.* 2007; 28 R1-R39.
- 2.- Shelley K. Photoplethysmography: Beyond the Calculation of Arterial Oxygen Saturation and Heart Rate. *Anesth Analg* 2007; 105:S31-6.
- 3.- Millasseau, et al. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *J Hypertens* 2006; 24:1449-1456.
- 4.- Guerrisi M. et al. Differential response of peripheral arterial compliance-related indices to a vasoconstrictive stimulus. *Physiol. Meas.* 2009; 30:81-100.
- 5.- Inoue N et al. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Middle-Aged and Elderly Japanese Men *Circ J.* 2009;73: 549 - 553
- 6.- Sheng Lu. et al. Can photoplethysmography variability serve as an alternative approach to obtain heart rate variability information? *J. Clin Mon.* 2008; 22:23-29
- 7.- Monné Y. et al, Study of pulse wave morphology and cardiovascular level risk relationship applying non-supervised classification. VII Cong Int Inf Sal 2009: SLD083.
- 8.- Otsuka T. et al, Independent Determinants of Second Derivative of the Finger Photoplethysmogram among Various Cardiovascular Risk Factors in Middle-Aged Men. *Hypertens Res* 2007; 30: 1211-1218
- 9.- Hong R. et al. Analysis of the photoplethysmographic signal by means of the decomposition in principal components. *Physiol. Meas.* 2002;23 N17
- 10.- Bhattacharya J. et al. Analysis and characterization of photo-plethysmographic signal. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48:5-11.
- 11.- Haerdle W, et al. A review of nonparametric time series analysis *Int Stat Rev.* 1997; 65: 49-72
- 12.- Small M. Estimating the distribution of dynamic invariants: illustrated with an application to human photoplethysmographic time series. *Nonlinear Biomed Phys.* 2007;1:8
- 13.- Hernández J. L. et al. The Photoplethysmographic Signal Processed with Nonlinear Time Series Analysis Tools. *Rev Cub Inform Med.* 2001;1:1-10.
- 14.- Cabañas K et al, Evidence of variation in the fractal component of the plethysmographic signal under different physiological conditions. *Mem. Informática* 2000, La Habana.
- 15.- J. Yasha Kresh and Igor Izrailtyan Evolution in functional complexity of heart rate dynamics: a measure of cardiac allograft adaptability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1998; 275: R720-R727.
- 16.- Alastruey J. et al. Analysing the pattern of pulse waves in arterial networks: a time-domain study. *J Eng Math* 2009;64:331-351.
- 17.- Cohen M. and J. Andrew Taylor Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J. Physiol* 2002;542:669-6838.
- 18.- Wagner CD. et al. Chaos in blood pressure control. *Cardiovascular Research* 1996;31:380-387
- 19.- Jong Y. A. Foo, et al. Photoplethysmographic Assessment of Hemodynamic Variations Using Pulsatile Tissue Blood Volume. *Angiology* 2009;59:745-752.
- 20.- Selvaraj N. Influence of respiratory rate on the variability of blood volume pulse characteristics. *J Med Eng Technol* 2009;33: 370-375.
- 21.- Zhang, JQ et al. Stochastic vagal modulation of cardiac pacemaking may lead to erroneous identification of cardiac "chaos". *Chaos* 2009;19:028509
- 22.- Baillie R et al. Normal heartbeat series are nonchaotic, nonlinear, and multifractal: New evidence from

semiparametric and parametric tests. *Chaos* 2009;19: 028503

23.- Guzzetti S, et al. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res.* 1996;31:441-446.

24.- Beckers F. et al. Effects of autonomic blockade on non-linear cardiovascular variability indices in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:431-439.

25.- Hagerman I. et al. Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise. *Cardiovasc Res* 1996;31: 410-418.

26 Wagner CD. et al. Chaos in blood pressure control. *Cardiovascular Research.* 1996;31 : 380-387

27.- Stergiopulos N. et al. Arterial vasomotion: effect of flow and evidence of nonlinear dynamics. *Am. J Physiol* 1998;274: H1858-64.

28.- Wagner CD. et al Complexity and "chaos" in blood pressure after baroreceptor denervation of conscious dogs. *Am J Physiol.* 1995;269: H1760-6.

29.- Sharma V. Deterministic Chaos and Fractal Complexity in the Dynamics of Cardiovascular Behavior: Perspectives on a New Frontier. *Open Cardiovasc Med J.* 2009;3: 110-123

Correspondence:

Email: [julian.garcia @ infomed.sld.cu](mailto:julian.garcia@infomed.sld.cu)

Comment of the reviewer D. Eduardo Tejera Puente. Doctorando en Universidad de Oporto. Portugal.

The paper entitled "Low dimensional attractors among peripheral photoplethysmographic signals: Relative proportion and changes with age" presents an interesting application of several dynamics behaviours quantification in the photoplethysmographic signals. Particularly, the results obtained with respect to the periodic attractor percent increment in the older group without changes in the chaotic or quasi-periodic attractor, that are the other two major parts of the dynamical behaviour in the signal, seems very promising and in fact could supports the hypothesis of complexity reduction during aging process.

I encourage the authors to increase the sample size and explore the correlations with age, sex, body mass index, oxygen levels and if possible blood measurement of biochemical markers like cholesterol and haemoglobin for a combined approach and a better understanding of the polemic complexity-physiology link.

Comment of the reviewer D. Luis Garcia Dominguez PhD. Hospital for Sick Children. Toronto. Canada

In the present paper the authors explore dynamical characteristics of the photoplethysmographic signals in a relatively large group of subjects.

This signal is recorded non-invasively and can complement other studies of cardiac dynamics based on EKG alone. By fitting a non linear autoregressive model to the data followed by a noise-free realization from a set of initial random points the authors can visualize the dynamics that has been "learned" by the model. This is a quite interesting approach and seems to be more sensible than traditional methods such as correlation dimension and Lyapunov's exponent estimation. Surprisingly the authors report a 14.4% of chaotic dynamics which tells about the complexity of this type of recordings besides its relatively smooth and periodic temporal course.

I particularly enjoyed the discussion which offers an appropriate physiological interpretation to the non linear dynamics findings.

Received May 6, 2010.

Published: May 31, 2010



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:](#)



EFFECTS OF ADMINISTRATION OF ETHANOLIC ROOT EXTRACT OF *JATROPHA GOSSYPIFOLIA* AND PREDNISOLONE ON THE KIDNEYS OF WISTAR RATS

**Medubi L.J.¹, Ukwenya V.O.², Aderinto O.T.³, Makanjuola V.O.⁴, Ojo O.A.⁵,
Bamidele O.⁵, Ajao M.S.¹.**

**¹Departments of Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, College of
Health Sciences, University of Ilorin, Kwara State and
⁴ Bingham University, Nassarawa.**

**²Departments of Anatomy and ⁵Physiology, Faculty of Basic Medical
Sciences, College of Health Sciences, Bowen University, Iwo, Osun State.**

**³Department of Physiology, Faculty of Basic Medical Sciences, College of
Health Sciences, University of Lagos, Lagos.
Nigeria**

[victorwyn @ yahoo.com](mailto:victorwyn@yahoo.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:41-48

Comment of the reviewer Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD. Department of Biochemist and Molecular Biology. Faculty of Sciences. Universidad de Burgos. Spain.

Comment of the reviewer Dra. Silvia Albillos, PhD. Institute of Biotechnology (INBIOTEC). León. Spain.

ABSTRACT

The effect of oral administration of ethanolic root extract of *Jatropha gossypifolia* and prednisolone on the kidney histology and renal function of albino rats was studied to assess the safety and toxicity of the plant as an herbal remedy.

The rats were divided into four groups I, II, III and IV. Group I served as control and was given feed and water only. Group II, III, and IV were subdivided into Group IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa and IVb. Groups IIa, IIIa, and IVa received 10 mg, 20 mg and 30 mg/kg b.w of the extract while Group IIb, IIIb and IVb received 10 mg, 20 mg and 30 mg/kg b.w of the extract respectively plus 10 mg/kg b.w of prednisolone per day. The animals were sacrificed on day 7, 10 and 14 and their kidneys harvested and processed for histological studies. Their blood was also collected for serum urea measurement.

Photomicrographs of the histological sections of Groups II, III and IV rats revealed changes compared to the control group and serum urea levels were significantly higher in these groups. Histological changes observed are consistent with glomerulonephritis and include increased urinary (Bowman's) space, shrinkage and distortion of the glomerular tuft as well as scarring of the glomeruli. Changes appear to be both dosage and time dependent and the administration of prednisolone as an adjunct did not exert any ameliorative effect.

We conclude that ethanolic root extract of *Jatropha gossypifolia* is toxic to the kidney and causes increased urea retention in the blood.

KEYWORDS: *Jatropha gossypifolia*, serum urea, Prednisolone, glomerulonephritis, urinary space.

RESUMEN : EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTO ENÓLICO DE LA RAÍZ DE *JATROPHA GOSSYPIFOLIA* Y PREDNISOLONA EN EL RIÑÓN DE RATAS WISTAR

Ha sido estudiado el efecto de la administración oral de extracto etanólico de la raíz de *gossypifolia Jatropha* y prednisolona en la histología renal y la función renal de ratas wistar, para evaluar la seguridad y la toxicidad de la planta como un remedio herbal.

Las ratas fueron divididas en cuatro grupos I, II, III y IV. El grupo I fué utilizado como control y recibió solamente alimento y agua. Los grupos II, III y IV fueron subdivididos en grupos IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa y IVb. Los grupos IIa, IIIa y IVa recibieron 10 mg, 20 mg y 30 mg /kg de peso corporal de extracto mientras que el grupo IIb, IIIb y IVb recibieron respectivamente 10 mg, 20 mg y 30 mg /kg de peso corporal de extracto, más 10 mg/kg peso corporal de prednisolona por día. Los animales se sacrificaron en los días 7, 10 y 14. Los riñones fueron extraídos y procesados para estudios histológicos. Se recogió también sangre para determinación de urea sérica.

Las microfotografías de las secciones histológicas de los grupos II, III y IV ratas revelaron cambios en comparación con el grupo control, y los niveles séricos de urea fueron significativamente mayores en estos grupos. Los cambios histológicos observados son coherentes con glomerulonefritis e incluyen aumento del espacio de Bowman, la retracción y distorsión del penacho glomerular, así como cicatrices glomerulares. Los cambios parecen ser dependientes de la dosis y el tiempo y la administración de prednisolona como un complemento no ejerce ningún efecto protectos.

Se concluye que la raíz del extracto etanólico de *gossypifolia Jatropha* es tóxica para el riñón y provoca retención de urea en sangre.

PALABRAS CLAVES: *Gossypifolia Jatropha*. Urea sérica. Prednisolona. Glomerulonefritis. Espacio urinario.

INTRODUCTION

Jatropha gossypifolia belongs to the family *Euphorbiaceae* and the order *Genaniales*. The common names include Belly ache bush, cotton leaf, physic nut, sibigua and tuatua. The Yorubas of Western Nigeria call it Lapalapa pupa¹ or Botuje-pupa².

Jatropha gossypifolia is an herbaceous plant that rarely grows more than 1 meter tall. Literature about the ornamental and traditional uses of *Jatropha gossypifolia* abound. The leaf decoction of *Jatropha gossypifolia* is used for bathing wounds and the stem sap used to stop bleeding and itching of cuts and scratches³. Oduola et al⁴ reported that the raw extract of the leaf of *Jatropha gossypifolia* has anticoagulant activity and it was opined that if the active chemicals are isolated and purified the leaf extract could be used for therapeutic control of thrombosis. In some parts of Nigeria the root decoction in addition to salt is used to treat syphilis, general illness and gonorrhea⁵.

Since the *Jatropha* species bear some resemblance to each other, a non-discerning individual could call them by the same name and use them indiscriminately. This has been reported to result in unintentional poisonings⁶⁻⁷.

Prednisolone is the active metabolite of prednisone, a glucocorticoid drug with potent immunosuppressant and anti-inflammatory effects⁸. It exerts its anti-inflammatory effects by preventing the agglutination and mobilization of neutrophils to inflamed areas⁹, by reducing the synthesis of arachidonic acid by phospholipase A₂ by inhibiting the expression of COX-2¹⁰ and by exerting anti-oxidant effects¹¹.

Sjoden and Lindgren¹² reported the efficacy of prednisolone in treating kidney toxicity induced by vitamin D overdose. The drug has also been reported to reverse acute interstitial nephritis induced by cotrimoxazole⁸.

Due to the indiscriminate and increasing use of plants for herbal remedy in the African sub region, it is important that scientific experimentation be carried out to ascertain the safety and possible side effects of the various parts of these plants on sensitive organs of the body like the kidney. This study was aimed at investigating the effect of this popular member of the *Jatropha* species on the kidney.

MATERIALS AND METHODS

Plant Material

The root of *Jatropha gossypifolia* was collected at Akure, Ondo State, Nigeria and was authentically identified at the herbarium of the Department of plant Biology, University of Ilorin.

Extract Preparation

The root bark was removed and sun-dried for seven days after which it was oven-dried at 50 °C for 24 hours to constant weight. It was ground into fine powder and weighed 520g weighed. The powder was soaked in 10L of 70% ethanol for 24 hours and extracted with Soxhlet. The extract was concentrated using Rotary Evaporator (Laborato 4000, China). A final weight of 35.70g of the ethanolic extract was obtained representing 6.87% yield of the dry powder. A standard concentration of 10mg/ml was prepared by dissolving 10g in 1000mL of distilled water.

Animal Material

One hundred and five albino rats (*Rattus norvegicus*) weighing between 100-190g were procured from the animal house, Department of Biochemistry, University of Ilorin, Nigeria were acclimatized for two weeks at 27°C and 12 hours light/dark cycle. They were fed with grower mash (Bendel Feeds and Flour Limited, Ilorin) with clean water *ad libitum*.

Experimental Design

The rats were divided into groups I, II, III and IV respectively. Group I served as the Control while Groups II, III and IV were subdivided into two groups each, which are IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa and IVb.

In addition to the normal feed and water the groups received the following extract/drug by oral intubation:

- Group IIa, 10 mg/kg b.w extract of *Jatropha gossypifolia*
- Group IIIa, 20 mg/kg b.w extract of *Jatropha gossypifolia*
- Group IVa, 30 mg/kg b.w extract of *Jatropha gossypifolia*
- Group IIb, 10 mg/kg b.w extract plus 10 mg/kg b.w Prednisolone
- Group IIIb, 20 mg/kg b.w extract plus 10 mg/kg b.w Prednisolone
- Group IVb, 30 mg/kg b.w extract plus 10 mg/kg b.w Prednisolone
- Each group and subgroup were further divided into three classes A, B and C as below:

All procedures involving the use of animals in this study complied to the guiding principles for research involving animals as recommended by the declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the care and use of animals¹³.

Blood collection

Twenty-four hours after the last doses were administered for each of the Classes, the animals were anaesthetised with chloroform vapour and blood samples were collected by left cardiac puncture in the carotid arteries. The blood samples were collected into clean centrifuge tubes and the serum urea concentration, which is indicative of renal function, was determined by the method described by Kassirer J.P.¹⁴.

It should be noted that the animals were sacrificed in subgroups as indicated in Table 1.

Table 1: Summary of Administration

Group I 0 mg/kg b.w extract, 0 mg/kg b.w drug	Group IIA 10 g/kg b.w extract	Group IIb 10 mg/kg b.w extract + 10 mg/kg b.w drug	Group IIIa 20 g/kg b.w extract	Group IIIb 20 mg/kg b.w extract +10 mg/kg b.w drug	Group IVa 30 mg/kg b.w extract	Group IVb 30 mg/kg b.w extract + 10 mg/kg b.w drug	Day of Sacrifice
5	5	5	5	5	5	5	7
5	5	5	5	5	5	5	10
5	5	5	5	5	5	5	14

Tissue preparation for Histology

The kidneys were carefully dissected out, trimmed of all fat and blotted dry to remove blood. Their weight was noted and fixed in 10% formol-saline. The fixed tissues were transferred to a graded series of ethanol and then cleared in xylene. Once cleared, the tissues were infiltrated in molten paraffin wax in the oven at 58°C. Serial sections of 5µm thick were obtained from a solid block of tissue, fixed on clean slides stained with haematoxylin and eosin stains, and examined with the light microscope.

Statistical Analysis

Data were expressed as means $\pm$ standard deviation (SD). Statistical analyses were performed using one-way Analysis of variance (ANOVA) test and the Scheffe's post-hoc test. Unless mentioned otherwise, a p value ≤ 0.05 was regarded as statistically significant.

RESULTS

Serum Urea Concentration

Serum concentration was significantly increased ($p < 0.05$) in each of the treated groups compared with the control. The serum urea levels (all values in mmol/L) were 6.85 ± 0.31 for control rats, 19.57 ± 2.63 and 16.88 ± 2.59 respectively in those administered 10 mg and 20 mg of the extract; and 16.15 ± 1.43 in those given 30 mg of the extract. The mean serum urea concentration was significantly lower ($p < 0.05$) in Group IIb rats which received 10 mg of Prednisolone and 10 mg of the extract compared with Group IIa animals which received just the extract. However, there was no statistical significant difference between Groups IIIa and IIIb as well as between Groups IVa and IVb (Table 2).

Table 2: Mean serum urea concentration among groups							
Groups	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb
Serum urea (mmol/L)	6.85 ± 0.31	$19.57 \pm 2.63^*$	$15.63 \pm 1.00^*$	$16.88 \pm 2.59^*$	$15.97 \pm 2.16^*$	$16.15 \pm 1.43^*$	$15.43 \pm 1.83^*$
*Statistically different from Control at ($P < 0.05$)							

The effect of the extract on serum urea concentration appears to be time-dependent with the serum urea concentration and significantly different on days 7, 10 and 14 respectively. The mean value was highest on day 10, lowest on day 7 and medium on day 14 (Table 3).

Table 3: Mean serum urea concentration between days			
Variable	7 th day	10 th day	14 th day
Serum urea (mmol/L)	10.74 ± 0.54	23.39 ± 0.85	16.91 ± 0.60

Histology

The micrographs (Figures 1-4) revealed changes associated with the glomerular tuft and Bowman's spaces. There was shrinkage and distortion of the glomerular tufts as well as increase in the Bowman's spaces. Also observable are scarring of the glomerulus and interstitial fibrosis, which are consistent with glomerulonephritis. These changes appear to be both dosage and time-dependent as the distortion of the glomeruli is highest in rats administered 30 mg of the extract, medium in those given 20mg and least in those that received 10mg. Animals that were sacrificed on day 14 have their glomeruli more distorted than those of day 10 while animals sacrificed on day 7 were the least affected.

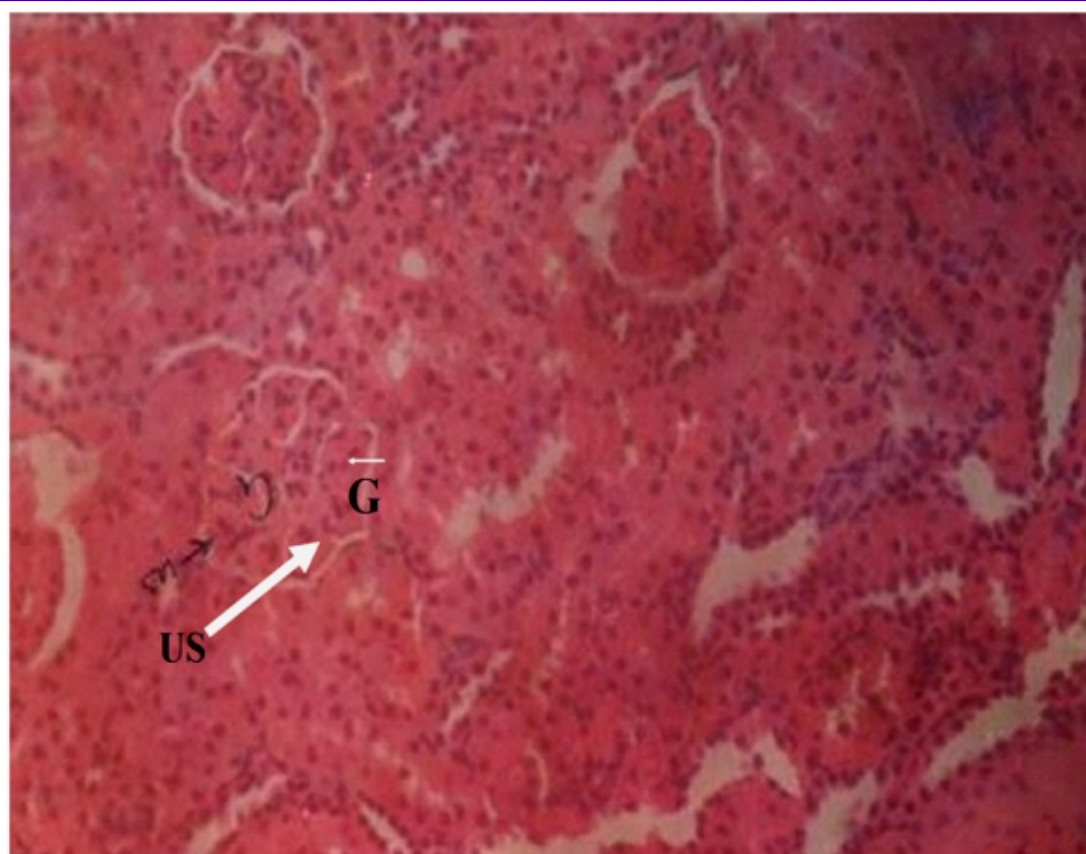


Figure 1: Cytotecture of the Control Kidney of Sprague Dawley . It shows normal architecture of the Glomeruli (G) and the Urinary spaces (US) at normal sizes. (X400)

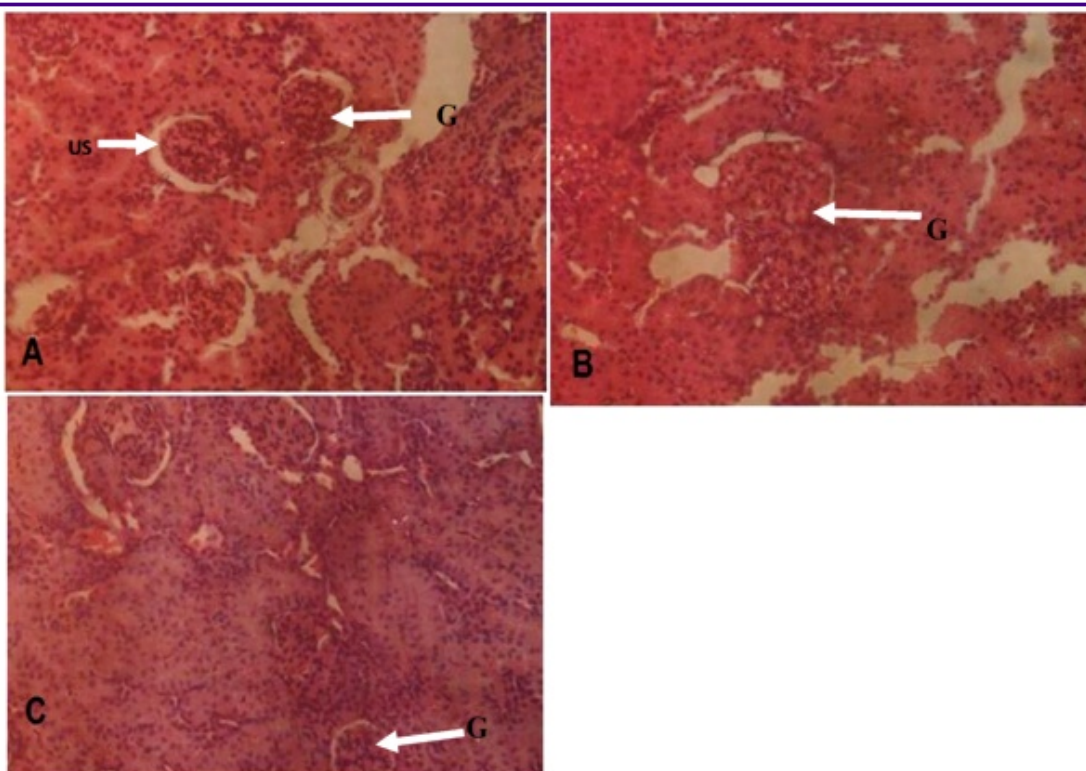
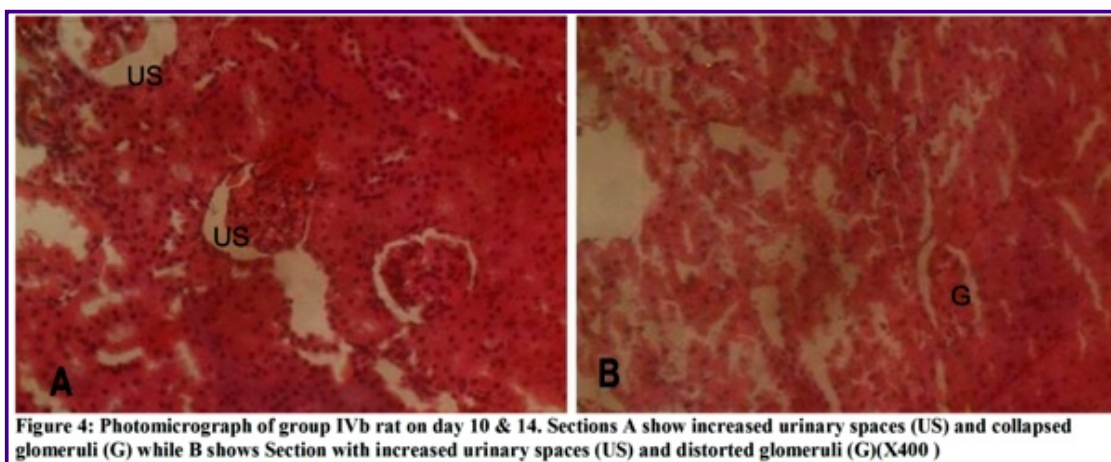
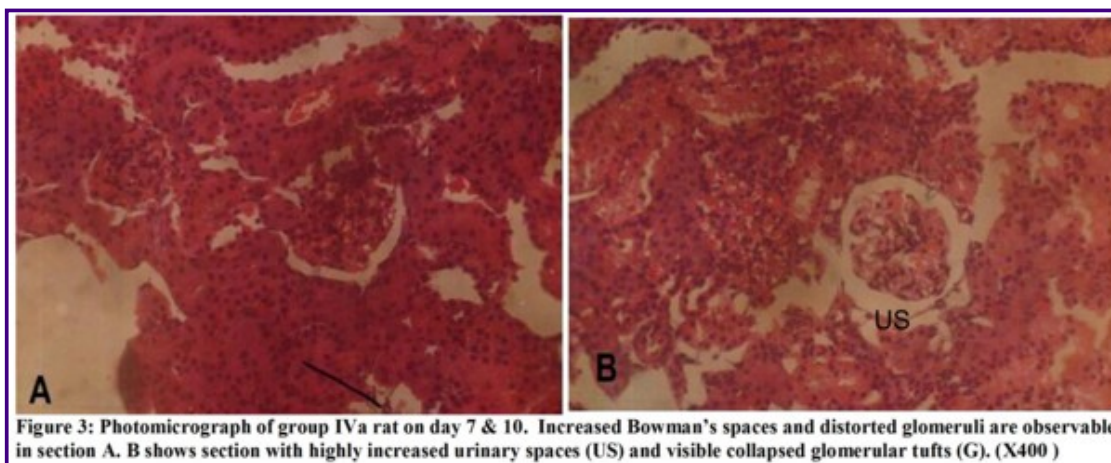


Figure 2: Histographs of animals in Group II treated for 7, 10 and 14 days (A, B & C). Section A shows a dose-dependent increase in the Urinary spaces (bowman spaces) when compared with control, indicating contraction of the capillary walls in the bowman capsule. B Sections show distorted glomeruli and increased urinary spaces (US). Glomerular tuft (G) is collapsed. Sections C shows a less shrunk glomerulus. This is an indication that the kidney is probably putting up some compensatory mechanisms to counter the effects of the extract.



DISCUSSION

The kidneys are the organs responsible for the excretion of toxic substances from the body. Their structural integrity and functional efficiency can be adversely affected when noxious substances have to be cleared from the body.

The glomerular distortion and increased urinary spaces seen in the kidneys of experimental animals may be due to the spasmolytic and vasodilatory effects of the extract. These conditions are associated with prolonged reduction in the percentage of cardiac output to the kidneys, which causes reduced glomerular pressure and collapse of the glomerular capillaries. Dilation of vessels all over the body for a prolonged time can cause cardiac depression, which can eventually lead to reduced glomerular capillary pressure and increased urinary spaces. The mesangial cells of the kidneys are contractile and modify the diameter of the glomerular capillaries in response to vasoactive substances. This agrees with Ojewole and Odebiyi⁵ findings that teramethylpyrazine (TMPZ), isolated from stems of *Jatropha* specie, possesses specific spasmolytic and vasodilator activity. General reduction in body fluid and extracellular fluid caused by haemorrhage, vomiting and diarrhoea can cause glomerular hypotension, which can also result in glomerular shrinkage, distortion and increased urinary spaces.

In addition to the histological findings, serum urea concentration was measured to ascertain the functional integrity of the kidney during the period of administration of the extract and prednisolone. Urea is the end product of protein metabolism. High serum urea concentration occurs when the amount excreted falls below that formed by metabolism. Kumar et al¹⁵ reported that elevation of blood urea nitrogen and creatinine levels is largely related to decreased glomerular filtration rate. The elevated serum urea levels seen in this study thus signifies that the plant extract impeded kidney excretory function.

Blood urea level can also be raised in conditions associated with depletion of extracellular fluid and plasma volume. Bleeding into the GIT and any form of internal hemorrhage also causes increased urea concentration. Thus the elevated serum urea level recorded might be due to the anti-coagulant effects of the plant extract in vivo. This agrees with the findings of Oduola et al⁴ that the sap of *Jatropha gossypifolia* is an anti-coagulant. It might also be due to the action of TMPZ, an amide alkaloid present in the root of the plant. TMPZ is known to cause cardiovascular and respiratory depression, which in turn can cause increased urea concentration.

It is noteworthy that the mean serum urea concentration was significantly lower in Group IIb animals which received 10 mg of prednisolone and 10 mg of the extract, compared with Group IIa animals which received only the extract. This is in consonance with the fact that prednisolone is a mineralocorticoids and in this case might have facilitated the rate of excretion of the *Jatropha* root metabolites. However, there was no statistical significant difference between the urea serum levels of Group IIIa and IIIb as

well as between Group IVa and IVb. This may suggest that 10 mg of the drug is not potent against the effects of 20 mg and 30 mg of the extract, but may exert some effects at lower doses. Furthermore, the histological sections from the kidneys of groups IIIb and IVb rats do not indicate that prednisolone exerted any ameliorative effects.

The effect of the extract on serum urea concentration is also time-dependent: lowest on day 7, highest on day 10 and medium on day 14. This is probably due to some compensatory mechanism put in place by the kidney to reduce the effect of the extract.

From the foregoing it was observed that that ethanolic extract of *Jatropha gossypifolia* is toxic to the kidneys at the dose used in this work and that prednisolone exerted very limited protective effects. We therefore suggest that more research be carried out on eliciting the mechanism of action of *Jatropha gossypifolia*.

REFERENCES

1. Odebiyi OO, Sofowora EA. Phytochemical screening of Nigerian medicinal plants II. *Lloydia*. 1978;41(3):234-46.
2. Soladoye MO, Sonibare MA, Nach AO, Alabi DA. Indiginuous angiosperm biodiversity of Olabisi Onabanjo University, Permanent Site. *Afr J Biotechnol*. 2005;4:562-564.
3. Horsten SF, van den Berg AJ, Kettenes-van den Bosch JJ, Leeftang BR, Labadie RP. Cyclogossine A: a novel cyclic heptapeptide isolated from the latex of *Jatropha gossypifolia*. *Planta Med*. 1996;62:46-50.
4. Oduola T, Avwioro OG, Ayanniyi TB. Suitability of the leaf extract of *Jatropha gossypifolia* as an anticoagulant for biochemical and haematological analyses. *Afr J Biotechnol*. 2005;4:677-681.
5. Ojewole JAO, Odebiyi OO. Neuromuscular and Cardiovascular Actions of Tetramethylpyrazine from the Stem of *Jatropha podagrica*. *Planta Med*. 1980; 38:332-338.
6. Abdu-Aguye I, Sannusi A, Alafiya-Tayo RA, Bhusnurmath SR. Acute toxicity studies with *Jatropha curcas* L. *Hum Toxicol*. 1986;5:269-274.
7. Consroe PF, Glow DE. Clinical toxicology of desert potato: Two case reports of acute *Jatropha* root ingestion. *Arizona Med*. 1975;23:475-477.
8. Mozaffari A, Rashidi I. Investigation of protective effect of prednisolone in nephropathy induced by co-trimoxazole in rat. *Pak J Med Sci* 2007;23:847-850
9. Mann BS, Chung KF. Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy. *Respir Res*. 2006;7:59.
10. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung and Trevor's Pharmacology: examination and board review. 7th Edition, 2005; 176.
11. Yazar E, Konyalioglu S, Col R, Birdane YO, Bas AL, Elmas M. Effects of vitamin E and prednisolone on some oxidative stress markers in endotoxemic rabbits. *Revue Méd. Vét.*,2004; 155, 11, 538-542.
12. Sjöden G, Lindgren U. The effect of prednisolone on kidney calcification in vitamin D-treated rats. *Calcif Tissue Int*. 1985;37:613-616.
13. World Medical Association; American Physiological Society. Guiding principles for research involving animals and human beings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283:R281-R283.
14. Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function--glomerular function. *N Engl J Med*. 1971;285:385-389.
15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchel R. Robbins Basic Pathology. 8th Edition, 2007; 542.

Correspondence:

Ukwenya Victor Okoliko
Department of Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences,
College of Health Sciences,
Bowen University, Iwo
Osun State, Nigeria
Email: victorwyn@yahoo.com

Comment of the reviewer Prof. Pilar Muñiz Rodríguez PhD. Department of Biochemist and Molecular Biology. Faculty of

Sciences. Universidad de Burgos. Spain.

Jatropha gossypifolia, is a plant with a bioactive components and are used for a range of medicinal purposes. The authors in this work, carried out a study in rats about of the toxicity of a extract obtained of the root of this plant.

The results showed toxicity in kidney, and it not is attenuated by the prednisolone, a corticosteroid that is used in the treatment of inflammatory process. These data are specially relevant, although are necessary new studies that confirm this results.

Comment of the reviewer Dra. Silvia Albillos, PhD. Institute of Biotechnology (INBIOTEC). León, Spain.

The authors present the effect on the kidney of a plant root extract obtained from *Jatropha gossypifolia*, a plant of common use in Nigeria against itching of cuts and scratches, thrombosis, syphilis and gonorrhea, among others. The study involved oral administration to albino rats of three dose levels along with or without prednisolone as an adjuvant to study the ameliorative effect of the drug.

The histological results of the study indicated glomerulonephritis and increased urinary space that seemed to be dosage and time dependent. Prednisolone did not exert any ameliorative effect at the concentrations studied. Therefore, authors conclude that the root extract of *Jatropha gossypifolia* is toxic to the kidney and increased the urea retention in the blood, though more studies would be necessary for confirmation.

Received February 8, 2010. Received reviewed June 4, 2010

Published: July 24, 2010



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:](#)

PERICARDITIS TUBERCULOSA A FORMA DE DERRAME PERICÁRDICO. REPORTE DE CASO.

Caridad Nurquez Gómez¹, Marcos D. Iraola-Ferrer², Frank C. Alvarez-Li³,
Juan Francisco Sasco Martínez⁴, Palisa Mykhaylo²,

¹Servicio de Pediatría, ²Unidad de Cuidados Intensivos y ⁴Radiología.
Hospital Regional de Malange. Malange.

³Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Meditex. Luanda.
Angola.

[marcosiraola @ yahoo.com.br](mailto:marcosiraola@yahoo.com.br)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:49-57.

RESUMEN:

La pericarditis tuberculosa es la principal causa de derrame pericárdico en África. Se presenta un caso de pericarditis tuberculosa a forma de derrame pericárdico en un niño de 13 años de edad, de nacionalidad angoleña, que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por taponamiento cardiaco, siendo necesario la realización de pericardiocentesis percutánea a ciegas de emergencia.

Se describen los estudios realizados y el tratamiento impuesto. El paciente tuvo una evolución favorable, tanto en el periodo de hospitalización como durante el seguimiento ambulatorio.

PALABRAS CLAVE: pericarditis tuberculosa, derrame pericárdico tuberculoso, taponamiento cardiaco, diagnóstico, tratamiento.

SUMMARY: TUBERCULOUS PERICARDITIS PRESENTED AS A PERICARDIAL EFFUSION. A CASE REPORT.

Tuberculous pericarditis is the main cause of pericardial effusion in Africa. A case of pericarditis tuberculosa as a pericardial effusion is presented in a 13 year-old boy from Angola. He was admitted to Intensive Care Unit due to cardiac tamponade. A blind percutaneous pericardiocentesis was performed at the emergency room.

This studies perfomed are explained as well as the treatment prescribed. The evolution of the patient was positive in the period staying at the hospital and in the follow up one.

KEY WORDS: tuberculous pericarditis, tuberculous effusion, cardiac tamponade, diagnosis, treatment (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Aunque se ha observado una disminución significativa de la tuberculosis (TB) en los países industrializados en los últimos 100 años, el número de nuevos casos en el mundo se incrementa. África, Asia, América Latina, con el 85% de la población mundial, reportan el 95% de todos los casos de TB activa y el 98% de los 2 millones de muertes resultantes por TB cada año¹. La TB extrapulmonar representa un tercio de todos los casos y los niños tienen una alta predisposición para desarrollarla. Un estudio realizado en 102 niños con TB extrapulmonar encontró la siguiente frecuencia de distribución: linfadenitis (47%), derrame

pleural (26.5%), meningitis (15.5%), TB ósea (5%), TB miliar (3%), TB abdominal (1%) y pericarditis (1%)².

Cuando está presente el derrame pericárdico la frecuencia de pericarditis tuberculosa varia. En un estudio realizado en Sudáfrica en 233 casos en los que se les realizó pericardiocentesis se definió pericarditis tuberculosa en 162 (69.5%); en contraste, la incidencia de pericarditis tuberculosa es de solamente el 4% en países desarrollados³.

La pericarditis tuberculosa es una de las formas más severa de TB extrapulmonar, causando la muerte y discapacidad en una proporción sustancial de la población afectada. En África sub-sahariana el incremento de la incidencia de pericarditis tuberculosa ha estado relacionado con la epidemia de HIV^{2,4}.

Presentamos un caso de derrame pericárdico tuberculoso en un niño de 13 años de nacionalidad angoleña que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por taponamiento cardiaco siendo necesario la realización de pericardiocentesis percutánea a ciegas de emergencia. Se describen los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados durante la hospitalización y la evolución durante el seguimiento ambulatorio.

CASO CLINICO:

Paciente de 13 años de edad, masculino, sin antecedentes personales de enfermedades previas pero sí historia de contacto cerrado con familiar con TB pulmonar reciente (1 año), antecedente que fue ocultado durante la primera semana. Dos meses antes de su hospitalización comenzó con dolor torácico y pérdida de peso a pesar de alimentarse bien, posteriormente comenzó con fiebre y dificultad respiratoria ligera al esfuerzo acudiendo a un centro de salud donde le iniciaron tratamiento empírico con quinina por sospecha de malaria. No se obtiene mejoría, intensificándose el dolor torácico y la dificultad respiratoria acudiendo al servicio de urgencias donde se decide el ingreso en el servicio de pediatría.

Al examen físico se encontraron los ruidos cardiacos rítmicos, taquicárdicos (FC: 124 lpm) y de muy bajo tono, pulso débil, el murmullo vesicular estaba muy disminuido en ambos campos pulmonares y sin estertores, pero con evidente dificultad respiratoria (FR: 30 rpm). Se le realiza radiografía de tórax donde se observó un marcado aumento del área cardiaca (Figura 1a).



Figura 1a. Radiografía de tórax al ingreso. Manifiesto aumento del área cardiaca.

En el electrocardiograma (ECG) tenía taquicardia sinusal y microvoltaje en todas derivaciones (Figura 2a). La ecocardiografía puso de manifiesto derrame pericárdico sin otras alteraciones (Figura 3a).

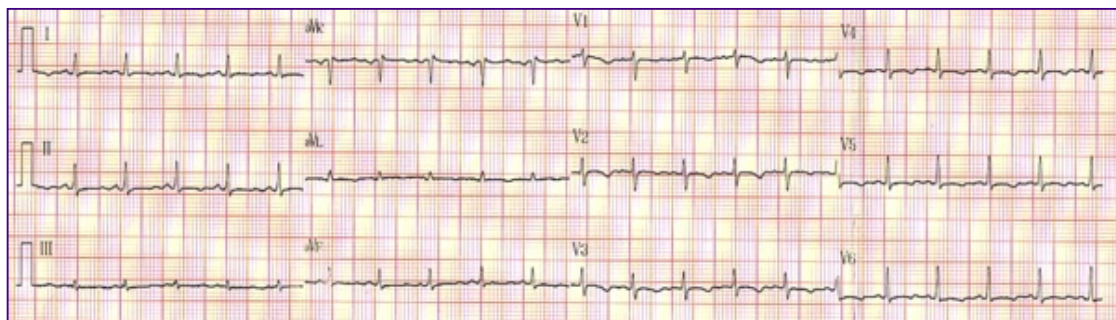


Figura 2a. Electrocardiograma al ingreso. Presencia de microvoltaje en todas las derivaciones.



Figura 3a. Ecocardiografía al ingreso. Marcado derrame pericárdico.

Con los hallazgos clínicos y los resultados de las pruebas realizadas se decide trasladar a la UCI donde se realiza pericardiocentesis por punción percutánea a ciegas de emergencia por el peligro de taponamiento cardíaco, proceder que transcurre sin complicaciones, obteniéndose 300 ml de líquido pericárdico serohemático fluido que no coagula.

Se envían muestras para estudio citoquímico, citológico y examen directo en busca de *Mycobacterium tuberculosis* informando los siguientes resultados: citoquímico: densidad 1010, proteínas 56.7 g/l, glicemia 2,81 mmol/l, hematíes abundantes; citológico: exudado constituido por abundantes hematíes y algunos linfocitos, no se observaron polimorfonucleares ni células tumorales, células mesoteliales en estadios degenerativos; BAAR negativo.

Después de realizada la pericardiocentesis mejora la dificultad respiratoria y la frecuencia cardíaca. El resto de los estudios realizados fueron normales (hemograma con diferencial, eritrosedimentación, test rápido para el diagnóstico de malaria y VIH). Se inicia tratamiento antibiótico con ceftriaxona intravenoso y en conjunto con neumología se acuerda comenzar tratamiento con drogas antituberculosas (pirazinamida 1g/día, rifampicina 300 mg/día e isoniazida 150 mg/día por dos meses). Al segundo día de estar en UCI se le agrega al tratamiento esteroide, primero hidrocortisona IV (10 mg/Kg) seguido por prednisona oral (60 mg/día) en dosis decreciente hasta retirar al décimo día. Dos semanas después de iniciado el tratamiento el paciente se encontraba asintomático y el examen físico no reveló anormalidades.

Las pruebas realizadas en ese momento (radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía) mostraron manifiesta mejoría en comparación con las realizadas al inicio de la enfermedad (Figuras 1b, 2b y 3b).

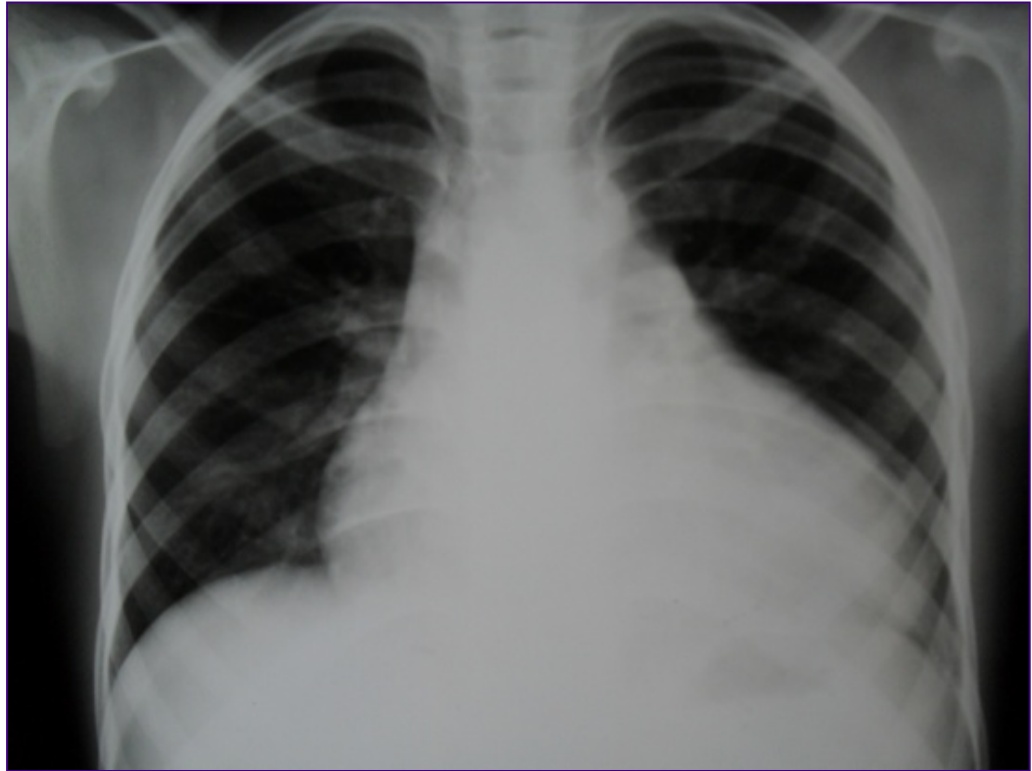


Figura 1b. Radiografía de tórax después de dos semanas de tratamiento. Comparada con la radiografía inicial, reducción del área cardíaca.



Figura 2b. Electrocardiograma después de dos semanas de tratamiento. Normalización del voltaje en todas las derivaciones.



Figura 3b. Ecocardiografía después de dos semanas de tratamiento. Ausencia de derrame pericárdico.

Se da alta del hospital continuando tratamiento antituberculoso y seguimiento médico ambulatorio. En consulta realizada 15 días después del alta (1 mes de iniciados los síntomas y el tratamiento) el paciente estaba asintomático y tampoco fueron encontradas anomalías en el examen físico.

DISCUSIÓN.

La pericarditis tuberculosa se presenta clínicamente en tres formas: derrame pericárdico, pericarditis constrictiva y la combinación de derrame y constrictión. La presentación clínica es variable debiendo ser considerada en todos los casos de pericarditis sin un curso de instalación rápido. El derrame pericárdico tuberculoso usualmente se desarrolla insidiosamente, presentando síntomas sistémicos no específicos, como fiebre, sudoración, fatiga y pérdida de peso.

El dolor torácico, la tos y la disnea son comunes aunque el dolor pericárdico severo y agudo característico de la pericarditis idiopática es inusual¹. Nuestro paciente inició la sintomatología dos meses antes de ser hospitalizado con dolor torácico ligero y pérdida de peso, añadiéndosele dos semanas antes de la hospitalización fiebre y dificultad para respirar. Son estos dos síntomas, fiebre (73-97%) y disnea (80-88%), los más frecuentes, seguidos por el dolor precordial (39-59%), aunque esta frecuencia puede variar según las series estudiadas. El roce pericárdico (37-84%) puede estar presente y raramente es trifásico^{1,5-7}.

En el examen físico de nuestro paciente se encontró movimiento precordial disminuido y tonos cardíacos apagados. La ingurgitación yugular no fue encontrada. El compromiso hemodinámico es variable y dependerá de la velocidad de instalación y cuantía del derrame, pudiendo existir hipoperfusión con hipotensión, disminución o ausencia de pulsos periféricos con extremidades frías y oliguria en los casos más graves. En lactantes y niños pequeños, la taquicardia puede ser en ocasiones el único signo presente.

Cuando se instala el taponamiento cardíaco, complicación común y tardía, puede encontrarse la tríada de Beck caracterizada por: 1) caída de la presión arterial, 2) elevación de la presión venosa, 3) "corazón callado y quieto"⁵⁻⁶. El taponamiento cardíaco cuando se presenta en estadios clínicos tempranos de la pericarditis tuberculosa es el mejor factor predictivo para el desarrollo subsecuente de pericarditis constrictiva⁸. La linfadenopatía periférica es una complicación común pero en ocasiones tardía, afectando la mayor parte de las veces los ganglios cervicales, reportándose en el 13% y el 28% de los casos con derrame pericárdico tuberculoso⁶.

Varios estudios resultan útiles para el diagnóstico indirecto de la pericarditis tuberculosa, como son el ECG, la radiografía de tórax, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética. El ECG es anormal en casi todos los casos de derrame pericárdico, usualmente se observan cambios no específicos del segmento ST y la onda T. La elevación del segmento ST, característica de la pericarditis aguda, se observa solamente entre el 9% y el 11% de los casos. La presencia de microvoltaje (complejos menor de 5 mm en derivaciones de miembros y menos de 10 mm en derivaciones precordiales) es sugerente de la presencia de un gran derrame pericárdico, alteración encontrada en el ECG de nuestro paciente. Puede observarse también fibrilación auricular, usualmente transitoria, en el 4% de los casos, mientras que la alternancia eléctrica, marcador de taponamiento cardíaco, es inusual^{1,5,7,9}.

La radiografía de tórax muestra ensanchamiento del área cardíaca en más del 90% de los casos con imagen globular o apariencia de "botella de agua", demostrando TB pulmonar activa en el 30% y derrame pleural en el 40 al 60% de los casos. Se ha demostrado una buena correlación entre la cardiomegalia observada en la radiografía y la cantidad de líquido aspirado durante la pericardiocentesis convirtiéndose de esta forma en un examen de relevancia para la identificación de grandes

derrames pericárdicos en países en desarrollo^{5-6,10}. La ecocardiografía es el mejor método diagnóstico no invasivo para detectar la presencia de derrame pericárdico no siendo así para determinar la patogénesis, si bien las bandas de fibrina en pericardio visceral son típicas pero no específicas de la TB^{1,6,11}. En la TC de tórax pueden encontrarse cambios típicos de los nódulos linfáticos mediastinales en casi el 100% de los casos (por ejemplo, tamaño mayor de 10 mm y centros hipodensos)⁶.

Dentro de los métodos directos para el diagnóstico de la etiología tuberculosa está la pericardiocentesis, recomendada en todos los pacientes en los que se sospecha TB. El taponamiento cardíaco, presente en el 10% de los pacientes con derrame pericárdico tuberculoso, es una indicación absoluta para la pericardiocentesis.

El líquido pericárdico es serohemático en el 80% de los casos, el líquido que obtuvimos en nuestro caso tenía esa característica. Un líquido similar puede encontrarse en caso de enfermedad maligna o como consecuencia de un trauma penetrante, ambas condiciones fueron descartadas en nuestro paciente, la primera por no encontrar evidencias en el estudio citológico y la segunda por la ausencia de antecedentes de haber recibido trauma torácico.

Típicamente el líquido del derrame pericárdico es un exudado y se caracteriza por alto contenido de proteínas e incremento del conteo de leucocitos con predominio de linfocitos y monocitos. En el líquido obtenido por nosotros no fue posible el conteo leucocitario por la presencia de abundantes hematíes aunque sí pudo ser definido como un exudado (baja densidad y alto contenido de proteínas). La técnica de drenaje del líquido pericárdico por pericardiocentesis ha demostrado ser eficaz y segura. La pericardiocentesis percutánea puede ser realizada de emergencia a ciegas o bien guiada por ecocardiograma transtorácico.

La utilización del ecocardiograma es útil para refinar el procedimiento y es parte esencial en la técnica de instalación, pues permite determinar el sitio de punción, definir el curso de la aguja, determinar la profundidad y mediante la inyección de solución fisiológica de contraste, se puede confirmar la localización intrapericárdica de la aguja.

El mejor sitio de punción ha sido descrito como el punto en el cual la mayor acumulación de líquidos es más cercana a la superficie corporal, siendo la localización subxifoidea izquierda la más frecuente (Figura 4). La aguja debe ser de un largo que alcance el derrame (6 cm puede ser adecuado) usando frecuentemente un Teflón número 16, 18 o 20, según las características del paciente.

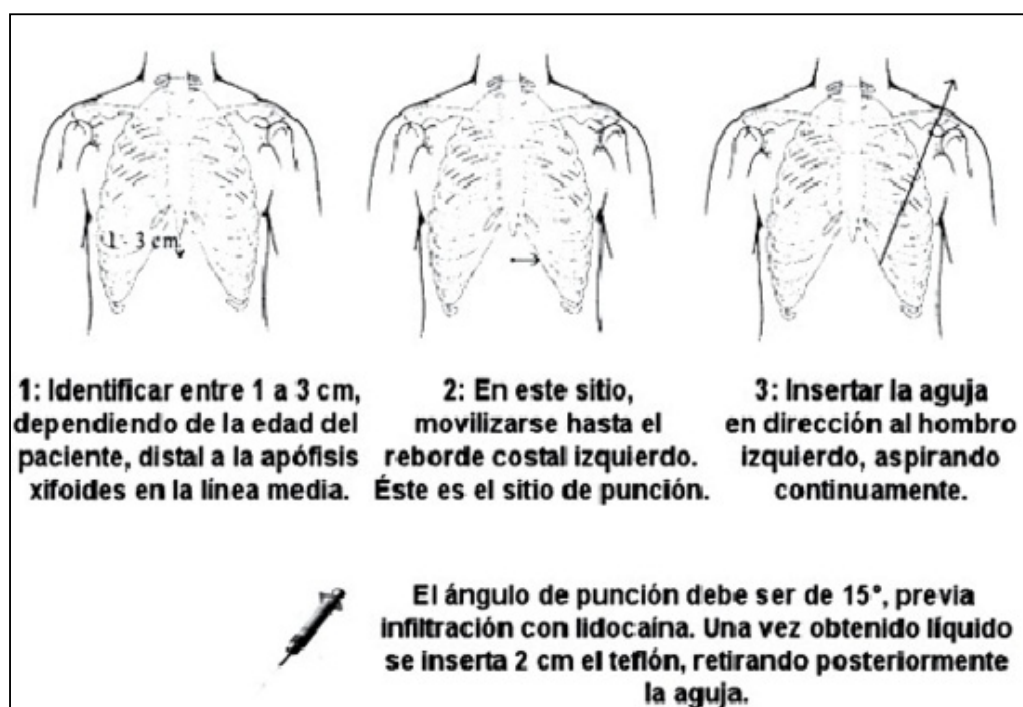


Figura 4. Técnica de pericardiocentesis. Sitio de punción.

Idealmente el procedimiento se debe realizar bajo sedación, analgesia sistémica y anestesia local, con monitorización no invasiva continua la cual debe incluir: monitorización electrocardiográfica, presión arterial y saturación transcutánea de oxígeno, por ello es recomendable realizar este procedimiento en la UCI o laboratorio de cateterismo cardíaco donde existen condiciones de monitorización por un lado y por otro los medios adecuados para tratar posibles complicaciones, que incluye manejo de la vía aérea y apoyo cardiorrespiratorio⁵.

Dentro de las complicaciones más serias de la pericardiocentesis están: la laceración y perforación del miocardio y de vasos coronarios, embolismo aéreo, neumotórax, arritmias (usualmente bradicardia vasovagal) sepsis intrapericárdica, trombo del ventrículo izquierdo y punción de cavidad peritoneal o viscera abdominal.

Las complicaciones menores son las más frecuentes, siendo el dolor local la predominante, otras complicaciones menores descritas son: dislocación del catéter, necesidad de pericardiocentesis repetida, bloqueo del catéter, infección local de la piel,

sangramiento local, desconexión del sistema³.

El examen directo para detectar el bacilo en el líquido pericárdico fue negativo, varios estudios han documentado la variabilidad existente, con rangos de 0 a 42%. Esa misma variabilidad es observada con el cultivo del líquido pericárdico, 53% al 75% dependiendo del método de cultivo. Cuando no se obtiene información diagnóstica del líquido pericárdico o del examen del esputo, el estudio del contenido gástrico, cultivo de orina y biopsia de nódulo linfático puede ser usado. Aunque se han sugerido varios criterios diagnósticos de pericarditis tuberculosa, el diagnóstico definitivo puede ser un problema. En los países con alta prevalencia de TB se ha propuesto un esquema práctico que aparece en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de pericarditis tuberculosa en países y comunidades donde la TB es endémica.

Categoría y criterio

Pericarditis tuberculosa definida

- Bacilo tuberculoso encontrado en el extendido o cultivo del líquido pericárdico y/o
- Bacilo tuberculoso o granuloma caseificado en examen histológico del pericardio.

Pericarditis tuberculosa probable.

- Evidencia de pericarditis en paciente con TB demostrada en cualquiera otra localización del cuerpo y/o
- Exudado pericárdico linfocítico con actividad elevada de ADA (*adenosine deaminase*), y/o
- Buena respuesta a la quimioterapia antituberculosa.

Tomado de: Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005; 112: 3608-3616.

La evaluación diagnóstica en pacientes con sospecha de derrame pericárdico tuberculoso en regiones endémicas y no endémicas se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Evaluación etiológica integrada en pacientes con sospecha de derrame pericárdico tuberculoso.

Evaluación inicial.

- *Radiografía de tórax*: revela cambios sugerentes de TB pulmonar en el 30% de los casos.
- *Ecocardiografía*: la presencia de un gran derrame pericárdico con bandas de fibrina es sugerente pero no específico de etiología tuberculosa.
- *TC o RM de tórax*: son modalidades alternativas de imágenes disponibles para evidenciar el derrame pericárdico y linfadenopatía traqueobronquial y mediastinal típica (>10 mm, centro hipodenso)
- *Cultivo de esputo, aspirado gástrico y/o orina*: debe ser considerado en todos los pacientes.
- *Biopsia de nódulo linfático del escaleno derecho*: si el líquido pericárdico no es accesible y la linfadenopatía está presente.
- *Prueba cutánea de tuberculina*: de poca utilidad en regiones de alta prevalencia de TB.

Pericardiocentesis.

- *Pericardiocentesis terapéutica*: está indicada en presencia de taponamiento cardíaco.
- *Pericardiocentesis diagnóstica*: debe ser considerada en todos los pacientes con sospecha de pericarditis tuberculosa, seguida por las siguientes pruebas:
 - Inoculación directa del líquido pleural en medio de cultivo y cultivo para *M. tuberculosis*.
 - Pruebas bioquímicas para distinguir entre exudado y trasudado (proteínas en suero y líquido; LDH en el suero y líquido).
 - Pruebas indirectas de infección tuberculosa: ADA, IFN γ , o lisozima).

Biopsia pericárdica.

- *Biopsia "terapéutica"*: forma parte del drenaje quirúrgico después de la pericardiocentesis en pacientes con regreso de taponamiento severo.
- *Biopsia "diagnóstica"*: en áreas donde la TB es endémica la biopsia no es requerida antes del comienzo del tratamiento antituberculoso empírico. En áreas donde la TB no es endémica la biopsia diagnóstica es recomendada en pacientes con más de 3 semanas de enfermedad y sin diagnóstico etiológico.

Quimioterapia antituberculosa empírica.

- *Poblaciones con TB endémica*: los estudios recomiendan quimioterapia antituberculosa empírica en derrame pericárdico con características de exudado, después que otras causas como malignidad, uremia y trauma han sido excluidas.
- *Poblaciones con TB no endémica*: revisiones sistemáticas no justifican el tratamiento antituberculoso empírico.

Modificado de: Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005; 112: 3608-3616.

Muestras para biopsia pericárdica pueden ser utilizadas para el diagnóstico de pericarditis. La biopsia pericárdica y el drenaje por pericardiotomía es un proceder menor que puede realizarse con anestesia local o general por el cirujano. La sensibilidad diagnóstica para la TB por biopsia pericárdica es del rango de 10 al 64%. La PCR (polymerase chain reaction) ha sido sugerida para la detección de DNA de *M. tuberculosis* en el líquido pericárdico. La sensibilidad del PCR es mayor en muestras de tejido (80%) que en muestras de líquido (15%). La técnica es propensa a la contaminación y a resultados falsos positivos^{1,6}.

La actividad de ADA (adenosine diaminase) elevada es sugerente de pericarditis tuberculosa. Con niveles de ADA pericárdica > 35 U/l la prueba tiene una sensibilidad y especificidad de 90% y 74%, respectivamente, para el diagnóstico de pericarditis tuberculosa. Altos niveles de ADA son un fuerte indicador pronóstico para el desarrollo de pericarditis constrictiva en la TB pericárdica¹. La lisozima pericárdica también ha sido utilizada dentro de las pruebas de pericarditis tuberculosa demostrando una sensibilidad y especificidad de 100% y 91.17%, respectivamente¹. En África y otros países en desarrollo, donde la TB es endémica, la prueba cutánea a la tuberculina tiene poco valor debido a la alta prevalencia de TB primaria y la inmunización con BCG en masa. Se considera una reacción cutánea positiva con una induración > 10 mm y fuertemente positiva cuando es > 15 mm con o sin excoiación de la piel^{1,6}.

En aproximadamente dos tercios de los casos tratados por pericarditis tuberculosa, el diagnóstico es basado en la bacteriología, la histología y el análisis del líquido pericárdico. En el resto de los pacientes una adecuada respuesta a la quimioterapia antituberculosa sirve para soportar el diagnóstico como sucedió en nuestro caso.

En contraste, las revisiones sistemáticas no justifican el tratamiento antituberculoso empírico en pacientes con pericarditis en áreas no endémicas. La quimioterapia antituberculosa incrementa dramáticamente la supervivencia en la pericarditis tuberculosa. En la era pre-antibiótica la mortalidad era de 80 a 90%, en la actualidad el rango es de 8 a 17% en pacientes HIV negativo y del 17 al 34% en pacientes HIV positivo.

El régimen de tratamiento consistente en rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por dos meses, seguidos por isoniazida y rifampicina (total seis meses de tratamiento) es altamente efectivo en pacientes con TB extrapulmonar¹.

En Angola, el Programa Nacional para el control de la TB recomienda, para la edad pediátrica, tres drogas (rifampicina, isoniazida, pirazinamida) por dos meses seguidas por dos drogas (rifampicina, isoniazida) por cuatro meses. La efectividad del tratamiento con corticosteroides en la pericarditis tuberculosa es controversial. No se han encontrado efectos beneficiosos de los esteroides en la reaccumulación del derrame pericárdico o progresión a la pericarditis constrictiva pudiendo agravar el compromiso inmunológico del huésped^{1,7}. Sin embargo, un estudio sobre la mortalidad de pacientes tratados por pericarditis tuberculosa encontró el uso adjunto de corticosteroides oral en el 59% de los participantes sin efecto independiente significativo sobre la supervivencia⁴.

REFERENCIAS

1. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005; 112: 3608-3616.
2. Maltezos HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83: 342-346.
3. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. The management of tuberculous pericardial effusion: experience in 233 consecutive patients. *Cardiovasc J South Afr* 2007; 18: 20-25.
4. Mayosi BM, Shey C, Ntsekhe M, Gumede F, Volmink JA, Maartens G, et al. Mortality in patients treated for tuberculous pericarditis in sub-Saharan Africa. *S Afr Med J* 2008; 98: 36-48.
5. Clavería C, Vergara L, Negrón S, Luz C, Zelada P, Carrasco JA. Derrame pericárdico, enfrentamiento clínico. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80(3): 267-273.
6. Cherian G. Diagnosis of tuberculosis aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J* 2004; 80: 262-266.
7. Chang C, Lee MH, Liu JW, Leu HS. Diagnosis of tuberculous pericarditis and treatment without corticosteroids at tertiary teaching hospital in Taiwan: a 14 year experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 47-52.
8. Suwan PK, Patjalongsilp S. Predictors of constrictive pericarditis after tuberculous pericarditis. *Br Heart J* 1995; 73: 187-189.
9. Wanjari K, Baradkar V, Mathur M, Kumar S. A case of tuberculous pericardial effusion. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27(1): 75-77.
10. Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. The role of chest radiography in diagnosing patients with tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J South Afr* 2005; 16: 108-111.
11. George S, Salama AL, Uthaman B, Cherian G. Echocardiography in differentiating tuberculosis from chronic idiopathic pericardial effusion. *Heart* 2004; 90: 1338-1339.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Marcos D. Iraola Ferrer.
Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Regional de Malange.
Malange, Angola.

E-mail: [marcosiraola @ yahoo.com.br](mailto:marcosiraola@yahoo.com.br), [mif @ gal.sld.cu](mailto:mif@gal.sld.cu)

Recibido, 23 de mayo de 2010.
Publicado, 12 de junio de 2010



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

PRELIMINARY REPORT ON FEMININE MEDICAL MATRICULATION IN ARGENTINA.

Larisa Ivón Carrera Mag*, Alicia Itatí Palermo PhD.**,
Alberto Enrique D'Ottavio PhD***

*Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario y
Escuela de Ciencias Médicas. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe.

**Departamento Educacional. Universidad Nacional de Luján. Buenos Aires.

***Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad
Nacional de Rosario. Rosario
Argentina

[aedottavio @ hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:58-59.

To the Editor:

In agreement with the Statistical Bulletin of the Rosario National University, medical career, perceived as a "masculine" one¹, experienced during the 90's a remarkable increase in the feminine matriculation (from 50% to 60%). This increase reached 70% at the end of 2008 and still endures. Mostly, this matches up with what happened in many Latin American and European countries²⁻⁵.

Following Reichenbach and Brown's proposal⁶ about the need of more evidence related with gender and academic medicine and basing upon former personal communications⁷⁻⁹, we carried out a triennial quantitative and qualitative analysis, ethically framed, in two medical schools (one, belonging to our University and the other, to the Litoral National University) (2005-2008). It intended to begin the investigation of the possible reasons underlying in this increasing phenomenon. Basically, we applied a toll to 22% and 15% of the total admitted masculine and feminine students (n= 510). Complementarily, 25 women and 25 men, selected from a population of 200 tolled students, were interviewed. This selection obeyed to specific guidelines for a more rich, valid and reliable registration¹⁰⁻¹².

Quantitative data evidenced a similar percentage of women and men ($85\% \pm 5\%$) in relation with the first time that most participants thought of becoming a physician (15 years) and when they made a firm decision on it (17 years). This revealed a quite short deliberative period. In this decision, women disclosed not only a significantly higher influence received from parents, close friends and mass media when compared with men ($p<0.01$) but a higher attraction for Biology as the main reason for choosing Medicine ($p<0.01$).

In contrast with men, women did not give any relevance either to the social status of Medicine or to its potential condition of independent profession. Approximately, 94% of women and men perceived Medicine as their only self-satisfying career in professional life and consequently referred no previous university studies.

Qualitatively, women looked like believing themselves able to cope with all kind of challenges demanding Medicine, feeling themselves equal to, and still more capable than men of facing difficult endeavors and succeeding in such attempt. Likewise, they expected medical career as allowing a quick and well-matched working option and felt that Medicine kept being attractive by offering a wide range of specialties, gave proper access to different functions and provided personal autonomy, which rendered them independent from different life circumstances. Beyond the image women-mother, socially and culturally constructed in all the interviewed women, they seemed to visualize Medicine as allowing their simultaneous development as women, mothers and physicians. Furthermore, they envisaged the man-tailored Medicine as a challenge for reverting such status.

This preliminary report points out that beyond the non critic simplification supported by those convinced that men are searching more rentable ecologic niches considering medical "proletarization", worth deepening psychological, sociological and cultural reasons also exist¹³.

REFERENCES

1. LaWanda W. Female faculty in male-dominated fields: Law, medicine, and engineering. *New Directions for Higher Education* 2008; 143:63-72
2. Boletines Estadísticos. Secretaría de Planeamiento. UNR. UNR Editora, Rosario, Argentina, 1991- 2008
3. Boletín Digital UNESCO IESALC N° 119. Imagen sobre Participación femenina en la matrícula de Educación Superior Abril 2006 [vista 21 Marzo 2007]. Available from: <http://www.iesalc.unesco.org.ve/images/PartFemMatricula.gif>
4. Bickel J. Women in Academic Medicine. *JAMWA* 2000; 55: 10-3
5. De Angelis CD. Women in Academic Medicine: New insights. *Same sad news BMJ* 2000; 342: 425-27
6. Reichenbach L and Brown H. Gender and academic medicine: impacts on the health workforce. *British Medical Journal* 329: 792-795, 2004
7. D'Ottavio AE, Imperiale G, Villar IJ. Why Argentinian students studied Medicine then and now *Academic Medicine* 1997; 72: 833-34
8. LI Vago, LI Carrera, TE Tellez, AE D'Ottavio. Study of the decision making process for the medical career. *Biocell* 2003; 27: 227-28
9. Palermo AI. El acceso de las mujeres a la educación universitaria *Revista Argentina de Sociología* 2006; 4: 11-46
10. Strauss A. *Qualitative analysis for social scientists*. Cambridge UK University of Cambridge Press, 1987
11. Strauss A, Corbin J. *Basics of qualitative research. Techniques and Procedures for developing Grounded Theory* 2nd ed. Sage Publications, London, UK, 1998
12. Morse J. *Qualitative research methods*. Sage Publications; Beverly Hills:, US, 1994
13. Risberg G, Johansson EE, Harnberg K. A theoretical model for analyzing gender bias in Medicine. *Int. J. Equity Health*. August 2009; 8: 28 [vista 28 diciembre 2009]. Available from:: <http://www.equityhealthj.com/content/8/1/28>

Correspondence:

Alberto Enrique D'Ottavio
Matheu 371
2000 Rosario (Santa Fe)
ARGENTINA
Email: aedottavio@hotmail.com

Recibido 8 de mayo de 2010.
Publicado: 22 de Mayo de 2010



Letters to the Editor / Cartas al Editor

BASIC LIFE SUPPORT COURSE FOR SHOP ASSISTANTS IN A SAGUA LA GRANDE CITY COMMERCIAL CENTER

**Héctor Díaz Águila, Mercedes Véliz Sánchez, Diana de la Cruz Pérez,
Milton Britton Barillas, Yendry Mederos Benitez**

**Intensive Care Department. Sagua la Grande University Hospital.
Villa Clara. Cuba**

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:60-61

To the Editor:

The incidence of out of hospital cardiac arrest is unknown in Cuba. In the United Kingdom it is 123 per 100 000 per year¹. Starting cardiopulmonary resuscitation (CPR) as soon as possible after an out of hospital cardiac arrest occurrence, significantly increases survival rates². It is important to train many persons in Basic Life Support (BLS) to provide a satisfactory CPR whenever a cardiac arrest occur. BLS training courses must be: easy to teach, easy to learn, easy to remember and skilled retained. Previous studies have found that after an initial training course CPR skills decline as early as two weeks later³. Commercial centers are visited by thousands people every day, but in our city, shop assistants are not CPR trained. The aim of the present research is to determine the 12 weeks skills retention of the BLS training course given to shop assistants of a commercial center in the city of Sagua la Grande.

A prospective and educational intervention research carried out from December, 2009 to March 2010. The commercial center "La Sirena" was randomised selected over 32 stores in Sagua la Grande city. Informed consent was obtained from the General Manager and all participants in the study. 16 shop assistants were enlisted in the study.

BLS training course: three sessions BLS training course based in the The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005⁴ was developed (Copyright European Resuscitation Council - www.erc.edu - approval 2009/026). The course, the performance of BLS and the evaluation were carried out after the employees finished their daily work. First session: Complete information about the research. Pre-test to evaluate the participants' knowledge about CPR (16 participants). Second session: view and discussion of a BLS course video specially produced in collaboration with Sagua Vision TV channel. Third session: performance under the surveillance of three BLS instructors, manoeuvres to determine vital signs, open airways, chest compressions, mouth to mouth breathing and final rescue positioning of the victim.

A theoretical and practical post test was applied; the evaluation including the observation and evaluation of the CPR manoeuvres performed and the marks of the theoretical test of each participant was recorded (13 subjects). 12 weeks later a final theoretical and practical evaluation was carried out to determine the skills retention (14 subjects). The evaluation by three BLS instructors was consider satisfactory when 70 percent or more of the CPR manoeuvres were carried out without difficulties and the 70 percent or more of the theoretical question were answered correctly.

All participants failed the pre-test in the first session; the third session final practical CPR performance and theoretical test was passed by 11 shop assistants (84,6%); finally, 10 subjects (71,4%) failed the theoretical and practical test set 12 weeks after the Basic Life Support course.

Main finding: Must of the shop assistants involved in the study failed both, practical and theoretical tests 12 weeks after the course.

Strengths and weaknesses of the study: the randomised selection of the commercial center ensured the truthfulness of the main result. All subjects gave the informed consent to participate in the study. The quality of the video used in the course was the best.

Weakness: age, sex and educational level of participants were not taken into account to discriminate the difference between both, successful and failure participants. The observations of the BLS instructors do not detail the rate of chest compressions and the mouth to mouth breathing. Automated external defibrillation training was not given because in the included commercial center this device was not available.

Proposals for future studies: include the variables: age, sex, educational level in the design of future studies. Develop all sessions at the beginning of work or during the remaining days in order to avoid false results in the interpretation of the retention of skills and test marks. Automated external defibrillation training must be given in the course.

The skills of Basic Life Support course given to the shop assistants were not retained during 12 weeks.

REFERENCES

- 1.- Norris RM, UK Heart Attack Study (UKHAS) Collaborative Group. Circumstances of out of hospital cardiac arrest in patients with ischaemic heart disease. *Heart* 2005;91:1537-1540.
- 2.- Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO et al. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Ann Intern Med* 1993;22:1652-1658.
- 3.- Rawlins L, Woollard M, Williams J et al. Effect of listening to Nellie the Elephant during CPR training on performance of chest compressions by lay people: randomised crossover trial. *BMJ* 2009;339:b4707.
- 4.- Handley A, Koster R, Monsieurs K, Perkins G, Davies S, and Bossaert L. The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2005; 67S1: S7-S23

Correspondence:
Professor Hector Diaz Aguila
Intensive Care Department
University Hospital of Sagua la Grande.
Sagua la Grande. Villa Clara.
Cuba
Email: [hdiaz @ hospisag.vcl.sld.cu](mailto:hdiaz@hospisag.vcl.sld.cu)

Recibido 23 de mayo de 2010.
Publicado: 30 de mayo de 2010



Letters to the Editor / Cartas al Editor

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) Y CÁNCER DE MAMA

Enrique García-Toro, Belinda Reyes Prieto, Maximiliano Rodrigo Gómez de la Bárcena y Pedro de Llano Varela

**Servicio de Anatomía Patológica.
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Burgos, España.**

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:62-64.

Sr. Editor:

El cáncer de mama es una enfermedad muy frecuente en la mujer y representa la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. Sin embargo es una patología muy heterogénea en su comportamiento biológico y en su respuesta a las distintas terapias¹. Actualmente el pronóstico se establece en base al estadio y grado histológico, pero esto no explica porque tumores semejantes muestran una evolución clínica y respuesta al tratamiento diferentes^{2,3}. Seguramente existen diferencias entre los mismos a nivel molecular.

Actualmente se han desarrollado técnicas moleculares ("microarray" o matriz de DNA) que permiten definir grupos de tumores con un retrato o firma molecular semejante y distinta al resto de grupos. Estos grupos parecen ser mucho más homogéneos en cuanto a su comportamiento y respuesta terapéutica que las clasificaciones previas^{3,7}. Así se han descrito varios tipos moleculares de los cuales el luminal es el más frecuente, el que tiene un mejor pronóstico y dianas terapéuticas específicas al ser sensibles a la terapia hormonal^{3,5}.

El tipo basal es menos frecuente (15% del total), con un comportamiento biológico más agresivo y no tiene un tratamiento específico en la actualidad al ser negativo para receptores hormonales y para la diana de trastuzumab (receptor HER-2)^{6,8-9}. Se ha observado que los tumores basales muestran sobreexpresión y amplificación de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), sugiriendo que podría ser un marcador de este tipo molecular. Parece claro que la sobreexpresión del receptor EGFR es más frecuente en el carcinoma de tipo basal, pero su nivel de expresión y valor pronóstico en cáncer de mama en general no está muy claro en la literatura¹⁰⁻¹². Todas las células muestran en su superficie externa receptores de membrana que al ser estimulados por ligandos específicos generan una respuesta intracelular generando cascadas de señales necesarias para la reparación y renovación de las células y tejidos.

El EGFR fue uno de los primeros receptores de membrana descritos. Los receptores EGFR (HER-1) pertenecen a una familia de receptores (HER) compuesta por cuatro miembros homólogos (HER-1, HER-2 neu, HER-3 y HER-4). Cada receptor de este tipo es una glicoproteína transmembrana con tres dominios diferentes: extracelular o de unión al ligando, transmembrana, e intracelular con actividad tirosín-quinasa, la fosforilación de este último origina el inicio de la cascada de señales intracitoplasmática.¹³⁻¹⁶ La sobreexpresión de EGFR (HER-1) es una característica molecular de numerosos tumores humanos sólidos (carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma de ovario, carcinoma colo-rectal, neoplasias del sistema nervioso central, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, etc)¹⁷.

En los últimos años se han desarrollado drogas capaces de inhibir la actividad del receptor HER-1 actuando algunas sobre el dominio extracelular y otras sobre el dominio intracelular (pequeñas moléculas inhibidoras de tirosin-quinasa). Algunas de estas moléculas ya se están utilizando en grupos seleccionados de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y con carcinoma colo-rectal¹⁷. Algunos estudios señalan que la sobreexpresión de EGFR en el carcinoma de mama se asocia a un peor pronóstico y a una menor respuesta a las terapias habitualmente usadas (quimioterapia y hormonoterapia)^{11,18}. Además es posible que en el futuro este grupo de neoplasias de mama con sobreexpresión y amplificación de EGFR puedan ser tratadas con

terapias específicas dirigidas contra el dominio extracelular o sobre el dominio intracelular (pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad tirosín-quinasa)^{10,19-20}.

Por esto son necesarios más estudios para determinar la frecuencia real de la sobreexpresión de EGFR en el cáncer de mama, su relación con los diferentes grupos de neoplasias de la clasificación molecular, su valor pronóstico y predictivo y por último su utilidad como diana terapéutica en casos seleccionados.

REFERENCIAS

- 1.- Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillet CE, Lakhani SR, Hanby A. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006; 49:22-34.
- 2.- Cáncer de mama. Guía para la gestión integrada de procesos relacionados con el cáncer: "proyecto oncoguías". Consejería de Sanidad. Dirección General de Planificación y Ordenación. Depósito Legal: VA-100/05.
- 3.- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001;98:10869-10874.
- 4.- Nuyten DSA, Chang HY, Brown PO, Van de Vijver MJ. Reproducibility of molecular portraits in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7(Suppl 2): P4.26doi: 10.1186/bcr1156.
- 5.- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418-8423
- 6.- Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol*. 2006;37:1217-1226.
- 7.- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
- 8.- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-5374.
- 9.- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1368-1376.
- 10.- Bhargava R, Gerald WL, Li AR, Pan Q, Lal P, Ladanyi M, Chen B. EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations. *Mod Pathol*. 2005;18:1027-1033.
- 11.- Tsutsui S, Kataoka A, Ohno S. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor in recurrent breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002. 8: 3454-3460.
- 12.- Walter RA, Oearing SJ. Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53: 167-176.
- 13.- Muthuswamy SK, Gilman M, Brugge JS. Controlled dimerization of ErbB receptors provides evidence for differential signaling by homo and heterodimers. *Mol Cell Bio* 1999. 19: 6845-6857.
- 14.- Chan TO, Rittenhouse SE, Tsichlis PN. AKT/PKB and other 03 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositidedependent phosphorylation. *Annu Rev Biochem* 1999;68: 965-1014.
- 15.- Fernández JC, Pérez V. El receptor de EGF (EGFR): una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores. *Biocancer* 3, 2006.
- 16.- Prenzel N, Zwick E, Leserer M. Tirosin kinase signalling in cancer: epidermal growth factor receptor - convergente point for signal integration and clasification. *Breast cancer res*. 2000, 2: 184 - 190.
- 17.- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358:1160-1174.
- 18.- Harris AL, Nicholson S, Sainsbury JR. Epidermal growth factor receptors in breast cancer: association with early

relapse and death, poor response to hormones and interactions with neu. J Steroid Biochem 1989. 34: 123-131.

19.- Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, Lamerós MBK, Pereira EM, Nesland JM, Lakhani SR, Schmitt FC. Metaplastic breast carcinoma exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. Breast Cancer Research 2005;7:R1028-R1035(DOI 1 0.1186/bcr1341).

20.- Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, Fukutomi T, Hirohashi S. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. Am J Surg Pathol. 2000;24:197-202.

AGRADECIMIENTOS: a la Mutua Madrileña y Caja de Burgos por su ayuda para la realización de este trabajo.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Enrique García-Toro.

Servicio de Anatomía Patológica

Complejo Asistencial Universitario de Burgos

Avda. del Cid 96 09005 BURGOS. España

Email: [egtoro @ hgy.es](mailto:egtoro@hgy.es)

Recibido, 9 de julio de 2010.

Publicado, 29 de julio de 2010