



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;3:1-70

Septiembre - Diciembre de 2010 / September - December 2010

## EDITORIAL /EDITORIAL

**3-4.- WATER AND ELECTROLYTES DISORDERS IN PERITONEAL DIALYSIS**

**5-6.- AGUA Y TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS EN DIÁLISIS PERITONEAL.**

Carlos G. Musso MD, PhD.

Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

## ORIGINALS / ORIGINALES

**7-15.- INFLUENCIA DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH.**

Laisa Socorro Briongos-Figuero, Pablo Bachiller-Luque, Teresa Palacios-Martín, Manuel González-Sangrado, José María Eiros-Bouza.

Medicina Familiar y Comunitaria, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Investigación. Hospital Universitario del Río Hortega. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

**16-20.- PRENATAL EXPOSURE OF PREGNANT RATS TO CIGARETTE SMOKE AND NICOTINE: EFFECTS ON NITRIC OXIDE AND FASTING GLYCEMIA IN TREATED AND UNTREATED NEONATES WITH VITAMIN C.**

Obembe O.O, Ukwenya V.O., Ige A.O, Oyeyipo I.E and Fasanmade A.A.

Department of Physiology, College of Medicine. Osun State University, Osogbo, Osun; Department of Anatomy, College of Health Sciences. Bowen University. Iwo, Osun State and Department of Physiology, College of Medicine. University of Ibadan. Nigeria.

**21-26.- ESTRÉS OXIDATIVO EN EL INFARTO CEREBRAL.**

Silvia Ruiz-Crespo, José María Trejo, Celia Guerrero, Pilar Muñiz, Mónica Cavia, Marta Herreros, María Jesús Coma. Unidad de Investigación y Servicio de Neurología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos. España

**27-33.- REACCIONES ADVERSAS A LAS QUINOLONAS EN ATENCIÓN PRIMARIA. PINAR DEL RÍO, CUBA 2009.**

Ismary Alfonso Orta, Kenia Roque Acanda, Giset Jiménez López, Yumara Díaz Castro

Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia. Pinar del Río. Cuba

**34-41.- EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD EN LA MUJER CON CONDILOMAS VULVOPERINEALES.**

Ángel García Iglesias, Silvia García Valle, Miguel Gauro, Joaquín López Marcos, Tomás Rodríguez Bravo, Consuelo Crespo Martínez, Rafael Collazos Robles.

Departamentos de Obstetricia y Ginecología, Farmacia y Cirugía. Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario. Salamanca. España

**42-46.- HISTOLOGIC AND ENZYMATIC COMPARISON BETWEEN PANGOLIN AND RAT LEFT MYOCARDIUM**

Leke J. Medubi, Ojuolape T. Aderinto, Ezekiel A. Caxton-Martins

Department of Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, University of Ilorin and Department of Physiology, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Medicine, University of Lagos. Nigeria

**47-52.- ABNORMALITY DETECTION IN ECG USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS**

Shahanaz Ayub, J. P. Saini.

Department of Electronics & Communication Engineering, Bundelkhand Institute of Engineering & Technology, Jhansi, and M.M.M. Engineering College, Gorakhpur, Uttar Pradesh, India.

**INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET**

**53-57.- WATER AND SALT METABOLISM IN THE GERIATRIC SYNDROMES**

Carlos G. Musso, José R. Jauregui

Hospital Italiano Agustin Rocca de San Justo, Hospital Italiano de Buenos Aires - Nephrology Division. Buenos Aires - Argentina

**LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR**

**58-60.- AMINAS BIÓGENAS: IMPORTANCIA TOXICOLÓGICA**

Claudia Ruiz-Capillas Pérez y Francisco Jiménez-Colmenero

Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC. Madrid. España

**61-62.- STRESS MANAGEMENT: SHOULD IT BE CONNECTED WITH YOGA AND PHYSICAL EDUCATION?**

A. Belov, R. Moustafin, L. Astakhova, M. Trushin

Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

**63-66.- DIGNIDAD Y ÉTICA DE LA PROCREACIÓN HUMANA**

Juan Llor Baños

Medicina Interna. Hospital de León. León. España

**67-70.- VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A CAPTOPRIL Y ENALAPRIL. CUBA 2005 - 2009.**

Ashley Chao Cardeso, Ivette Díaz Mato, Giset Jiménez López, Ismary Alfonso Orta, Jenny Ávila Pérez, Gilberto Piedra Ruiz

Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Facultad de Ciencias Médicas: "Dr. Salvador Allende". Ciudad Habana. Hospital General Docente: "Enrique Cabrera". Cuba



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:3-4

## Editorial:

# WATER AND ELECTROLYTES DISORDERS IN PERITONEAL DIALYSIS

**Carlos G. Musso MD, PhD.**

**Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires  
Buenos Aires. Argentina**

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

### Version española

**Given the fundamental role that the kidney has in the maintenance of homeostasis, it is not uncommon to observe the appearance of water and electrolytic disorders in patients who suffer from chronic terminal renal failure.**

**In the case of patients undergoing peritoneal dialysis, due to the particular aspects which are characteristic of this dialytic modality, there is a series of hydro-electrolytic problems which are more frequently detected in this subgroup of patients: hydrosaline retention, hypokalemia, hypermagnesemia, and respiratory alkalosis.**

**Regarding hydrosaline retention, it is observed when water and salt intake exceeds its urinary and/or dialytic excretion. The latter is observed when there is scarce ultrafiltration, be it due to an inadequate dialytic strategy or to stress of the peritoneal membrane. Concerning hypokalemia, it can be observed up to 30% of the peritoneal dialysis patients, originating from the effect of the released insulin due to the glucose absorbed from the peritoneal dwell (internal balance). Hypermagnesemia can be found in patients treated**

with cathartics or antacids magnesium-based and dialytic dwell rich in this cation. Finally, it can also be observed respiratory alkalosis due to the presence of a relative acidosis between the pH of the cephalo-raquideal liquid and the serum one.

**In conclusion:** Water and electrolytic problems in the peritoneal dialysis patients can be the consequence of the combination of renal failure as well as dialysis treatment.

## REFERENCES

- 1) Pérez Martínez J, López Montes A, Gómez Roldan C. Complicaciones médicas II. In Coronel F, Montenegro J, Selgas R (Eds). Manual práctico de Diálisis Peritoneal. Barcelona. Atrium Comunicación Estratégica. 2005:133-144
- 2) Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease. Part II: patients on dialysis (stage 5). Int Urol Nephrol. 2004;36(3):469-72
- 3) Bargman J. Noninfectious complications of peritoneal dialysis. In Khanna R, Krediet R. (Eds.) Nolph and Gokal's Textbook of peritoneal dialysis. Springer. 2009: 571-609

## CORRESPONDENCE:

Carlos G. Musso

Nephrology Department

Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina [carlos.musso @](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

[hospitalitaliano.org.ar](http://hospitalitaliano.org.ar)

---



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:5-6

## Editorial:

# AGUA Y TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS EN DIÁLISIS PERITONEAL

**Carlos G. Musso MD, PhD.**

**Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires  
Buenos Aires. Argentina**

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

### English version

**Dado el rol fundamental que el riñón posee en el mantenimiento de la homeostasis, no es infrecuente observar la aparición de trastornos electrolíticos en los pacientes portadores de insuficiencia renal crónica terminal.**

**En el caso de pacientes en diálisis peritoneal, a raíz de los aspectos particulares que caracterizan a esta modalidad dialítica, existen una serie de disturbios hidro-electrolíticos que se ven más frecuentemente en este subgrupo de pacientes: retención hidrosalina, hipokalemia, hipermagnesemia, y alcalosis respiratoria.**

**Con respecto a la retención hidrosalina, esta se observa cuando la ingesta de agua y sal excede su excreción urinaria y/o dialítica. Esta última se observa cuando existe una escasa ultrafiltración, ya sea por una inadecuada estrategia dialítica o por un agotamiento de la membrana peritoneal. En cuanto a la hipokalemia, esta puede observarse hasta en el 30% de los pacientes en diálisis peritoneal, siendo ésta originada por efecto de la insulina liberada a raíz de la glucosa absorbida del baño peritoneal (balance interno). La**

**hipermagnesemia puede hallarse en pacientes tratados con catárticos o antiácidos a base de magnesio y baños dialíticos ricos en este catión. Finalmente, puede también observarse en este grupo alcalosis respiratoria a raíz de una acidosis relativa entre el pH del líquido céfalo-raquídeo y el sérico.**

**En conclusión: los disturbios electrolíticos del paciente en diálisis peritoneal pueden ser producto tanto de la disfunción renal como de la diálisis per se.**

## **REFERENCES**

- 1) Pérez Martínez J, López Montes A, Gómez Roldan C. Complicaciones médicas II. In Coronel F, Montenegro J, Selgas R (Eds). Manual práctico de Diálisis Peritoneal. Barcelona. Atrium Comunicación Estratégica. 2005:133-144**
- 2) Musso CG. Potassium metabolism in patients with chronic kidney disease. Part II: patients on dialysis (stage 5). Int Urol Nephrol. 2004;36(3):469-72**
- 3) Bargman J. Noninfectious complications of peritoneal dialysis. In Khanna R, Krediet R. (Eds.) Nolph and Gokal's Textbook of peritoneal dialysis. Springer. 2009: 571-609**

## **CORRESPONDENCE:**

**Carlos G. Musso**

**Nephrology Department**

**Hospital Italiano de Buenos Aires - Argentina [carlos.musso @](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)**

**[hospitalitaliano.org.ar](http://hospitalitaliano.org.ar)**

---



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## INFLUENCIA DE LOS FACTORES CLÍNICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH

Laisa Socorro Briongos-Figuero<sup>1</sup>, Pablo Bachiller-Luque<sup>2</sup>,  
Teresa Palacios-Martín<sup>2</sup>, Manuel González-Sangrado<sup>3</sup>,  
José María Eiros-Bouza<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Medicina Familiar y Comunitaria, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna,  
<sup>3</sup>Unidad de Investigación. Hospital Universitario del Río Hortega.  
<sup>4</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario.  
Valladolid. España.

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:7-15

---

[Comentario del revisor Dra. María Ángeles Mantecón Vallejo, PhD.](#) Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España.

[Comentario del revisor Dr. José A. Oteo.](#) Jefe del Area de Enfermedades Infecciosas del Hospital San Pedro - Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño. España.

---

### ABSTRACT: CLINICAL AND SOCIODEMOGRAPHIC FACTORS INFLUENCING QUALITY OF LIFE OF HIV INFECTED PEOPLE

**Objetives:** Health related quality of life (HRQL) is a new clinical marker used in the assessment of chronic illness. The aim of this investigation was to describe clinical and sociodemographic factors most influential in HRQL in HIV infected people.

**Methods:** A cross-sectional study over 150 patients in a tertiary hospital. HRQL data were collected by the MOS-HIV, a disease-specific questionnaire for HIV people. Research team designed a specific template to get clinical and sociodemographic data.

**Results:** Almost three-quarters of the population were men. 64% of patients had between 1 to 4 symptoms while 21% had 5 or more. Women got worse scores in Pain and Cognitive Function domains. Stage C patients had better scores for 3 of the 11 domains of HRQL. Asymptomatic patients had better scores on all domains.

**Conclusions:** We documented a strong association between MOS- HIV quality of life domains and HIV related symptoms. The assessment of HRQOL in this population can help us to detect problems that may influence the progression of the disease.

**KEY WORDS:** Quality of life; HIV; clinical marker; health status.

---

### RESUMEN

**Objetivo:** La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) constituye un nuevo indicador clínico en la valoración de

enfermedades crónicas. El objetivo de nuestra investigación fue describir los factores clínicos y sociodemográficos más influyentes en la CVRS en personas infectadas por VIH.

**Material y método:** Se diseñó un estudio transversal en 150 pacientes de un hospital de tercer nivel midiendo la CVRS mediante el cuestionario específico MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV health Survey). Para el resto de datos el equipo investigador diseñó un modelo de recogida de datos específico.

**Resultados:** Dos terceras partes de nuestros pacientes eran varones. Un 64% que presentaba entre 1 y 4 síntomas y un 21% presentaba 5 o más. Las mujeres presentaron peores puntuaciones en las dimensiones Dolor y Función Cognitiva. Los pacientes en estadio C obtuvieron mejores puntuaciones en 3 de las 11 dimensiones de CVRS. Los pacientes asintomáticos presentaban mejores puntuaciones en todas las dimensiones.

**Conclusiones:** Se ha documentado una fuerte relación entre las dimensiones de CVRS del cuestionario MOS-HIV y la sintomatología asociada a VIH. La evaluación de la CVRS en este grupo de población permite detectar problemas asociados que pueden influir en la progresión de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Calidad de Vida, VIH; marcador clínico; estado de salud.

---

## INTRODUCCIÓN

La infección por VIH origina un importante impacto y deterioro de las funciones físicas y psicosociales del individuo. El perfil actual de estos pacientes requiere un control cercano valorando el bienestar y la percepción del paciente sobre su estado de salud<sup>1</sup>. La Calidad de Vida, y en concreto la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS), mide el impacto de la enfermedad y aporta una medida de la percepción del paciente<sup>2,3</sup>.

En la literatura científica se han identificado diversas variables que influyen en la CVRS en la población VIH, entre ellas factores clínicos y sociodemográficos como la edad y el sexo. Otras variables identificadas son falta de recursos económicos, precariedad laboral, escasez de redes familiares y/o sociales, educación incompleta, nivel de linfocitos CD4 y carga viral de VIH, presencia de sintomatología relacionada con la enfermedad (lipodistrofia, diarrea), historial de hospitalizaciones y tiempo de evolución de la infección, aparición de enfermedades definitorias de categoría SIDA e incluso la vía de transmisión de la infección y la satisfacción con el equipo médico<sup>4-7</sup>.

El proceso de aprender a vivir con el VIH es un balance y un constante ajuste entre la progresión de la enfermedad y el deseo de mantener el control de la vida y de la CVRS. La valoración de la CVRS puede determinar áreas específicas de disfunción susceptibles de tratamiento encaminado a prevenir el desarrollo de complicaciones, potencia la relación médico-paciente y es útil a la hora de diseñar herramientas específicas de intervención y como variable complementaria en la investigación<sup>8-10</sup>.

El objetivo del presente estudio fue analizar y describir el estado sociodemográfico y clínico y su relación con la CVRS en una muestra poblacional de personas infectadas por VIH y seguidas en la Consulta de VIH de un hospital de tercer nivel.

## MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio descriptivo transversal en personas infectadas por VIH en seguimiento en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. La población objeto estuvo constituida por las personas infectadas seguidas en nuestra Consulta de manera habitual y que aceptaron participar en el estudio en el periodo comprendido entre Marzo de 2007 y Abril de 2008. Se seleccionó de manera consecutiva una muestra de 150 pacientes (de acuerdo con las indicaciones de la Unidad de Investigación) mediante la firma de un consentimiento informado específico diseñado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Se elaboró un cuestionario de recogida de datos integrando instrumentos de medida (cuestionarios) de las variables que se iban a analizar:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, nacionalidad, estado civil, convivencia, paternidad, nivel de estudios, situación laboral, ingresos percibidos.
- Variables clínicas: nivel de linfocitos CD4 (medido mediante citómetro de flujo FACScalibur Becton-Dickinson®), nivel de carga vírica (medición de PCR viral mediante HIV monitor Ultrasensible Cobas-Amplicor Roche®), vía de contagio, clasificación SIDA (criterios CDC -Centers for Disease Control and Prevention-) y sintomatología.
- En cuanto a CVRS se seleccionó el cuestionario específico MOS-HIV de calidad de vida relacionada con la salud (Medical Outcomes Study HIV Health Survey). Fue desarrollado por Wu y cols. en 1991, a partir del Medical Outcomes Study, añadiendo a 16 ítems del cuestionario SF-36 aquellas escalas del estudio con un contenido relevante para los pacientes VIH<sup>11</sup>. Consta de 35 ítems agrupados en 11 dimensiones: Percepción General de Salud, Dolor, Función Física, Función de Rol, Función Social, Salud Mental, Energía, Problemas de Salud, Función Cognitiva, Calidad de Vida y Salud Transitoria. Es posible obtener los índices resumen Salud Física (ISF) y Salud Mental (ISM), mediante coeficientes de ponderación. Las puntuaciones se transforman, obteniendo valores entre 0 (peor estado de salud posible) y 100 (mejor estado de salud posible). La versión utilizada en España es la versión 2.1 del cuestionario original, adaptada y validada

con alta consistencia interna ( $\alpha$  Cronbach = 0,78-0,89)<sup>12,13</sup>.

Se contactó con los pacientes para programar una entrevista personal en la Consulta donde un solo entrevistador entrenado administró el cuestionario descrito anteriormente y elaborado por nuestro equipo. Se realizó un análisis descriptivo del perfil de la muestra y de la CVRS expresado como media  $\pm$  desviación estándar, frecuencias y porcentajes. Posteriormente, se estudió la asociación entre variables empleando la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitud dependiendo de las condiciones de aplicación y analizando la diferencia entre medias mediante t de Student y ANOVA. Los datos hallados en el estudio se analizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 (SPSS Inc®). El nivel de significación se consideró para  $p \leq 0,05$ . El análisis de CVRS se realizó según las indicaciones de los autores originales<sup>14</sup>.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 150 pacientes, de los cuales 112 eran varones (74,7%) y 38 mujeres (25,3%). La edad media del grupo fue de  $44 \pm 8,3$  años, siendo de  $45 \pm 8,2$  años en hombres y de  $43 \pm 8,8$  años en mujeres sin hallarse diferencias entre ellos. De los 150 pacientes, 19 hombres y 5 mujeres fueron mayores de 50 años. En cuanto a la procedencia, 138 eran españoles (92%) y el resto, 12 pacientes (8%) extranjeros.

El 57,3% (N=86) de los pacientes tenía un nivel de estudios básico, entendido como estudios primarios completos o incompletos.

Globalmente considerado, ser soltero fue el estado civil más prevalente (46%) seguido de estar casado (35%). Se ha documentado significación en el sentido de que los varones fueron con más frecuencia solteros frente a otros estados civiles y las mujeres fueron con más frecuencia casadas y viudas ( $p < 0,001$ ). El 53% manifestaron no tener hijos frente al 46,7% que sí tenían. En lo referente al núcleo básico de convivencia, la opción de convivencia más prevalente fue convivir en pareja o con hijos o ambos (48,7%), de manera significativa para las mujeres (65,8% vs 42,9%;  $p = 0,015$ ). El 31% de nuestros pacientes convivía con sus progenitores u otros familiares y el 20% vivían solos o con amigos, con proporciones similares entre ambos sexos.

De manera global, nuestros pacientes tenían una media de  $908 \pm 707$  €/mes, con mediana de 825 euros/mes. El 51% percibían algún tipo de ingreso derivado de una actividad laboral. El 35% eran pensionistas/jubilados y el 13% se incluyeron en el grupo de desempleados/amas de casa/otros.

En relación a los mecanismos de transmisión del VIH, la principal vía fue el uso compartido de material de inyección entre usuario de drogas por vía parenteral (UDVP) heterosexuales (38%), seguida por la transmisión por contacto heterosexual no UDVP (35,3%) y relación homosexual (18,7%). Los hombres se infectaron con más frecuencia por uso de drogas por vía parenteral que las mujeres (42% vs 26%) y éstas por contacto heterosexual (63% vs 26%);  $p < 0,001$ . El 58% de los mayores de 50 años se infectaron por contacto heterosexual y los de menor edad por el uso de drogas por vía parenteral (44%) seguido del contacto heterosexual (31%);  $p = 0,006$ .

En lo referente al estadiaje, un tercio de los pacientes correspondían a la categoría A. El 32% se encontraban en estadio SIDA, de los cuales el 44% adquirió la infección por uso compartido de material de inyección entre UDVP; el 35% se infectó por contacto heterosexual y en proporciones de 10% cada uno, los pacientes que se infectaron por contacto homosexual y los que desconocían el mecanismo de infección. Las enfermedades definitorias de SIDA se describen en la Tabla 1, destacando la neumonía por *P. jiroveci* (30,5%), la tuberculosis pulmonar (22%) y la candidiasis esofágica (10,2%). El porcentaje de pacientes que desconocían estar infectados por VIH en el momento del diagnóstico SIDA fue del 27% (36% de hombres y 7% de mujeres), ascendiendo al 40% de los contagiados por vía homosexual, 35% de los infectados por vía heterosexual y 5% de los infectados por uso de drogas vía parenteral.

**Tabla 1.** Descripción de las enfermedades iniciales definitivas de categoría C o SIDA documentadas en nuestra serie.

Enfermedad	N	%
Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	18	30,5
Tuberculosis pulmonar	13	22
Candidiasis esofágica	6	10,2
Tuberculosis extrapulmonar	5	8,5
Síndrome caquético por VIH	3	5,1
Toxoplasmosis cerebral	3	5,1
Neumonía bacteriana recurrente	3	5,1
Herpes simple bronquial o esofágico	3	5,1
Sarcoma de Kaposi	2	3,4
Herpes simple mucocutáneo crónico	1	1,7
Cáncer invasivo de cuello uterino	1	1,7
Linfoma no Hodgkin	1	1,7
Total	59*	100

\*La suma de la N excede del 100% de casos SIDA en la muestra (48) porque cada caso puede presentar más de una enfermedad indicativa de SIDA en la notificación.

En nuestro estudio, el 54% de los pacientes presentaban niveles de linfocitos CD4  $\leq$  500 cel/mm<sup>3</sup>, siendo la carga viral menor de 400 copias/ml en el 45% (menos de 40 copias-indetectable- en el 23%).

El 15% de los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento del estudio, un 64% que presentaba entre 1 y 4 síntomas y un 21% presentaba 5 o más (media  $3 \pm 2,3$ ; mediana 3; rango 0-11). De manera global, 53% presentaban lipodistrofia; 31% fatiga; 31% insomnio; 29% sudoración; 27% diarrea; 19% dolor de cualquier tipo; 11,3% astenia y 5,3% pérdidas frecuentes de memoria.

Todos nuestros pacientes contestaron al cuestionario MOS-HIV. La puntuación media del Índice global de Salud Física (ISF) fue  $52,3 \pm 8,8$ , mientras que la puntuación media del Índice global de Salud Mental (ISM) fue  $49,3 \pm 9,9$ . La distribución de las puntuaciones de las dimensiones de CVRS del cuestionario MOS-HIV se refleja en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Puntuación media y percentiles de las distintas escalas del cuestionario MOS-HIV.

Índices	Media	Mediana	DE	Percentiles		
				25	50	75
Índice global de Salud Física (ISF)	52,3	54,6	8,8	49,3	54,6	58,7
Índice global de Salud Mental (ISM)	49,3	49,6	9,9	43,8	49,6	56,9
<b>Dimensiones</b>						
Percepción General de Salud (PS)	46,1	45	24,2	25	45	65
Dolor (D)	79,4	88,9	24,2	66,7	88,9	100
Función Física (FF)	84,3	91,7	19,7	75	91,7	100
Función de Rol (FR)	82,7	100	32,2	50	100	100
Función Social (FS)	88	100	22,7	80	100	100
Salud Mental (SM)	68,1	68	21,8	56	68	88
Energía (E)	63,8	67,5	23,4	50	67,5	85
Problemas de Salud (PR)	82,7	90	20	70	90	100
Función Cognitiva (FC)	84,6	90	17,5	80	90	100
Calidad de Vida (CV)	58,2	50	20,9	50	50	75
Salud Transitoria (ST)	54,8	50	18,9	50	50	75

DE: Desviación estándar.

Al categorizar las dimensiones de CVRS encontramos que, de manera significativa, las mujeres presentan puntuaciones más bajas para las dimensiones Dolor ( $p=0,038$ ) y Función Cognitiva ( $p=0,037$ ), sin diferencias en el resto de dimensiones. Los pacientes mayores de 50 años presentaron mejores índices en las dimensiones Dolor ( $p=0,018$ ), Problemas de Salud ( $p=0,018$ ) y Función Cognitiva ( $p=0,004$ ). Los solteros ( $p=0,020$ ), los que viven solos ( $p=0,006$ ) y los que no tenían hijos ( $p<0,001$ ) obtuvieron mejor puntuación en Percepción General de Salud que el resto. En este último grupo, las puntuaciones en Energía ( $p=0,018$ ), Calidad de Vida ( $p=0,007$ ) y los índices ISF ( $p=0,005$ ) e ISM ( $p=0,012$ ) fueron mejores que aquellos con hijos. No obtuvimos diferencias al relacionar el grado de escolarización y las dimensiones de CVRS. Aquellos que contrajeron la infección VIH por compartir material de inyección entre UDVP presentaron puntuación menor que el resto en Percepción General de Salud ( $p=0,034$ ).

Atendiendo al estado inmunitario de nuestros pacientes, no encontramos relación entre las dimensiones del cuestionario MOS-HIV y las variables número de linfocitos CD4 y carga viral. Al analizar la distribución en función de las categorías CDC observamos que los pacientes en estadio C obtuvieron puntuaciones más altas que el resto de pacientes para las dimensiones Salud Mental ( $p=0,023$ ), Energía ( $p=0,050$ ), Función Cognitiva ( $p=0,046$ ), Calidad de Vida ( $p=0,018$ ) e ISM ( $p=0,025$ ).

Los pacientes asintomáticos presentaban puntuaciones significativamente más altas para todas las dimensiones ( $p<0,001$ ) salvo para la dimensión Salud Transitoria ( $p=0,268$ ). La Tabla 3 muestra el análisis pormenorizado de la categorización de las dimensiones del cuestionario MOS-HIV en función de la presencia de diversos síntomas. Por otro lado, aquellos pacientes que habían sido hospitalizados durante el año anterior a la realización del estudio presentaron puntuaciones más bajas para las dimensiones Función Física ( $p=0,014$ ), Función Social ( $p=0,005$ ), Salud Mental ( $p=0,020$ ) e ISM ( $p=0,033$ ).

**Tabla 3.** Características de las dimensiones de CVRS en función de la presencia de sintomatología (análisis individual por síntoma).

	Presencia de sintomatología							
	Lipodistrofia (N=80)	Dolor (N=29)	Diarrea (N=41)	Sudoración (N=44)	Fatiga (N=47)	Astenia (N=17)	Insomnio (N=46)	Pérdida memoria (N=8)
<b>Índices</b>								
ISF	0,010	<0,001	0,014	<0,001	<0,001	0,055	0,001	0,016
ISM	0,077	<0,001	0,003	<0,001	0,007	0,030	<0,001	<0,001
<b>Dimensiones</b>								
PS	0,038	<0,001	0,000	<0,001	<0,001	0,039	0,015	<0,001
D	0,397	<0,001	0,145	0,004	0,005	0,427	0,020	0,025
FF	0,029	<0,001	0,225	0,001	<0,001	0,342	0,006	0,031
FR	0,210	<0,001	0,723	0,158	0,013	0,564	0,039	0,187
FS	0,073	<0,001	0,003	0,101	0,002	0,039	0,018	0,270
SM	0,197	<0,001	0,022	0,001	0,021	0,270	<0,001	0,003
E	0,057	<0,001	0,001	<0,001	0,001	0,009	0,002	<0,001
PR	0,424	0,004	0,030	0,001	0,021	0,052	0,010	0,008
FC	0,444	0,104	0,007	0,008	0,081	0,467	0,011	<0,001
CV	0,282	0,002	0,081	0,005	0,438	0,638	0,010	0,069
ST	0,834	0,005	0,181	0,326	0,912	0,699	0,241	0,423

Las relaciones establecidas en el análisis bivalente se indican mediante el valor de p.

ISF: Índice global de Salud Física; ISM: Índice global de Salud Mental; PS: Percepción general de Salud; D: Dolor; FF: Función Física; FR: Función de Rol; FS: Función Social; SM: Salud Mental; E: Energía; PR: Problemas de Salud; FC: Función Cognitiva; CV: Calidad de Vida; ST: Salud Transitoria.

## DISCUSION

La población de nuestro estudio se caracteriza por un desbalance a favor de los varones, cuya proporción resulta de 3:1 con respecto a las mujeres, con edad media homogénea para ambos sexos correspondiente con la quinta década de la vida. Estas características han sido fruto de la estrategia metodológica adoptada en el modelo de intervención. El perfil, que no ha sido deliberadamente buscado, se aproxima a lo reflejado en la serie de casos notificado al Registro Nacional de Casos Sida<sup>14</sup>, lo cual refrenda la representatividad de nuestra muestra. La validez externa referida a estudios nacionales e internacionales viene avalada por el hecho de que series de amplio número de individuos presentan perfiles de edad y sexo que oscilan entre el 69,1% de varones de Murri et al.<sup>16</sup>, el 71,2% de Préau et al.<sup>17</sup> y el 73% de Ruiz Pérez et al.<sup>18</sup>.

Dada la historia de la enfermedad, la población afectada y el estigma que aún hoy sigue existiendo, parece lógico que casi la mitad de los pacientes permanezcan solteros. Estos datos son concordantes con los aportados por otros estudios realizados en nuestro país<sup>19</sup>. Por otro lado, hemos encontrado en la literatura un escaso número de publicaciones que detallen el núcleo de convivencia de los pacientes<sup>6</sup>, es por ello que nuestros hallazgos aportan datos de relevancia al analizar las relaciones de nuestro grupo en este sentido.

Entre los individuos estudiados, encontramos que el principal mecanismo de transmisión del VIH fue el uso compartido de material de inyección entre UDVP. Históricamente, en nuestro medio, este grupo ha sido el de mayor riesgo de contagio<sup>15</sup> y los datos aportados por nuestra investigación se aproximan a los de otros grupos españoles<sup>18,20</sup> si bien estudios internacionales muestran datos más alejados<sup>6,17</sup>. De nuestros resultados se desprende que el mecanismo por el que los pacientes de mayor edad se contagian es el contacto sexual heterosexual. Estos aspectos son raramente comunicados por otros grupos de trabajo. Por otra parte, uno de cada cuatro pacientes estudiados no era consciente de estar infectados en el momento del diagnóstico SIDA, dato que refleja la importancia de la detección de hábitos de riesgo de transmisión para establecer programas de prevención primaria y secundaria.

La distribución equilibrada en cuanto al estadio de infección por VIH no ha sido deliberadamente buscada y responde a la amplia variedad de individuos infectados que son atendidos en nuestro hospital. Esto apoya la representatividad de nuestra muestra y ofrece una visión homogénea del perfil de asistencia que cubre un hospital de tercer nivel de una comunidad media española.

La completa caracterización del estado de salud de los pacientes es un hecho cada vez más relevante en un contexto de asistencia integral. Los datos aportados por nuestra serie en cuanto a sintomatología se aproximan a otras series españolas como la de Badía et al.<sup>21</sup> donde el 68% de los pacientes presentan algún tipo de sintomatología; en cambio, hemos hallado mayor frecuencia en lo relativo al número de hospitalizaciones en los meses previos al estudio que en otras series (12% en la serie de Zinkernagel

et al.<sup>22</sup>. Estas diferencias pueden explicarse entre otros factores por el aumento de la edad media de los pacientes incluidos en los estudios a lo largo del tiempo. Muy recientemente la aportación de Deeks y Phillips abunda en este extremo, que en nuestra serie resulta un hallazgo positivo<sup>23</sup>. No obstante cabe señalar la necesidad de establecer protocolos de atención y seguimiento prospectivo que puedan aportar luz a la hora de delimitar los factores que condicionan los episodios de hospitalización, máxime en un sistema de salud público en el que los recursos son limitados.

Entre la sintomatología asociada cabe destacar que en nuestra serie el síntoma más frecuentemente identificado ha sido la lipodistrofia, hallada en el 61,1%. Este hecho ha sido documentado tanto en su prevalencia como en su potencial repercusión sobre la vida de los individuos de manera muy amplia por diversos grupos<sup>24,25</sup>. Nuestra serie documenta en menor medida una amplia gama de otros efectos asociados a este tipo de medicación (insomnio, fatiga, astenia, diarrea), siendo éste un aspecto menos referido en la literatura. La serie de Martín Suárez et al.<sup>26</sup> documenta los síntomas con frecuencias más elevadas que nuestra serie, hecho posiblemente influido por la situación de deterioro inmunológico avanzado de los pacientes de este grupo onubense.

La relación que se puede establecer entre las variables edad y sexo con las dimensiones de CVRS es controvertida. Nuestra investigación no encuentra relaciones significativas al categorizar los índices ISF e ISM por edad y sexo, al igual que otros grupos<sup>6,22</sup>, ello puede obedecer en un análisis simple a la falta de potencia de la muestra analizada. La convivencia puede ser un factor influyente en la CVRS y nuestro grupo ha documentado que aquellos pacientes que permanecen solteros, los que viven solos y los que no tienen hijos presentaron de manera significativa mejores puntuaciones para la dimensión Percepción General de Salud que el resto de pacientes. Worthington et al.<sup>6</sup> no hallan relación, mientras que Ruiz Pérez et al.<sup>18</sup> describen una relación positiva entre convivir en pareja y los índices ISF e ISM. Como parece lógico, la percepción de ingresos mejora puntuaciones en las dimensiones de CVRS, relación encontrada por otros autores<sup>6</sup>.

En lo relativo al estado inmunológico de los individuos estudiados, existe gran discordancia ya que diferentes grupos no hallan relación significativa entre el número de linfocitos CD4 y la carga viral<sup>6,16</sup>, al igual que nuestro grupo. En cambio otros grupos encuentran relación positiva de la CVRS con el número de linfocitos CD4 y negativa con la carga viral<sup>18</sup>. Este hecho puede obedecer a que a pesar del esfuerzo realizado por los diferentes organismos internacionales que categorizan la infección VIH tanto en el mundo desarrollado como en los países en vías de desarrollo, se necesita una mejor correlación entre los parámetros de carga viral y estado inmunitario. Por otro lado, los pacientes de nuestra investigación que se incluyen en estadio SIDA muestran mejores puntuaciones en los índices Salud Mental, Energía, Función Cognitiva, Calidad de Vida e ISM, contrariamente a los datos hallados en la literatura revisada<sup>18,22</sup>. Este hecho puede deberse a la estabilidad alcanzada en la evolución clínica a lo largo de los años de enfermedad, manteniéndose la categoría C de la clasificación CDC a lo largo del tiempo.

Al valorar de manera complementaria el estado de salud de nuestros pacientes, hemos hallado una fuerte relación entre todas las dimensiones de CVRS y la sintomatología asociada a la infección VIH, de tal manera que los pacientes asintomáticos presentan mejores puntuaciones en todas las dimensiones y a mayor número de síntomas peores puntuaciones. Esta relación está avalada en la literatura tanto en series nacionales<sup>13,21</sup> como internacionales<sup>4,6,27</sup>. Por otro lado, aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados los meses anteriores a la realización del estudio presentaron peores valores en las dimensiones Función Física, Función Social, Salud Mental e ISM, datos concordantes con los hallados por Zinkernagel et al.<sup>22</sup> y Murri et al.<sup>16</sup>.

En conclusión, la investigación en CVRS es un aspecto cada vez más relevante y en continuo desarrollo<sup>10,28,29</sup>. Este estudio refleja la importancia de la medición de la CVRS y los factores clínicos y sociodemográficos que la condicionan en el colectivo de pacientes VIH, empleando cuestionarios específicamente desarrollados para este grupo poblacional permitiendo la detección de problemas que los indicadores clínicos clásicos no aportan.

## REFERENCIAS

1. O' Cleirigh C, Safren SA. Domains of life satisfaction among patients living with HIV: A factor analytic study of the Quality of Life Inventory. *AIDS Behav.* 2006;10:53-8.
2. Knobel H. Calidad de vida, satisfacción, adherencia y efectividad del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:579-80.
3. Herdman MJ. Reflexiones sobre la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en España. *Gac Sanit.* 2005;19:91-2.
4. Douaihy A, Singh N. Factors affecting quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Read.* 2001;11:450-4, 60-1, 75.
5. Casado A, Consiglio E, Podzamczar D, Badía X. Highly active antiretroviral treatment (HAART) and health-related quality of life in naive and pretreated HIV-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2001;2:477-83.
6. Worthington C, Krentz HB. Socio-economic factors and health-related quality of life in adults living with HIV. *Int J STD AIDS.* 2005;16:608-14.
7. Ruiz Pérez I, Soto Blanco JM, De Labry Lima AO, Castro Recio JM, López EG, Basanta JJ, et al. Factors that affect the quality of life of prison inmates on antiretroviral treatment. *AIDS Care.* 2006;18:433-40.

8. Badía X, Guerra L, García M, Podzamczar D. La evaluación de la calidad de vida en los pacientes con infección por el VIH y SIDA. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:739-44.
9. García Ordóñez MA, Mansilla Francisco JJ, Nieto Aragón E, Cereto MR, Salas Samper F, Vallejo Díaz M, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de pacientes infectados por VIH medida por el Cuestionario de Salud SF-36. *An Med Interna*. 2001;18:74-9.
10. Herrera C, Campero L, Caballero M, Kendall T. Relación entre médicos y pacientes con VIH: influencia en apego terapéutico y calidad de vida. *Rev Saúde Pública*. 2008;42:249-55.
11. Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, Ware JE, Jr., Brysk LT, Hardy WD, et al. A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study. Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care*. 1991;29:786-98.
12. Wu AW, Revicki DA, Jacobson D, Malitz FE. Evidence for reliability, validity and usefulness of the Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV). *Qual Life Res*. 1997;6:481-93.
13. Badía X, Podzamczar D, López-Lavid C, García M. Medicina basada en la evidencia y la validación de cuestionarios de calidad de vida: la versión española del cuestionario MOS-HIV para la evaluación de la calidad de vida en pacientes infectados por el VIH. Grupo Español de Validación de los cuestionarios MOS-HIV y MQOL-HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:S103-13.
14. Wu AW, Gray SM, Brookmeyer R. Application of random effects models and other methods to the analysis of multidimensional quality of life data in an AIDS clinical trial. *Med Care*. 1999;37:249-58.
15. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de Casos de Sida. Actualización a 30 de Junio de 2009. Informe Semestral n°1, año 2009. En internet: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_sida.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_sida.jsp) [consulta: 3 Noviembre, 2009].
16. Murri R, Fantoni M, Del Borgo C, Visona R, Barracco A, Zambelli A, et al. Determinants of health-related quality of life in HIV-infected patients. *AIDS Care*. 2003;15:581-90.
17. Préau M, Marcellin F, Carrieri MP, Lert F, Obadia Y, Spire B. Health-related quality of life in French people living with HIV in 2003: results from the national ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*. 2007;21:S19-27.
18. Ruiz Pérez I, Rodríguez Baño J, López Ruz MA, del Arco Jiménez A, Causse Prados M, Pasquau Liaño J, et al. Health-related quality of life of patients with HIV: impact of sociodemographic, clinical and psychosocial factors. *Qual Life Res*. 2005;14:1301-10.
19. Ruiz Pérez I, Olry de Labry-Lima A, Delgado Domínguez C, Marcos Herrero M, Muñoz Roca I, Pasquau Liaño J, et al. Impacto del apoyo social y la morbilidad psíquica en la calidad de vida en pacientes tratados con antirretrovirales. *Psicothema*. 2005;17:245-9.
20. Badía X, Podzamczar D, García M, López-Lavid CC, Consiglio E. A randomized study comparing instruments for measuring health-related quality of life in HIV-infected patients. Spanish MOS-HIV and MQOL-HIV Validation Group. *Medical Outcomes Study HIV Health Survey*. *AIDS*. 1999;13:1727-35.
21. Badía X, Podzamczar D, Casado A, López-Lavid C, García M. Evaluating changes in health status in HIV-infected patients: Medical Outcomes Study-HIV and Multidimensional Quality of Life-HIV quality of life questionnaires. Spanish MOS-HIV and MQOL-HIV Validation Group. *AIDS*. 2000;14:1439-47.
22. Zinkernagel C, Taffe P, Rickenbach M, Amiet R, Ledergerber B, Volkart AC, et al. Importance of mental health assessment in HIV-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:240-9.
23. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009;338:a3172
24. Bechara FG, Sand M, Potthoff A, Altmeyer P, Brockmeyer NH. HIV-associated facial lipoatrophy--review of current therapy options. *Eur J Med Res*. 2008;13:93-9.
25. Fundación para la Formación e Información sobre Tratamientos en el VIH/sida (FIT). Tratamiento quirúrgico de la lipodistrofia asociada a la infección por VIH. Conclusiones de una Reunión Multidisciplinar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:324-8.
26. Martín Suárez I, Cano Monchul R, Pérez de Ayala P, Aguayo Canela M, Cuesta F, Rodríguez P, et al. Calidad de vida, aspectos psicológicos y sociales en pacientes con infección VIH avanzada. *An Med Interna*. 2002;19:396-404.
27. Bader A, Kremer H, Erlich-Trungenberger I, Rojas R, Lohmann M, Deobald O, et al. An adherence typology: Coping, quality of life, and physical symptoms of people living with HIV/AIDS and their adherence to antiretroviral

treatment. Med Sci Monit. 2006;12:CR493-500.

28. Soto J, Rejas J, Ruiz M, Pardo A. Estudios de calidad de vida relacionada con la salud incluidos en ensayos clínicos: valoración de su calidad metodológica mediante de una lista-guía. Med Clin (Barc). 2009;133:314-20.

29. Rebollo P, Garcia Cueto E, Zardain PC, Cuervo J, Martinez I, Alonso J, et al. Desarrollo del CAT-Health, primer test adaptativo informatizado para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en España. Med Clin (Barc). 2009;133:241-51.

**Correspondencia:**

Dra. Laisa Socorro Briongos-Figuero  
Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario del Río Hortega.  
C/Dulzaina 2, 47012 Valladolid.  
España  
Mail: [laisadoc@hotmail.com](mailto:laisadoc@hotmail.com)

---

**Comentario del revisor Dra. Maria Ángeles Mantecón Vallejo PhD. Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. España.**

El concepto de calidad de vida relacionada con la salud tiene que ver con el impacto que la enfermedad y su tratamiento tienen en el funcionamiento diario, el bienestar físico, emocional y social percibido por el paciente. Este término es un indicador de salud que cada vez está teniendo mayor relevancia en la asistencia sanitaria.

A la hora de abordar el tratamiento y seguimiento de pacientes con una enfermedad como es la infección por VIH en la que además intervienen factores no sólo clínicos sino también sociales, psicológicos, económicos se ha observado la importancia de valorar las diferentes aspectos de la vida del paciente que se pueden ver afectadas por la enfermedad.

En el trabajo presentado por la Dra Briongos-Figuero y colaboradores la recogida de datos ha sido exhaustiva ya que se ha elaborado un cuestionario en el que se han tenido en cuenta tanto factores clínicos como sociodemográficos. Debido a ello y al número de pacientes estudiados durante este periodo y su representatividad, los datos recogidos y analizados aportan información relevante mostrando en qué medida aspectos como el núcleo de convivencia, la sintomatología y el estadio de la enfermedad entre otros, influyen en la percepción del paciente sobre su enfermedad.

Otro aspecto a resaltar es la necesidad e importancia de detectar los hábitos de riesgo e instaurar las medidas de prevención oportunas.

---

**Comentario del revisor Dr. José A. Oteo. Jefe del Area de Enfermedades Infecciosas del Hospital San Pedro - Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). Logroño. España.**

Han pasado ya casi 30 años desde la descripción de los primeros casos de lo que más tarde se denominaría SIDA y se convertiría en uno de los problemas más importantes de Salud Pública de finales del siglo XX y comienzos del XXI. Durante estos años se han producido grandes avances, y en la actualidad podemos hablar de la transformación de la infección por el VIH en una enfermedad crónica.

En este artículo, los autores estudian la "Influencia de los factores clínicos y sociodemográficos en la Calidad de Vida de personas infectadas por el VIH" mediante un cuestionario validado. En esta época en la que nos preocupamos más del éxito terapéutico desde un punto de vista de eficacia virológica y de respuesta inmunitaria resulta loable el esfuerzo realizado en conocer la verdadera calidad de vida de nuestros pacientes. Ahondar en estos aspectos resulta de suma importancia y debe servirnos de reflexión para un correcto diseño de las estrategias terapéuticas.

---

Recibido 23 de octubre de 2010.  
Publicado 4 de diciembre de 2010



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
indexComité Editorial  
Editorial BoardComité Científico  
Scientific  
CommitteeNormas para los  
autores  
Instruction to  
AuthorsDerechos de autor  
CopyrightContacto/Contact:  

## PRENATAL EXPOSURE OF PREGNANT RATS TO CIGARETTE SMOKE AND NICOTINE: EFFECTS ON NITRIC OXIDE AND FASTING GLUCEMIA IN TREATED AND UNTREATED NEONATES WITH VITAMIN C

Obembe O.O<sup>1</sup>, Ukwenya V.O.<sup>2</sup>, Ige A.O<sup>3</sup>, Oyeyipo I.P<sup>1</sup> and Fasanmade A.A<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, College of Medicine. Osun State University, Osogbo, Osun,

<sup>2</sup>Departments of Anatomy, College of Health Sciences. Bowen University. Iwo, Osun State.

<sup>3</sup>Department of Physiology, College of Medicine. University of Ibadan  
Nigeria

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:16-20

[Comment of the reviewer reviewer Lourdes Lázaro Asegurado PhD.](#) Department of Neumology. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Spain.

[Comment of the reviewer Prof. Alberto Enrique D'Ottavio PhD.](#) Professor and Researcher, Faculty of Medical Sciences, Rosario National University, Rosario (Argentina).

### ABSTRACT

This paper studies the effects on plasma nitric oxide and fasting glycemia in neonates from pregnant rats exposed to cigarette smoke and nicotine, postnatally treated and untreated with vitamin C.

Fifteen female Wistar rats were divided into 3 groups of five rats each. Group A was exposed to cigarette smoke in an *ad hoc* chamber. Group B received 0.25 mg/kg body weight (BW) of nicotine while Group C served as control. After mating and gestation, litters from each group were randomly subdivided into two groups of 5 neonates each. Group A: A1 and A2, Group B: B1 and B2, Group C: C1 and C2.

Groups A1, B1 and C1 received 50 mg/kg BW Vitamin C for 4 weeks after birth while Groups A2 and B2 and C2 did not. Plasma nitric oxide and fasting glycemia were estimated in blood samples obtained from these animals.

Results showed that the neonates from animals exposed to cigarette smoke had a significantly higher nitric oxide concentration ( $21.00 \pm 1.29 \mu\text{M}$ ) than those from not exposed ones ( $10.75 \pm 2.95 \mu\text{M}$ ) and a significantly lower fasting glycemia ( $61.00 \pm 2.03 \text{ mg/dl}$ ) when compared with controls ( $75.50 \pm 3.73 \text{ mg/dl}$ ). In contrast, prenatal exposure to nicotine neither had a significant effect on nitric oxide concentration ( $12.50 \pm 2.10 \mu\text{M}$ ) nor on fasting glycemia ( $74.17 \pm 3.48 \text{ mg/dl}$ ) when compared with controls ( $10.75 \pm 2.95 \mu\text{M}$ ) and ( $75.50 \pm 3.73 \text{ mg/dl}$ ), respectively.

While the effects of cigarette smoke shown here could not be attributed to the pharmacological activity of nicotine, they may be related to the formation of smoking induced oxidative free radicals, since the administration of an antioxidant as vitamin C reversed them.

**KEYWORDS:** Nitric Oxide, Glycemia, Cigarette smoke, Nicotine, Vitamin C, Prenatal exposure, Rat.

### RESUMEN: EXPOSICIÓN PRENATAL DE RATAS PREÑADAS A HUMO DE CIGARRILLO Y NICOTINA: EFECTOS SOBRE EL ÓXIDO NÍTRICO Y LA GLUCEMIA EN AYUNAS EN RECIÉN NACIDOS TRATADOS Y NO TRATADOS CON VITAMINA C

Este trabajo estudia los efectos en el plasma de óxido nítrico y la glucemia en ayunas en los recién nacidos de ratas embarazadas expuestas al humo del cigarrillo y la nicotina, tras el nacimiento tratados y no tratados con vitamina C.

Quince ratas Wistar fueron divididas en tres grupos de cinco ratas cada uno. El grupo A fue expuesto al humo del cigarrillo en una sala *ad hoc*. El grupo B recibió 0,25 mg / kg de peso corporal (PC) de la nicotina, mientras que el Grupo C sirvió como control. Después del apareamiento y la gestación, las camadas de cada grupo fueron subdivididos al azar en dos grupos de cinco recién nacidos cada uno. Grupo A: A1 y A2, el Grupo B: B1 y B2, Grupo C: C1 y C2.

Los Grupos A1, B1 y C1 recibieron 50 mg/kg de peso corporal de vitamina C durante 4 semanas después del nacimiento, mientras que los grupos A2 y B2 y C2 no lo recibieron. El óxido nítrico en plasma y la glucemia en ayunas se estimó en muestras de sangre obtenida de estos animales.

Los resultados mostraron que los recién nacidos de los animales expuestos al humo del cigarrillo tuvieron una concentración significativamente más alta de óxido nítrico ( $21.00 \pm 1.29 \mu\text{M}$ ) que las de los no expuestos ( $10.75 \pm 2.95 \mu\text{M}$ ) y una glucemia en ayunas significativamente menor ( $61.00 \pm 2.03 \text{ mg/dl}$ ) en comparación con los controles ( $75.50 \pm 3.73 \text{ mg/dl}$ ). En contraste, la exposición prenatal a la nicotina no tuvo un efecto significativo sobre la concentración de óxido nítrico ( $12.50 \pm 2.10 \mu\text{M}$ ), ni sobre la glucemia en ayunas ( $74.17 \pm 3.48 \text{ mg/dl}$ ) en comparación con los controles ( $10.75 \pm 2.95 \mu\text{M}$ ) y ( $75.50 \pm 3.73 \text{ mg/dl}$ ), respectivamente.

Si bien los efectos del humo del cigarrillo se muestran aquí no se puede atribuir a la actividad farmacológica de la nicotina, que puede estar relacionado con la formación del

hábito de fumar oxidativo inducido por radicales libres, ya que la administración de un antioxidante como la vitamina C que invierte.

**PALABRAS CLAVE:** Óxido nítrico, glucemia, el humo del cigarrillo, la nicotina, la vitamina C, la exposición prenatal, Rata.

## INTRODUCTION

Cigarette smoking (CS) continues to be a widespread public health problem; of the nearly 1 billion smokers worldwide, half are likely to die of smoking-related diseases. It is still unclear whether the injurious effects of cigarette smoking in pregnancy are due to nicotine, and if so, what the effects are.

The effects of CS on the NO pathways and Nitric Oxide Synthase (NOS) isoenzymes are controversial and may vary according to the disease, model or location of the NOS<sup>1</sup>. For example, while exhaled NO has been shown to be decreased in humans after acute cigarette exposure, inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA expression increased in the lungs of rats exposed to cigarette smoke, while neuronal nitric oxide synthase (nNOS) showed a longer term increase in both transcription and translation<sup>1</sup>. CS has been shown, however, to cause a reduction in nitrite concentration and iNOS expression in a murine lung epithelial cell line *in vitro*<sup>2</sup>.

In contrast, Comhair et al<sup>3</sup> showed no change in iNOS expression in airway cells from healthy subjects exposed to CS. The effects of CS on NOS in the vasculature has shown a reduction in endothelial constitutive NO (ecNOS) in the pulmonary vessels *in vitro* and *in vivo*, genetic variation in man, while vascular intimal thickening and up-regulated iNOS has been described in mice<sup>3</sup>. These seemingly contradictory effects are probably explained in part by the different tissue situations and also by variation in the constituents of the CS<sup>3</sup>.

While neonatal mortality has greatly declined through improved pediatric care, unfortunately there seems to be no similar reduction in the incidence of infant morbidity and in the occurrence of childhood developmental disorders of the brain and intellect. The reasons for this are manifold; however, several investigations have now been able to provide ample evidence that pre-term and low birth weight infant carries the major risk of suffering from developmental delay, whether mental or physical. In addition, more serious conditions such as mental retardation, retinopathy of prematurity, broncho-pulmonary dysplasia, brain hemorrhage, spasticity, cerebral palsy, blindness, deafness, autism and epilepsy are a frequent consequence of pre-term birth, which has been linked to cigarette smoking during pregnancy<sup>4</sup>.

The health effects of sub-chronic exposure to low levels of wood smoke in rats were examined by Yohannes et al<sup>5</sup>. They observed that pulmonary functions, especially CO<sub>2</sub> diffusing capacity and pulmonary resistance were somewhat affected in high exposure group. Also mild chronic inflammation and squamous metaplasia were observed in the larynx of exposed groups. The severity of these increased with smoke concentration and length of exposure. Also Xiu et al<sup>6</sup> studied the effects of cigarette smoke on degranulation and nitric oxide (NO) production by mast cells and epithelial cells, and found that exhaled NO is decreased in active and passive smokers, suggesting that it inhibits NO production. Since NO is the most important vasodilator synthesized by blood vessels, this study was designed to examine whether prenatal exposure to cigarette smoke affects plasma NO with alteration of blood glucose level; and to ascertain the role of nicotine.

## MATERIALS AND METHODS

### Animals

Fifteen (15) healthy female rats, weighing 250-300g, were obtained from the central Animal House, College of Medicine and housed in well ventilated cages (5 animals per cage) in the Animal House of the Department of Physiology, University of Ibadan. They were exposed to 12 hour light and 12 hour-dark cycle, relative humidity 50-53% and a temperature range of 26-28°C. The animals were fed rat pellets and tap water *ad libitum* and were allowed two (2) weeks of acclimatization.

**Ovulation/Mating:** Ovulation was induced by administration of diethylstilbestrol (stilboestrol ®) - an orally active synthetic estrogen-. At 09:00 am, 0.042 mg/kg BW of diethylstilbestrol was administered using an oral cannula. Ovulation was confirmed by vaginal smear as described by Marcondes et al<sup>7</sup>.

Mating was naturally allowed by introducing a male rat into each group. Estrus cycle occurred every 3-4 days in rats and gestation lasted 21-23 days, with notable pregnancy at about 14 days. Each female rat had between 6 and 15 litters.

### Cigarette Smoke Exposure:

London king size (menthol) cigarettes (London Tobacco Company) were used. Each cigarette contained 14.9 mg tar and 1.2 mg nicotine. Rats were exposed to smoke from an idling cigarette in an *ad hoc* chamber over a period of 30 minutes per day (09:00 am-09:30 pm), from day 0 to day 20 of gestation. Four (4) cigarettes were used for each animal group exposure per day. Food and water were removed from chambers before start of exposure, and then replaced after exposure.

### Nicotine administration

0.25mg/kg BW of standard nicotine was daily administered by intramuscular injection from day 0 to day 20 of gestation.

### Vitamin C administration

50 mg/kg BW of vitamin C (Tuyil Pharmaceutical Company, Ilorin, Kwara State) was daily and orally administered through an oral cannula during six (6) weeks from 4 weeks post-birth.

### Estimation of Nitric Oxide (NO)

Blood samples were collected by left cardiac puncture after ether anesthesia, allowed to clot for 15 minutes and centrifuged at 2000 sign g for 10 minutes at room temperature. Serum specimens were portioned into polypropylene tubes. All biological specimens were stored at -10°C until analyzed.

Plasma Nitric Oxide was estimated by the Griess Reagent System, which measures nitrite (NO<sub>2</sub>), one of two primary, stable and nonvolatile breakdown products of NO. This assay relies on a diazotization reaction originally described by Griess in 1879<sup>8</sup>. Absorbance was read at 540 nm in a spectrophotometer (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden). Average absorbance value of each experimental sample was calculated and its concentration determined by comparison with the Nitrite Standard reference curve.

### Determination of Fasting Glycemia (G0)

G0 was estimated ten (10) weeks post-birth. Blood samples were collected from the tail-tips of conscious rats after 12 hours overnight fast. Glucometer (Acu-check® Johnson-Johnson, California, USA) and compatible glucometer strips were used for these determinations.

### Experimental Design

Fifteen (15) female Wistar rats were divided into 3 groups of 5 rats each. After mating and confirmation of pregnancy, Group A were exposed to cigarette smoke (CS), Group B received nicotine while Group C served as control. After parturition, neonates were subdivided as follows:

- Group A: A1 and A2;
- Group B: B1 and B2;
- Group C: C1 and C2.

Groups A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub> and C<sub>1</sub> further received 50 mg/kg BW of vitamin C while Groups A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> and C<sub>2</sub> did not. Animals were checked once in the morning and once in the late afternoon at least 6 hour apart 7 days a week for detecting any clinical signs of abnormality, morbidity, or mortality as outlined by Jaci et al<sup>9</sup>.

All procedures in this study conformed 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 Animals<sup>10</sup> and were approved by the Departmental Committee on the Use and Care of Animals.

#### Statistical Analysis

Data are expressed as mean  $\pm$  SEM and analyzed using the Student's t-test and ANOVA when necessary.  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULTS

### Effect of CS and nicotine on NO Concentration (NOC)

Neonates of pregnant rats exposed to CS (A<sub>2</sub>) had a statistically significantly higher NO concentration than controls and A<sub>1</sub>. No significant differences were registered with regards to prenatal exposure to nicotine (Table 1)

**Table 1: Effect of CS and nicotine on NOC in neonates of pregnant rats**

	A <sub>1</sub> (Cig+VitC)	A <sub>2</sub> (Cig)	B <sub>1</sub> (Nic+VitC)	B <sub>2</sub> (Nic)	C <sub>1</sub> (Cont+VitC)	C <sub>2</sub> (Control)
NOC ( $\mu$ M)	11.75 $\pm$ 1.89**	21.00 $\pm$ 1.29*	10.25 $\pm$ 3.07	12.50 $\pm$ 2.10	14.33 $\pm$ 2.09	10.75 $\pm$ 2.95

Values are  $\pm$  SEM; n=5 in each group

\*Significantly different from the control group (C<sub>2</sub>); \*\* Significantly different from the cigarette group (A<sub>2</sub>)

### Effect of CS and nicotine on G0

Results showed that neonates of rats exposed to CS had significantly lower G0 when compared with controls and A<sub>1</sub> (Table 2). G0 in nicotine administered animals was not significantly different from controls.

**Table 2: Effect of CS and nicotine on G0 in neonates of pregnant rats**

Groups	A <sub>1</sub> (Cig+VitC)	A <sub>2</sub> (Cig)	B <sub>1</sub> (Nic+VitC)	B <sub>2</sub> (Nic)	C <sub>1</sub> (Cont+VitC)	C <sub>2</sub> (Control)
G0 (mg/dl)	86.33 $\pm$ 3.25**	61.00 $\pm$ 2.03*	99.50 $\pm$ 1.38	74.17 $\pm$ 3.48	90.33 $\pm$ 1.94	75.50 $\pm$ 3.73

\*Significantly different from the control group (C<sub>2</sub>); \*\* Significantly different from the cigarette group (A<sub>2</sub>)

## DISCUSSION

Results showed that neonates exposed to CS in the intrauterine life had a significantly higher NO concentration than those exposed to nicotine. This corroborates the report of Yang et al<sup>11</sup> which claimed that passive smoking decreases NOS activity and increased the NO content of mice. As the prenatal exposure to nicotine administration showed no significant difference in NO concentration in relation with the control group, the effect CS could not be attributed to the pharmacological activity of nicotine. Numerous other toxins in cigarette smoke adversely affect the placental circulation and/or fetal physiology and development<sup>12</sup>.

However, it may be related to the formation of smoking induced oxidative free radicals since the administration of an anti-oxidant as vitamin C reversed that effect. This agrees with reported by Seller and Bnait<sup>13</sup> about the detrimental effects of cigarette smoke in both high and low tar cigarettes.

Previous research has demonstrated the ability of vitamin C administration, taken by nonsmokers two hours prior to being exposed to CS, to reduce the free radical damage, LDL oxidation associated with exposure to CS and the smoke-induced decline in total antioxidant defense. These beneficial effects were not observed in nonsmokers under normal conditions<sup>14</sup>. Researchers have also shown that vitamin C may enhance endothelial function by promoting the synthesis of NO or by preventing its inactivation by scavenging superoxide radicals<sup>14</sup>. This outcome is consistent with ours, as the NO concentration of the control group is found to increase following vitamin C administration.

The NO concentration of the group exposed to CS and there after administered vitamin C was found to be significantly lower than those not administered vitamin C. There was no significant difference between the NO level of the nicotine and nicotine + vitamin C groups suggesting that prenatal exposure to intramuscular nicotine injection (0.25mg/kg/b.w) had no effect on the formation of oxidative free radicals endogenous NO. Also, the NO concentration difference between cigarette + vitamin C group and the control group was not significant, indicating that vitamin C administration reversed this damaging effect of CS. This agrees with the work of Yang et al<sup>11</sup> who reported that vitamin E (an antioxidant) improved the learning and memory ability of offsprings whose mothers were exposed to tobacco smoke during pregnancy.

Further studies are needed to see if the effect of CS during intra uterine life on NO level will be blocked by anti-oxidants.

However, this work also showed that prenatal exposure to CS caused a significant reduction in G0 when compared with the control group. Glucose is stored in muscle tissue as glycogen, thereby contributing to body weight. Lower G0 in neonates of prenatally exposed rats could be a factor in low-birth weight observed in women who smoke during pregnancy<sup>15</sup> and might be due in part to the finding that maternal smoking reduces endothelium-dependent nitric oxide-mediated relaxation in uterine small arteries<sup>16</sup>. Recent findings by Malene et al also indicate that maternal smoking reduces eNOS activity in the fetal vascular bed, contributing to retarded fetal growth caused by the reduction of vasodilatory capacity<sup>17</sup>.

On the other hand, the difference between G0 of those exposed to nicotine administration and the control group was not significant. Thus, the effect of prenatal exposure to CS on BGL could again not be attributed to the pharmacological activity of nicotine, but may be related to the formation of smoking induced oxidative free radicals.

Administration of vitamin C has shown to cause a significant increase in G0 of the control group. This increase is consistent and statistically significant in all groups. Vitamin supplements thus increases G0. This appears congruent with Donovan et al<sup>18</sup> who revealed that the administration of vitamin C to overnight fasted dogs resulted in significant elevation of G0 attributed to significant reduction in plasma insulin levels mainly due to impaired insulin release. A likely explanation for the impaired insulin release could be that competition between glucose and vitamin C for transport into the islet cells may have slowed glucose entry, thereby impairing the glucose-sensing apparatus of the islet cells<sup>18</sup>.

Summing up, this study reveals that prenatal exposure to passive smoke from cigarettes causes an increase in plasma NO and a decrease in G0 of offspring and that these effects may be not associated with the pharmacological activity of nicotine, since exposure to nicotine did not significantly alter these variables. Furthermore, postnatal administration of the anti-oxidant vitamin C to the offspring reversed the effects induced by prenatal exposure to CS.

## REFERENCES

1. Yates DH, Breen H, Thomas PS. Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1043-1046.
2. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:609-612
3. Comhair SA, Thomassen MJ, Erzurum SC. Differential induction of extracellular glutathione peroxidase and nitric oxide synthase 2 in airways of healthy individuals exposed to 100% O<sub>2</sub> or cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 23:350-4.
4. Crawford MA, Doyle W, Leaf A, Leighfield M. Nutrition and neuro-developmental disorders. *Nutrition and Health.* 1993; 9:81-97.
5. Tesfaigzi Y, Singh SP, Foster JE, Kubatko J, Barr EB, Fine PM, McDonald JD, Hahn FF, Mauderly JL. Health effects of subchronic exposure to low levels of wood smoke in rats. *Toxicol Sci.* 2002;65:115-125.
6. Wei XM, Kim HS, Kumar RK, Heywood GJ, Hunt JE, McNeil HP, Thomas PS. Effects of cigarette smoke on degranulation and NO production by mast cells and epithelial cells. *Respir Res.* 2005;6:108.
7. Marcondes FK, Bianchi FJ Tanno AP. Determination of the Estrous Cycle Phase of Rats: Some Helpful Considerations. *Braz J Biol.* 2002;62(4a):609-614.
8. Muijsers RB, van Den Worm E, Folkerts G, Beukelman CJ, Koster AS, Postma DS, Nijkamp FP. Apocynin inhibits peroxynitrite formation by murine macrophages. *Br J Pharmacol.* 2000;130:932-936.
9. Vanheest JL, Rodgers CD. Effects of exercise in diabetic rats before and during gestation on maternal and neonatal outcomes. *Am J Physiol Endocrinology Metab.* 1997; Vol. 273, Issue 4, E727-E733.
10. 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.
11. Yang J, Jiang LN, Yaun ZL, Zheng YF, Wang L, Ji M, Shen ZQ, Wang XM, Ma Q, Xi ZG, Li JW. Impacts of passive smoking on learning and memory ability of mouse offspring and intervention by anti-oxidants. *Biomed Environ Sci.* 2008;21(2):144-149
12. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Mathew RJ, London ED, Hawk TC, Turkington TG, Coleman RE. PET studies of the influences of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *Am J Psychiatry.* 2003;160:323-333.
13. Mary J, Seller MJ, Bnait KS. Effects of tobacco smoke inhalation on the developing mouse embryo and fetus. *Reproductive Toxicology.* 1995; 9:449-459.
14. Valkonen MM, Kuusi T. Vitamin C prevents the acute atherogenic effects of passive smoking. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28:428-36.
15. Chelchowska M, Lewandowski L, Ambroszkiewicz J, Swiatek E, Gajewska J, Oltarzewski M, Laskowska-Klita T. The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of pro-hepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs. *Przegl Lek.* 2008; 65:474-478.
16. Andersen MR, Ulbjerg N, Stender S, Sandager P, Aalkjaer C. Maternal smoking and impaired endothelium-dependent nitric oxide-mediated relaxation of uterine small arteries in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Oct 23. [Epub ahead of print].
17. Andersen MR, Simonsen U, Ulbjerg N, Aalkjaer C, Stender S. Smoking cessation early in pregnancy and birth weight, length, head circumference, and endothelial nitric oxide synthase activity in umbilical and chorionic vessels: an observational study of healthy singleton pregnancies. *Circulation.* 2009;119:857-864.
18. McGrowder D, Ragoobirsingh D, Dasgupta T. The enhancement of the hyperglycemic effect of S-nitrosoglutathione and S-nitroso-N-acetylpenicillamine by vitamin C in an animal model. *BMC Pharmacol.* 2002;2:18.

**ACKNOWLEDGEMENT** We appreciate Dr O.G. Arinola of the Department of Chemical Pathology, University College Hospital, Ibadan, Nigeria for his whole hearted assistance and wealth of knowledge for providing the technical know-how for this work.

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

---

Comment of the reviewer Lourdes Lázaro Asegurado PhD. Department of Neumology. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Spain.

This study is very interesting because it sheds light on the pathophysiology of the effects of environmental smoke snuff in the fetus during pregnancy and could be extrapolated to snuff consumption. Vascular damage would be related to exposure to smoke oxidants snuff and not to nicotine. The same could be said about the negative effects on intrauterine growth by lowering fasting glucose.

This finding is of particular interest to support the nicotine replacement therapy during pregnancy and safe therapy to help quit smoking to pregnant women who do not get it with behavioral therapy.

---

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

The article by Obembe OO et al is devoted to study the effects on nitric oxide and fasting glycemia in treated and untreated neonate rats with vitamin C whose mothers were prenataally exposed to cigarette smoke and nicotine. In general, this topic keeps scientific significance in accordance with the specialized bibliography. As its final version did not deserve essential and/or formal objections, the article may be accepted for publication.

---

Received July 10, 2010. Received reviewed December 4, 2010  
Published: December 8, 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:



## ESTRÉS OXIDATIVO EN EL INFARTO CEREBRAL

Silvia Ruiz-Crespo, José María Trejo\*, Celia Guerrero, Pilar Muñiz,  
Mónica Cavia, Marta Herreros, María Jesús Coma

Unidad de Investigación y \*Servicio de Neurología.  
Complejo Asistencial Universitario de Burgos  
Burgos. España

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:21-26

---

**Comentario del revisor Dra. Pilar Codoñer Franch.** Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia. Sección de Nutrición, Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. España.

**Comentario del revisor Dra. Dolores Rivero Pérez.** Profesora de Tecnología de los Alimentos. Dpto. Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España.

---

### ABSTRACT

Several studies focus on flavonoid protection mechanisms in neurodegenerative diseases and neuronal cell death. It is known, that many of these compounds can reduce neuronal degeneration induced by ischemia and neurological deficit.

In the present work, we review the role of the phenolic compound 3 Caffeoylquinic acid (chlorogenic acid) in cerebral infarction. This phenolic compound found widely in foods of vegetable origin is one of the principal compounds contributing to the antioxidant capacity of coffee.

Chlorogenic acid may produce beneficial effects via multiple mechanisms of action, such as increasing nitric oxide levels in plasma, thereby in the regulation of the hypertension, which is one of the major risk factors for stroke and cardiovascular disease.

**Keywords:** Chlorogenic acid. Neuronal cell death. Cerebral infarction.

---

### RESUMEN

Diferentes estudios se centran en los posibles mecanismos de protección de compuestos fenólicos en las enfermedades neurodegenerativas y en la muerte neuronal celular, ya que parece que muchos de estos compuestos pueden reducir la degeneración neuronal inducida por la isquemia y el déficit neurológico.

En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica de las implicaciones del ácido 3-cafeoilquinico (ácido clorogénico), en el infarto cerebral. Este compuesto fenólico esta presente en distintos alimentos de origen vegetal, siendo uno de los compuestos que más contribuye a la capacidad antioxidante del café.

El ácido clorogénico puede producir efectos beneficiosos a través de múltiples mecanismos de acción, entre ellos incrementando los niveles de óxido nítrico en plasma, regulando así la hipertensión, que es uno de los principales factores de riesgo en el ictus y en enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Ácido clorogénico. Degeneración neuronal. Infarto cerebral.

## INTRODUCCION

### Infarto cerebral

El infarto cerebral es la tercera causa de muerte de los países industrializados y la más frecuente de discapacidad permanente en adultos en todo el mundo<sup>1,2</sup>. En España el accidente cerebrovascular es la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en varones, además de ser especialmente invalidante por las secuelas que quedan en los pacientes que no fallecen<sup>3</sup>. Así, tres meses después de una apoplejía, el 15-30% de los supervivientes sufren discapacidades permanentes y el 20% de ellos requieren de atención institucional. Además, aproximadamente un 14% de los pacientes que sobreviven a un infarto cerebral, sufrirá de nuevo un ictus dentro del primer año<sup>4</sup>. Un alto porcentaje de los individuos que sufren infarto cerebral tienen más de 65 años, por lo que con el aumento de la esperanza de vida, el número de individuos que sufrirán un infarto cerebral incrementará en un futuro<sup>1,2</sup>.

La causa más común del accidente cerebrovascular es la oclusión repentina de un vaso sanguíneo por un trombo, resultando, en una pérdida casi inmediata de oxígeno y glucosa del tejido cerebral<sup>1</sup>.

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de la isquemia cerebral, las opciones terapéuticas para el accidente cerebrovascular isquémico agudo siguen siendo muy limitadas. En la actualidad no se han encontrado fármacos que actúen sobre el tejido cerebral protegiéndolo de la isquemia (los fibrinolíticos actúan sobre el coágulo y son aplicables a una minoría).

Ante estos hechos, queda claro que el infarto cerebral es uno de los principales problemas de salud pública que requiere el urgente desarrollo de terapias efectivas, donde los modelos experimentales de isquemia cerebral focal pueden jugar un papel importante en la consecución de este objetivo<sup>2</sup>.

### Estrés oxidativo e infarto cerebral

El estrés oxidativo se define como la condición que se produce cuando el equilibrio fisiológico entre los oxidantes y antioxidantes se interrumpe en favor de los primeros con un daño potencial para el organismo<sup>5,6</sup>. La toxicidad, radica en la capacidad de reaccionar con distintas biomoléculas, generando daños oxidativos permanentes, como la interacción con proteínas (fragmentación, formación de grupos carbonilo), con lípidos (peroxidación lipídica, oxidación de las LDL) o con el DNA (regiones abásicas, modificación de bases)<sup>7,8</sup>.

La eliminación de los radicales libres por parte de los organismos vivos es llevada a cabo a través de antioxidantes endógenos como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GSH-PX), o los antioxidantes tiólicos no enzimáticos, glutatión (GSH) y tiorredoxina (TRX). Su función es eliminar los radicales libres como el superóxido, y peróxidos antes de que reaccionen e interaccionen con distintas biomoléculas induciendo daño celular<sup>9</sup>. El cerebro cuenta también con estos potentes antioxidantes endógenos, además de los antioxidantes aportados en la dieta<sup>10</sup>.

El estrés oxidativo está fuertemente implicado en la patogénesis de las enfermedades neurológicas incluyendo el infarto cerebral<sup>1,7,11,12</sup>. Es sabido que el estrés oxidativo está involucrado en la iniciación y propagación del daño celular durante los procesos de isquemia, implicados a su vez en una serie de enfermedades neurológicas entre ellas el infarto cerebral<sup>1</sup>.

El cerebro consume grandes cantidades de oxígeno, haciéndolo particularmente susceptible al estrés oxidativo<sup>5</sup>. Este conduce a la muerte celular isquémica a la que contribuye la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno a través de mecanismos de lesión múltiple, como la inhibición mitocondrial, la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup>, el daño por reperusión y la inflamación<sup>1</sup>. La producción de las ROS, ocurre inmediata y masivamente después de la isquemia focal y de la reperusión, y es seguida de la inflamación post-isquemia y apoptosis, y estos eventos están implicados en la progresión y expansión de la lesión neuronal<sup>6</sup>.

Un número elevado de ROS se generan durante el accidente cerebrovascular isquémico agudo y hay pruebas evidentes de que el estrés oxidativo es un importante mediador de la lesión tisular. Entre los ROS que se generan durante La isquemia cerebral está el radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), que es el radical primario a partir del cual se forma el peróxido de hidrógeno y este a su vez es la fuente de los radicales hidroxilo (.OH). Otro radical que se forma en los procesos de isquemia es el óxido nítrico, que es soluble tanto en medio acuoso como en medio lipídico y se sintetiza a partir de L-arginina por la acción de las enzimas óxido nítrico sintasas (NOS)<sup>1</sup>, que además de ser vasodilatador regula la expresión de genes implicados en la apoptosis.

Como consecuencia de la isquemia cerebral se desencadenan una cascada de eventos fisiopatológicos como excitotoxicidad, desequilibrio iónico, estrés oxidativo y nitrosativo, y apoptosis como mecanismos implicados en la muerte celular<sup>13</sup>. Por lo tanto

los mecanismos antioxidantes que controlen la producción de estos ROS, permitirán modular el desarrollo y propagación de la lesión celular durante los procesos de isquemia<sup>7</sup>.

En la actualidad es sabido que dietas ricas en compuestos fenólicos reducen el riesgo de enfermedades vasculares<sup>14-16</sup>, presumiblemente por su actividad antioxidante, al poder interactuar tanto con ROS estabilizándolos, o actuando como regulador del óxido nítrico. Se ha comprobado en animales de experimentación que algunos compuestos fenólicos, presentes en alimentos y con capacidad antioxidante relevante, protegen de la isquemia cerebral inducida<sup>15</sup>. Por lo tanto hay una base sólida para esperar que compuestos naturales con capacidad antioxidante puedan ser útiles en la mitigación del daño cerebral resultante de la isquemia.

#### Café y ácido clorogénico

Distintos estudios epidemiológicos apunta a los posibles beneficios de la dieta mediterránea, que incluye el consumo de grandes cantidades de verdura y fruta fresca, así como de vino y aceite de oliva. La base saludable de la dieta mediterránea puede ser la abundancia de compuestos polifenólicos ó fenilpropanoides, presentes en los alimentos. En la actualidad diferentes estudios se centran en los posibles mecanismos de protección de estas moléculas en las enfermedades neurodegenerativas y en la muerte neuronal celular, ya que parece que muchos compuestos polifenólicos pueden reducir la degeneración neuronal inducida por la isquemia y el déficit neurológico.

Uno de estos compuestos polifenólicos es el ácido clorogénico, que puede ser aislado de las hojas y frutos de las plantas dicotiledóneas, como el café, cuyas propiedades antioxidantes son conocidas<sup>4</sup>.

El café es la tercera bebida más consumida en el mundo, tras el agua y el té<sup>17-21</sup> tiene elevada capacidad antioxidante<sup>17, 20-23</sup>, siendo una de las principales fuentes de ingesta de antioxidantes en la población española<sup>24</sup>. Su consumo moderado además ha sido asociado con la reducción del riesgo de enfermedades vasculares<sup>17,18,21,23,28,29</sup> así como en la prevención del ictus<sup>25</sup>, Alzheimer y Parkinson<sup>21,26,27</sup>, además se ha visto que tiene actividad anticarcinogénica<sup>18,21,23,29</sup>, antiinflamatoria y antibacteriana<sup>14,15,17,20,26,27,29</sup>.

Estos efectos beneficiosos han sido atribuidos principalmente a los compuestos fenólicos por su capacidad antioxidante y reguladora del proceso inflamatorio. Algunos investigadores describen cómo estos compuestos fenólicos contribuyen de forma significativa a la disminución del riesgo de sufrir ciertas patologías, entre ellas el infarto cerebral<sup>25</sup>. Su capacidad antioxidante *in vitro* es mucho mayor a la bien conocida de las vitaminas antioxidantes. El contenido medio de compuestos fenólicos totales en el café por taza de café (aproximadamente 180 ml) es de 396 mg<sup>22</sup> y específicamente el de ácidos fenólicos es de 97 mg/100 g<sup>30</sup>.

El ácido clorogénico es el compuesto fenólico más abundante del café, (una taza puede contener de 70 a 350 mg de ácido clorogénico)<sup>18</sup>, y es el compuesto que más contribuye a su capacidad antioxidante<sup>22</sup>. Pertenecer a la familia de ésteres resultado de la interacción entre el ácido trans-cinnámico y ácido quínico<sup>31</sup>, tiene grupos hidroxilos axiales en los carbonos 1 y 3 e hidroxilos ecuatoriales en los carbonos 4 y 5<sup>32</sup>. Su estructura polifenólica lo dota de una gran capacidad antioxidante y "scavenger" de radicales libres<sup>19,21-26</sup> mostrando un efecto preventivo en el daño oxidativo celular, siendo un compuesto no-citotóxico y estabilizador de membranas. El ácido clorogénico, se encuentra dentro de una familia de isómeros entre ellos el ácido 3-cafeoilquínico, el cual ha sido detectado en plasma después de la ingesta de café en humanos<sup>34</sup>. Además, este y otros compuestos relacionados, pueden contrarrestar el efecto de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y de los radicales orgánicos libres *in vivo*<sup>8,20,23</sup>.

En lo que respecta al paso a través de la barrera hematoencefálica, es importante señalar que el ácido clorogénico es un compuesto con una hidrofobicidad intermedia entre la vitamina C, que es altamente hidrofílica y la vitamina E, que es altamente hidrofóbica, lo que sugiere que puede tener una elevada capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, y así poder bloquear los efectos nocivos de los radicales libres en los compartimentos vasculares y celulares. Por esto, el ácido clorogénico puede ser útil para tratar pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular<sup>4</sup>. En relación a su biodisponibilidad, es alta y sus niveles en plasma aumentan a la 1 y 2 h de su ingesta<sup>20</sup>.

Estudios recientes sugieren que el ácido clorogénico puede producir efectos beneficiosos a través de múltiples mecanismos de acción. Así induce el incremento en los niveles de NO en plasma, regulando así la hipertensión, que es uno de los principales factores de riesgo en el ictus y en enfermedades cardiovasculares<sup>31</sup>. Además se ha visto que tiene propiedades antiinflamatorias en ratas y recientemente ha sido descrita que presenta una alta afinidad inhibitoria de la metaloproteína-9 (MMP-9).

Considerando la importancia de los tres mecanismos en la progresión del ictus (radicales libres, la inflamación y la actividad de las metaloproteínas) y la reciente correlación entre la actividad de las metaloproteínas y los daños a la barrera hematoencefálica que siguen a los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, el ácido clorogénico parece ser un buen candidato para la investigación como terapia para reducir el daño producido por el accidente cerebrovascular isquémico<sup>4</sup>. Efectos preventivos del ácido clorogénico se han observado en conejos cuando se administra en un plazo de 60 minutos tras inducir un ictus, frente a un tratamiento demorado más de 60 min.<sup>4</sup>. Otros estudios muestran que la inyección intravenosa del ácido clorogénico ejerce un efecto preventivo del daño de la isquemia-reperfusión en hígado de rata<sup>33</sup>.

En otros estudios en animales de experimentación se ha observado que los ácidos fenólicos ejercen actividades antiinflamatorias, antimutagénicas, anticarcinogénicas y de reducción de la masa corporal<sup>32</sup>. Además, los compuestos fenólicos han sido detectados en distintos órganos de rata y ratones, entre ellas el cerebro<sup>34</sup>, lo que demuestra su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica.

En definitiva, en base a las numerosas evidencias científicas expuestas en este artículo que sugieren el papel antioxidante del ácido clorogénico, reduciendo el estrés oxidativo y nitrosativo y evitando la muerte celular<sup>33</sup>, es lógico postular un efecto protector de este compuesto, frente al daño isquémico. Si ello se confirmara surgirían nuevas posibilidades de prevenir este tipo de patologías incidiendo en la importancia de la dieta en sí y de sus constituyentes antioxidantes

## REFERENCIAS

- 1.- Lakhani SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med.* 2009;7:97.
- 2.- Sicard KM, Fisher M. Animal models of focal brain ischemia. *Exp Transl Stroke Med.* 2009;1:7.
- 3.- Varela A, de Rojas P, Vegas R, Vazquez A, Cabello B, Zaheri M. Thrombolysis in acute ischemic stroke in basic hospitals. Four case reports. *Med Intensiva.* 2010;34:428-430.
- 4.- Lapchak P A. The phenylpropanoid micronutrient chlorogenic acid improves clinical rating scores in rabbits following multiple infarct ischemic strokes: synergism with tissue plasminogen activator. *Exp Neurol.* 2007;205:407-413.
- 5.- Warner D.S., Sheng H., Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol.* 2004; 207:3221-3231.
- 6.- Yanagida T, Tsushima J, Kitamura Y, Yanagisawa D, Takata K, Shibaike T, Yamamoto A, Taniguchi T, Yasui H, Taira T, Morikawa S, Inubushi T, Tooyama I, Ariga H. Oxidative stress induction of DJ-1 protein in reactive astrocytes scavenges free radicals and reduces cell injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2009; 2:36-42.
- 7.- Kamat CD, Gadal S, Mhatre M, Williamson KS, Pye QN, Hensley K. Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *J Alzheimers Dis.* 2008;15:473-493.
- 8.- Zhao Z, Shin HS, Satsu H, Totsuka M, Shimizu M. 5-caffeoylquinic acid and caffeic acid down-regulate the oxidative stress- and TNF-alpha-induced secretion of interleukin-8 from Caco-2 cells. *J Agric Food Chem.* 2008;56:3863-3868.
- 9.- Halliwell B, Gutteridge JM. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med.* 1995;18:125-126.
- 10.- Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol.* 2004;207(Pt 18):3221-3231.
- 11.- Heistad DD, Wakisaka Y, Miller J, Chu Y, Pena-Silva R. Novel aspects of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009;73:201-207.
- 12.- Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY. Botanical phenolics and brain health. *Neuromolecular Med.* 2008;10:259-274.
- 13.- Matsukawa N, Yasuhara T, Hara K, Xu L, Maki M, Yu G, Kaneko Y, Ojika K, Hess DC, Borlongan CV. Therapeutic targets and limits of minocycline neuroprotection in experimental ischemic stroke. *BMC Neurosci.* 2009;10:126.
- 14.- Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000; 130:2073S-2085S.
- 15.- Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer JP. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes Nutr.* 2008;3:115-126.
- 16.- Verma AR, Vijayakumar M, Mathela CS, Rao CV. In vitro and in vivo antioxidant properties of different fractions of *Moringa oleifera* leaves. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:2196-2201.
- 17.- Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke.* 2008;39:1681-1687.
- 18.- Wang Y, Ho CT. Polyphenolic chemistry of tea and coffee: a century of progress. *J Agric Food Chem.* 2009;57:8109-8114.
- 19.- Gonthier MP, Verny MA, Besson C, Rémésy C, Scalbert A. Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats. *J Nutr.* 2003;133:1853-1859.
- 20.- Monteiro M, Farah A, Perrone D, Trugo LC, Donangelo C. Chlorogenic acid compounds from coffee are differentially absorbed and metabolized in humans. *J Nutr.* 2007;137:2196-2201.
- 21.- Ferruzzi MG. The influence of beverage composition on delivery of phenolic compounds from coffee and tea. *Physiol*

Behav. 2010;100:33-41.

22.- Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res.* 2007;55:187-198.

23.- Yoshida Y, Hayakawa M, Niki E. Evaluation of the antioxidant effects of coffee and its components using the biomarkers hydroxyoctadecadienoic acid and isoprostane. *J Oleo Sci.* 2008;57:691-697.

24.- Pulido R, Hernández-García M, Saura-Calixto F. Contribution of beverages to the intake of lipophilic and hydrophilic antioxidants in the Spanish diet. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1275-1282.

25.- Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation.* 2009;119:1116-1123.

26.- Góngora-Alfaro JL. Caffeine as a preventive drug for Parkinson's disease: epidemiologic evidence and experimental support. *Rev Neurol.* 2010;50:221-229.

27.- Cho ES, Jang YJ, Hwang MK, Kang NJ, Lee KW, Lee HJ. Attenuation of oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals. *Mutat Res.* 2009;661:18-24.

28.- de la Figuera von Wichmann M. Coffee and cardiovascular diseases. *Aten Primaria.* 2009;41:633-636.

29.- Park JB. 5-Caffeoylquinic acid and caffeic acid orally administered suppress P-selectin expression on mouse platelets. *J Nutr Biochem.* 2009;20:800-805.

30.- Mattila P, Hellström J, Törrönen R. Phenolic acids in berries, fruits, and beverages. *J Agric Food Chem.* 2006;54:7193-7199.

31.- Chen ZY, Peng C, Jiao R, Wong YM, Yang N, Huang Y. Anti-hypertensive nutraceuticals and functional foods. *J Agric Food Chem.* 2009;57:4485-4499.

32.- Zych M, Folwarczna J, Trzeciak HI. Natural phenolic acids may increase serum estradiol level in ovariectomized rats. *Acta Biochim Pol.* 2009;56:503-507.

33.- Kono Y, Kobayashi K, Tagawa S, Adachi K, Ueda A, Sawa Y, Shibata H. Antioxidant activity of polyphenolics in diets. Rate constants of reactions of chlorogenic acid and caffeic acid with reactive species of oxygen and nitrogen. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1335:335-342.

34.- Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009;26:1001-1043.

**Correspondencia:**

Silvia Ruiz-Crespo S  
Unidad de Investigación  
Complejo Asistencial Universitario de Burgos  
Burgos. España  
Mail: [srcrespo@hgy.es](mailto:srcrespo@hgy.es)

---

Comentario del revisor Dra. Pilar Codoñer Franch. Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia. Sección de Nutrición, Gastroenterología y Hepatología Pediátrica. Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. España.

En la revisión presentada se comenta la importancia que tiene el estrés oxidativo en la génesis del infarto cerebral y su posible prevención. Para mantener una perfusión cerebral adecuada es crucial el mantener un nivel apropiado de óxido nítrico (NO) a nivele endotelial. Este NO se produce por la NO sintasa endotelial, la cual se puede ver influida por factores dietéticos, como son los compuestos fenólicos, y en concreto el ácido clorogénico, que es el que se comenta exhaustivamente. Además, la dieta puede influir tanto en la producción de especies oxigénicas reactivas (que interaccionarían con el NO, dificultando su acción) como en la defensa antioxidante. Se postula que el ácido clorogénico contenido en el café podría reducir el estrés oxidativo y nitrosativo a nivel del endotelio cerebral y proteger a éste del daño isquémico.

Hay que tener en cuenta que otros factores dietéticos también podrían influir en este sentido, como son: el incremento en el aporte de potasio y bajo aporte de sodio, la arginina, el selenio, ó los aceites de pescado, que también pueden presentar un efecto protector.

---

**Comentario del revisor Dolores Rivero Pérez. Profesora de Tecnología de los Alimentos. Dpto. Biotecnología y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Burgos. España**

**Considero que es un trabajo interesante para ser publicado, realiza una amplia búsqueda bibliográfica actual, centrada en las principales evidencias científicas relativas al tema. Su divulgación permitirá de una forma breve y precisa abordar los principales aspectos relativos al potencial efecto preventivo y/o terapéutico del ácido clorogénico presente en el café.**

**De este modo aún a conocimientos necesarios para el mundo de la Medicina, relacionándolos con el de la alimentación.**

---

**Recibido 6 de mayo de 2010.**

**Publicado 16 de agosto 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:



## REACCIONES ADVERSAS A LAS QUINOLONAS EN ATENCIÓN PRIMARIA. PINAR DEL RÍO, CUBA 2009.

Ismary Alfonso Orta\*, Kenia Roque Acanda\*\*,  
Giset Jiménez López\*, Yumara Díaz Castro\*\*.

\*Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia,  
\*\*Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia  
Pinar del Río. Cuba

[Isma.alfonso @ infomed.sld.cu](mailto:Isma.alfonso@infomed.sld.cu)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:27-33

---

[Comentario del revisor Prof. Martín de Frutos Herranz MD.](#) Farmacología. Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Burgos. España.

[Comentario del revisor Prof. José María Eirós Bouza MD.](#) Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. España.

---

### ABSTRACT

**Introduction:** The irrational use of antibiotics can cause resistance, adverse reactions and increased cost. Quinolones used in Cuba are exempt from this problem.

**Objectives:** To characterize the adverse reactions to quinolones in Pinar del Río, 2009.

**Method:** An observational, descriptive and cross through a surveillance study of such intensive monitoring of patients treated with nalidixic acid and ciprofloxacin in 2009, in the province of Pinar del Río.

**Main results:** There is contraindication to ciprofloxacin and nalidixic acid, 35.0% of patients, in 30.6% of patients were RAM, and a large number were: epigastric pain, nausea, headache and vomiting. The 71.7 of these ADRs were mild, 75.3% possible, frequent ADRs accounted for 75.9% and 75.3% preventable.

**Conclusion:** The types of adverse drug reactions were prevalent: epigastragia, nausea and headache, highlights the likely adverse reactions frequent, serious and preventable.

**Keywords:** Adverse drug reactions. Quinolones. Fluoroquinolones. Pharmacovigilance.

---

### RESUMEN

**Introducción:** El uso irracional de los antibióticos puede ocasionar resistencia, reacciones adversas y aumento del costo. Las quinolonas utilizadas en Cuba no están exentas de esta problemática.

**Objetivos:** caracterizar las reacciones adversas a las Quinolonas en Atención Primaria de Pinar del Río, en el año 2009.

**Método:** se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, mediante un estudio de farmacovigilancia del tipo vigilancia intensiva de los pacientes que fueron tratados con ácido nalidixico y ciprofloxacina en el año 2009, en la provincia de Pinar del Río.

**Principales resultados:** existió contraindicación a ciprofloxacina y ácido nalidixico el 35.0% de los pacientes; en un 30.6% de los pacientes se produjeron RAM, y en un gran número consistieron en: epigastralgia, náuseas, cefalea y vómitos. El 71.7 de estas RAM fueron leves, un 75.3% posibles, las RAM frecuentes representaron un 75.9% y las evitables un 75.3%.

**Conclusión:** Los tipos de reacciones adversas medicamentosas prevalentes fueron: epigastralgia, náuseas y cefalea, sobresalieron las reacciones adversas probables, frecuentes, leves y evitables.

**Palabras clave:** Reacciones adversas a medicamentos. Quinolonas. Fluoroquinolonas. Farmacovigilancia.

---

## INTRODUCCIÓN

El uso racional de medicamentos requiere que los pacientes reciban los apropiados a sus necesidades clínicas, en las dosis adecuadas, por un periodo correcto de tiempo, al más bajo costo y con un menor número de reacciones adversas<sup>1</sup>. Los antimicrobianos constituyen un grupo denominado "problema", no sólo por los riesgos inherentes asociados a su uso, sino por el modo en que son prescritos y usados.

Las quinolonas usadas en Atención Primaria de Salud (APS) en Cuba, son el ácido nalidixico y la ciprofloxacina, el primero es un agente antimicrobiano perteneciente a la primera generación de las quinolonas<sup>2</sup>. La ciprofloxacina, quinolona de segunda generación, posee un espectro más amplio de actividad que el ácido nalidixico y el resto de las primeras quinolonas, con propiedades farmacocinéticas más convenientes para el tratamiento de infecciones sistémicas, actúa como bactericida. Su uso debe restringirse en casos especiales como fracaso de tratamiento ó alergia a betalactámicos, y no indicarla en forma indiscriminada, para evitar la creciente resistencia de los microorganismos, lo que lleva a una pérdida de su utilidad clínica<sup>2</sup>.

En Cuba, la enfermedad infecciosa ocupa un lugar importante entre los motivos de consulta en APS. Durante los años 2003 y 2004 se observó en todo el país un incremento muy significativo de la resistencia a ciprofloxacina para la *E. coli* (32.4%) y para el resto de las enterobacterias (24.3%) y en el año 2006 en un estudio realizado en Ciudad de la Habana, se mostró que el porcentaje de resistencia a la ciprofloxacina se manifestó por encima del 50%: en *Acinetobacter* y *E. coli* 3. Precisamente, su asequibilidad, un abuso en la prescripción y la automedicación, pudieran explicar el incremento de la resistencia observada<sup>3</sup>.

Uno de sus principales inconvenientes es su contraindicación en edad pediátrica, embarazo y lactancia, a raíz de la descripción de artropatías en animales. Se han descritos efectos adversos de grupo poco frecuentes pero graves, como reacciones adversas cardiovasculares del tipo de arritmias que ha motivado retiradas del mercado específicamente la grepafloxacina<sup>2</sup>.

En Francia, entre 1985 y 2002, se notificaron 590 casos de efectos adversos psiquiátricos en pacientes bajo tratamiento con fluoroquinolonas, principalmente casos de confusión, alucinaciones, agitación, delirio, insomnio y somnolencia. Este riesgo es aparentemente mayor en personas de edad avanzada<sup>4</sup>.

En el 2008 la Food and Drugs Administration (FDA) exige una advertencia de recuadro negro para fluoroquinolonas, alertando a los médicos sobre el mayor riesgo de tendinitis y ruptura de tendones relacionado con su uso<sup>5</sup>.

En Cuba, la unidad coordinadora nacional de farmacovigilancia, en sus informes de balance de los años 2003 al 2009, refiere que los antimicrobianos constituyen el primer grupo farmacológico relacionado con un mayor número de reacciones adversas, ocupando la ciprofloxacina hasta el 2007 el tercer lugar en el informe, y en el 2008 pasó a ocupar el primer lugar, donde se registraron 281 reportes que representan el 13,2% de total de RAM a los antimicrobianos, superior a los macrólidos y a las penicilinas<sup>6</sup>.

En la provincia de Pinar del Río, se ha incrementado progresivamente el uso de la ciprofloxacina de 154.203 (bistler por 10 tabletas) en el año 2005, a 533.316 en el 2008 y ha disminuido el del ácido nalidixico de 80.000 en el año 2005, a 58.070 en el 2008, después de haber incorporado al cuadro básico de medicamentos la ciprofloxacina. Sin embargo no existen estudios de farmacovigilancia que muestren su perfil de seguridad, y la notificación de reacciones adversas es baja. Solo se han registrado en la Unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia del año 2004-2008, 44 reportes a la ciprofloxacina, y 32 del ácido nalidixico, en su mayoría leves y del sistema digestivo.

## PACIENTES Y MÉTODOS:

Con el fin de caracterizar las reacciones adversas a ciprofloxacina y ácido nalidixico se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, de farmacovigilancia realizándose una vigilancia activa de pacientes tratados con ácido nalidixico y ciprofloxacina en el año 2009 en APS de la provincia Pinar del Río. El universo de trabajo estuvo constituido por 447 prescripciones de ácido nalidixico y 4.030 prescripciones de ciprofloxacina, cifras que se corresponden con la media mensual de

las prescripciones recibidas de ambos fármacos en las farmacias principales municipales de la provincia. Se realizó cálculo muestral, que quedo conformado en 203 pacientes con prescripción de ácido nalidíxico y 340 pacientes con prescripción de ciprofloxacina. Fueron seleccionados un grupo de variables con el fin de dar cumplimiento a los objetivos trazados.

La vigilancia activa se realizó a los 7, 14 y 28 días después de dispensado el medicamento en la farmacia principal municipal (FPM), a través de visitas a los pacientes. La notificación de alguna reacción adversa detectada se realizó en el modelo oficial 33-36 -1 del MINSAP.

Los datos obtenidos primariamente se almacenaron en una base de datos creada en Microsoft Excel, donde se registraron todos los casos que entraron al estudio, y también se trabajó con la base de datos de farmacovigilancia del país donde se registraron aquellos casos en que se detectó una reacción adversa. Para analizar las variables se utilizaron estadísticas descriptivas (frecuencias absolutas y relativas). Los resultados se muestran en tablas y gráficos.

## RESULTADOS:

Se estudiaron 543 pacientes, de estos 203 con prescripción de ácido nalidíxico, representando un 37.4% y 340 de ciprofloxacina para un 62.6%. Al analizar la distribución de pacientes por grupo de edad, se encontró un predominio en el grupo de adultos, 301 pacientes, con un 55.4% del total, seguido de los ancianos (26.9%) y en 17.7% utilizado en niños, con similar comportamiento en ambos medicamentos.

La presencia de contraindicaciones y/o precauciones en pacientes con prescripción de quinolonas mostró 190 pacientes con contraindicación y/o precaución para la toma de los medicamentos (35.0%). Las contraindicaciones y/o precauciones estuvieron determinadas por: la utilización en la edad pediátrica con 96 casos (50.5%), 22 epilépticos (11.6%), 13 con otros trastornos convulsivos (6.8%), 7 gestantes (3.7%), 5 mujeres lactando (2.6%), el resto fueron 47 ancianos con daño renal ó hepático (24.7%).

En la tabla 1, se observan las reacciones adversas detectadas en 166 pacientes, representando un 30.6%. De estos 102 casos ocurrieron por la ciprofloxacina, representando un 61.4%, y 64 reportes ocurrieron al ácido nalidíxico, para un 38.6%.

Tabla 1. Distribución de pacientes según el tipo de RAM notificada.  
Pinar del Río. 2009.

Tipo de RAM	No	%
Epigastralgia	35	21.1
Nauseas	23	13.9
Cefalea	17	10.2
Mareos	15	9.0
Vómitos	17	10.2
Prurito	16	9.6
Anorexia	16	9.6
Astenia	15	9.0
Otras*	12	7.2
<b>Total</b>	<b>166</b>	<b>100.0</b>

\* En ese grupo se encuentran: Hipotensión, Hipersensibilidad, dispepsia, diarreas, rash y urticaria.

Con 35 casos, fue la epigastralgia la más reportada, representando un 21.1%; en segundo lugar las nauseas con 23 reportes, que representan un 13.9%; la cefalea con 17 informes (10.2%) y los mareos en 15 ocasiones (9.0%).

En la tabla 2, se muestra el análisis de la severidad de las RAM, prevaleciendo las reacciones adversas leves con 119 reportes para un 71.7%. Le siguieron las moderadas con 46 casos, para un 27.7% y por último las graves con un episodio, representando un 0.6%. Esta última estuvo determinada por una reacción de hipersensibilidad. No se reportaron reacciones adversas mortales.

Tabla 2. Distribución de pacientes con RAM y prescripción de ciprofloxacina y ácido nalidíxico según la severidad de la RAM. Pinar del Río. 2009.

Severidad de la RAM	No	%
Leve	119	71.7
Moderada	46	27.7
Grave	1	0.6
<b>Total</b>	<b>166</b>	<b>100.0</b>

Las RAM moderadas estuvieron representadas por vómitos en 13 casos (28.3%), prurito 10 casos (21.7%), cefalea 7 (15.2%), epigastralgia 6 (13.0%), hipotensión 4 casos (8.7%), rash 3 casos (6.5%), reacciones de hipersensibilidad 2 casos (4.3%) y urticaria 1 caso (2.2%).

El análisis de la causalidad se observa en la tabla 3 donde hubo un predominio de las reacciones adversas probables a quinolonas, representado por el 75.3% con 125 reportes, seguido de las RAM posibles con 29 reportes (17.5%) y finalmente 12 RAM definitivas, representando un 7.2%. No existieron reacciones condicionales y no relacionadas.

Tabla 3. Distribución de pacientes con RAM y prescripción de ciprofloxacina y ácido nalidíxico según la causalidad de la RAM. Pinar del Río. 2009.

Causalidad	No	%
Probable	125	75.3
Posible	29	17.5
Definitiva	12	7.2
<b>Total</b>	<b>166</b>	<b>100.0</b>

Las doce RAM definitivas, se manifestaron por trastornos gastrointestinales, como epigastralgia 7 reportes (58.3%); náuseas, con 3 casos (25.0%) y vómitos con 2 (16.7%).

El 75.9% de las RAM fueron: frecuentes, con 126 reportes y el 24.1% ;ocasionales, con 40 reportes; no existió ninguna rara, y no descrita al realizar el análisis de la frecuencia de aparición de las mismas, tomando como referencia el formulario nacional de medicamentos del país.

Un 75.3% de las reacciones adversas a las quinolonas eran evitables: la ciprofloxacina tuvo una mayor% de reacciones evitables 77.5% y el ácido nalidíxico un 61.0%.

## DISCUSIÓN:

Al analizar el comportamiento de los grupos de edad de los pacientes estudiados, existió un predominio del grupo de los adultos, seguido de los ancianos y por último de la edad pediátrica.

En estudios revisados, como el realizado por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Barcelona, sobre el consumo de antimicrobianos en España, se pudo encontrar un predominio del consumo de este grupo farmacológico en los adultos de 16 a 59 años, con un 51,5% con respecto a los mayores de 60 años, con un 20,5%<sup>7</sup>; esto concuerda con el resultado obtenido en la investigación, ya que en esta población debe ser usado con precaución debido a las características farmacodinámicas y farmacocinéticas que presentan por el proceso de envejecimiento, destacándose una disminución del metabolismo de los fármacos a nivel hepático y una disminución de la función renal, con la consecuente reducción de la excreción de fármacos por esta vía. Todo esto pudiera producir una acumulación del medicamento en el paciente, aun recibiendo dosis terapéuticas, y traería consigo aparición de reacciones adversas, como los trastornos neurológicos específicamente la confusión, entre otras.

Sobre el uso en los niños y adolescente, está justificado en casos excepcionales. Estudios experimentales han determinado la toxicidad de las quinolonas sobre el cartilago articular en animales jóvenes, por lo que se ha restringido su uso en niños. Estos efectos se observan principalmente en las articulaciones con cápsula sinovial que soportan peso, y evolucionan en días o semanas. Las lesiones histopatológicas típicas encontradas son: ampollas, fisuras, erosiones, degeneración y necrosis de los condrocitos. El

daño establecido en el cartilago suele ser irreversible<sup>7,8</sup>.

Este dato coincide con la literatura internacional revisada, donde se plantea que las reacciones adversas producidas por los medicamentos (RAM) constituyen un problema sanitario importante. El 41% de los pacientes tratados con medicamentos presentan alguna RAM<sup>9</sup>, y en Cuba específicamente los antimicrobianos han ocupado entre el 31-32% del total de notificaciones que se reciben<sup>10</sup>

Dentro de los tipos de reacciones adversas medicamentosas predominaron, en orden de frecuencia: epigastralgia, náuseas, cefalea, mareos, vómitos, purito, anorexia, astenia, hipotensión, hipersensibilidad y otras, entre las que se incluyen dispepsia, diarreas, rash y urticaria, que tuvieron solo un reporte. Las reacciones referentes al tracto digestivo, en sentido general, están descritas dentro de las notificaciones más frecuentes a la ciprofloxacina, seguida del sistema nervioso y la piel. También coinciden en los reportes de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, así como anorexia, astenia, hipotensión y reacciones de hipersensibilidad coincidiendo este dato con reportes internacionales. En textos como Martindale, se encontró que el ciprofloxacino y el ácido nalidíxico son generalmente bien tolerados. La reacción adversa más frecuente que los involucra ocurre en el tracto gastrointestinal. En cerca del 8% de los pacientes se incluye epigastralgia, náuseas, vómitos, diarreas y dispepsia, seguido por el sistema nervioso central (mareos y cefalea) y la piel (prurito y rash)

Según la severidad de las reacciones adversas medicamentosas, representado en la tabla 2, prevalecieron las de carácter leve, donde no se suspendió la medicación, seguidas de las moderadas, y solo un caso fue grave. Debe destacarse que las reacciones adversas moderadas, vómitos, prurito, cefalea, epigastralgia, hipotensión, rash, reacciones de hipersensibilidad y urticaria, no requirieron ingreso hospitalario, aunque sí atención de urgencia, y hubo necesidad de suspender el tratamiento. La RAM grave se correspondió con un caso de reacción de hipersensibilidad, caracterizado por edema angioneurótico, edema de la glotis, dificultad para respirar, lo cual fue interpretado como una anafilaxia descrita en el FNM como ocasional; en este caso se puso en peligro la vida del paciente y requirió ingreso en unidad de cuidados intensivos, recuperándose el paciente con un desenlace favorable. Esta reacción es de tipo B relacionada con el sistema inmunológico y necesita contacto sensibilizante previo. Son reacciones no predecibles de alta mortalidad.

Este resultado no coincide con los registros cubanos de farmacovigilancia informados en el balance anual del año 2009, donde el 55,3% de los reportes a la ciprofloxacina fueron moderadas, seguidos de las leves con un 43,3%, y graves, un 1,3% . Pudiera estar relacionado con que los notificadores le dan más importancias a las reacciones moderadas ó graves que son las que llevan una actuación médica inmediata y por ende su notificación, no así con las leves en que muchas veces los pacientes no acuden al medico ya que toleran las RAM y pueden continuar su tratamiento. Además el método utilizado de vigilancia activa recoge todas las reacciones adversas que ocurran de cualquier severidad, predominando en su mayoría las leves y frecuentes.

La evaluación de causalidad evidenció un predominio de las reacciones probables. Este resultado era el esperado pues es el comportamiento habitual de este parámetro desde el año 2000 en Cuba, mostrado en los informes de balance del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. En estos pacientes no existió reexposición al fármaco ni reaparición de los síntomas, tampoco había una causa alternativa que justificara el cuadro clínico; seguidas de las RAM posibles donde si existió una causa alternativa y 12 definitivas dadas por trastornos gastrointestinales, como epigastralgia, nauseas y vómitos, todos los pacientes con antecedentes de haber presentado similar sintomatología en ocasiones anteriores tras haber utilizado el medicamento y en esta ocasión reaparecieron los síntomas, incluso con mayor intensidad.

Según la frecuencia de aparición de las RAM, hubo predominio de las RAM frecuentes, no existiendo raras y no descritas, las ocasionales estuvieron representadas por anorexia, astenia, hipersensibilidad, hipotensión y depresión.

Una gran proporción de RAM ocurrió por un uso irracional de los medicamentos y por consiguiente son evitables. La evitabilidad de las RAM, mostró que un 75,3% de las reacciones eran evitables, la ciprofloxacina tuvo una mayor cantidad de reacciones evitables (77,5%). Estas RAM evitables estuvieron dadas por fundamentalmente epigastralgia, nauseas, mareos, vómitos, prurito. El dato se corresponde con la valoración que aparece en publicaciones nacionales que abordan este tópico donde consignan que el elevado porcentaje de las reacciones que se clasifican como evitables puede explicarse porque desde el punto de vista farmacológico dependen del medicamento, y son conocidos por el profesional que los prescribe; por otra parte, la prescripción fue correcta en cuanto a la indicación del fármaco, pero en la mayoría de los casos no estuvo acertada en la dosis ó el intervalo.

De igual modo, en publicaciones internacionales se asevera que las reacciones adversas evitables que son las causadas por errores de medicación, un estudio realizado en Argentina hace referencia a que del 19 al 70,4% son potencialmente evitables. Por último, un estudio observacional realizado por el Servicio de Farmacia de Salamanca reveló que 766 pacientes consultaron por reacciones adversas a los medicamentos, y 332 casos se clasificaron como prevenibles. Un dato revelador de este estudio es que en más del 50% de los casos que requirieron ingreso por efectos adversos se habrían podido evitar con un uso adecuado del medicamento<sup>11</sup>.

## CONCLUSIONES

Una alta proporción de las prescripciones de quinolonas en la provincia, fueron no adecuadas dado fundamentalmente por una indicación incorrecta en el caso de la ciprofloxacina y por problemas en la pauta terapéutica en el caso del ácido nalidíxico, además de existir contraindicaciones en algunos pacientes tratados con los fármacos.

Los tipos de RAM que más se produjeron fueron epigastralgia, nauseas, cefalea y mareos, prevaleciendo las probables, leves y evitables.

La unidad Coordinadora Provincial de Farmacovigilancia concluye que el perfil beneficio riesgo de este grupo farmacológico en la provincia es favorable; en estos momentos no obstante se recomienda mantener el reporte y la vigilancia activa por ser estos

fármacos de uso muy extendido en la población.

Se deben realizar actividades de capacitación en estas temáticas a los prescriptores debido al uso inadecuado e irracional demostrado.

## REFERENCIAS

- 1.- Saude MA, Chambers H. Fármacos antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman-Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9na ed. Vol. 2. Mexico DF: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 1999.p.1045-93.
- 2.- Morejón M, Salup R. Actualización en quinolonas. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2004;1:77-85. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2004/n3/morejon2.html>.
- 3.- Alfonso I, Pérez B, Rodríguez T. ¿Se utilizó de forma razonable Cefepime y Meropenem en el Hospital "Calixto García" (La Habana) durante el 2006? Boletín Fármacos (serie en Internet). 2008 (citado 12 feb 2009); 11(1): (aprox-3h). Disponible en: [http://www.boletinfarmacos.org/012008/Prescripción,\\_Farmacia\\_y\\_UtilizaciónInvestigaciones.asp](http://www.boletinfarmacos.org/012008/Prescripción,_Farmacia_y_UtilizaciónInvestigaciones.asp)
- 4.- Fluoroquinolonas: efectos adversos psiquiátricos. Rev Prescrire. 2007; 27:33.
- 5.- Canas M. FDA advertencia de recuadro negro para las fluoroquinolonas. Grupo Argentino Para el Uso Racional del Medicamento (GAPURMED) (serie en Internet) (actualizado 2008 may 15; citado 2009 feb 9). Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fluoroquinolonesHCP.htm>.
- 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.- Danés I, Arnau JM. ¿Es segura la administración de quinolonas en la edad pediátrica? Med Clin (Barc). 2001; 117: 676-77.
- 8.- Polanía R. Quinolonas en pediatría. Rev Colombiana de Pediatría (serie en Internet). 2005 ene (citado 9 mar 2009); 33(3): (aprox 12 h). Disponible en: <http://www.encolombia.com/vol33n3-pediatria-quinolonas.htm>.
- 9.- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. Drug Saf. 2005; 28(5): 825-33
- 10.- Jiménez L G, Debesa G F, González D BE, Ávila P J, Pérez P J. El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm. 2006; 40 (1).
- 11.- Arista V. Uso y abuso de antibióticos. Hospital General de México S.S. Unidad de Pediatría (serie en Internet) (actualizado 2007 oct 18; citado 2009 dic 9). Disponible en: <http://www.perinat.org.ar/ATB.html>

### Correspondencia:

Dra. Ismary Alfonso Orta  
Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia,  
Ciudad Habana. Cuba  
Mail:[isma.alfonso@infomed.sld.cu](mailto:isma.alfonso@infomed.sld.cu)

---

Comentario del revisor Prof. Martín de Frutos Herranz MD. Farmacología. Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Burgos. España.

La sospecha de una relación causal de los signos y síntomas de una reacción adversa a medicamentos (RAM) en un paciente debe ser siempre comunicada, pues ello puede ayudar a identificar problemas de seguridad de los medicamentos.

La identificación de nuevas RAM no conocidas, o cambios en la aparición de RAM ya identificadas en los estudios o ensayos clínicos, es una valiosa ayuda en la toma de decisiones necesarias para minimizar los riesgos de los medicamentos.

Comentario del revisor Prof. José María Eirós Bouza MD. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. España.

Los trabajos que documentan las reacciones adversas a medicamentos constituyen un campo de mantenida actualidad en todo el mundo. En el ámbito de la quimioterapia antiinfecciosa la contribuciones desde la Atención Primaria de Salud son siempre bienvenidas, porque si bien cuantitativamente la prescripción supera con creces a la documentada en el hospital, la literatura es mucho más escasa.

**El grupo cubano de Pinar del Río presenta un artículo ilustrativo de las RAM ocasionadas por las Quinolonas. Para el lector de nuestra Revista quizás lo más ilustrativo sea la lectura directa del mismo, que resulta amena y clara. De modo complementario cabe destacar la alta prevalencia de efectos secundarios que comunican los autores y el notable número de casos en los que se documenta un indicación inadecuada.**

---

**Recibido 6 de julio de 2010.**

**Publicado 12 de noviembre 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:



## EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD EN LA MUJER CON CONDILOMAS VULVOPERINEALES

Ángel García Iglesias, Silvia García Valle, Miguel Gauro,  
Joaquín López Marcos, Tomás Rodríguez Bravo, Consuelo Crespo Martínez,  
Rafael Collazos Robles.

Departamentos de Obstetricia y Ginecología, Farmacia y Cirugía.  
Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario.  
Salamanca. España

[aiglesias @ usal.es](mailto:aiglesias@usal.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:34-41

---

[Comentario del revisor Dra. Esther Martín Sáez.](#) Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Miranda de Ebro (Burgos). España.

[Comentario del revisor Dra. Lorea Bagazgoitia.](#) Servicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

---

### ABSTRACT

The genital warts constitute a benign process which appears on young people and it is produced by the HPV. In the course of several years different technics have been used with the goal of settling these kinds of lesions in a fast and safe way.

**Aim:** To assess the response of the treatment of vulvo-perineal condylomas treated with 5% Imiquimod and the adverse events arised from its use.

**Material and methods:** The studied population is constituted by 112 patients who presented vulvo-perineal condylomas. Pregnant and HIV positive patients were not included. All of them underwent a complete gynecological study and specifically, cytology, colposcopy, a PCR for HPV and a vulvoscopy to assess the location of the condylomas, size and number of such. Lesions were treated with Imiquimod 5% in cream at alternate nights. Tests were carried out to verify the results of the treatment at 4, 8, 12 and 16 weeks. The maximum time of application was 16 weeks.

**Results:** The multiple locations were the most common, followed by those ones of the perineal area and the ano-fourchette. The disappearance of condylomas occurred in the highest percentage between 4 and 8 weeks of treatment, and 3 months later no lesions were 88.8%. 87,5% had no lesions at 6 months. The most common side effects were erythema and pruritus.

**Conclusions:** In view of the results, the treatment with 5% Imiquimod can be considered as an alternative to other destructive therapies, which in turn, acts on the latent infection.

**Keywords:** Imiquimod. Genital warts. Efficacy. Adverse events.

---

## RESUMEN

Las verrugas genitales constituyen un proceso benigno que aparece principalmente en los jóvenes y que está producido por el virus del papiloma humano. A lo largo de los años se han utilizado distintas técnicas con la finalidad de resolver de forma rápida y segura este tipo de lesiones.

**Objetivo:** valorar la respuesta del tratamiento de los condilomas vulvo-perineales con Imiquimod al 5% y los efectos adversos derivados de su utilización.

**Material y métodos:** la población estudio está constituida por 112 pacientes que presentaban condilomas vulvo-perineales. No se incluyeron pacientes gestantes ni VIH positivas. A todas ellas se les realizó un estudio ginecológico completo y específicamente, citología, colposcopia, PCR para HPV y vulvoscopia para valorar la localización de los condilomas, tamaño y número de los mismos. Se les pautó tratamiento con Imiquimod al 5% en crema, aplicado en las lesiones a noches alternas. Se realizaron controles para verificar los resultados del tratamiento a las 4, 8, 12 y 16 semanas. El tiempo máximo de aplicación fueron 16 semanas.

**Resultados:** las localizaciones múltiples fueron las más frecuentes, seguidas de la zona perineal y de la horquilla vulvar. La desaparición de los condilomas se produjo en el mayor porcentaje entre las 4 y 8 semanas de tratamiento, y a los 3 meses no tenían lesiones el 88,8%. El 87,5% no presentaban lesiones a los 6 meses. Los efectos adversos más frecuentes fueron el eritema y el prurito.

**Conclusiones:** a la vista de los resultados se puede considerar el tratamiento con Imiquimod al 5% como alternativa a otras terapéuticas destructivas, pudiendo tener a su vez, acción sobre la infección latente.

**Palabras clave:** Imiquimod. Condiloma. Eficacia. Efectos adversos

## INTRODUCCION

Las verrugas genitales son una patología frecuente inducida por el virus del papiloma, que afecta con gran frecuencia a los jóvenes, que por lo general están producidas por los genotipos 6 y 11<sup>1</sup>, que tienen manifestaciones clínicas e histológicas idénticas<sup>2</sup>. Se ha demostrado que cerca del 100 % de las verrugas genitales están causadas por los genotipos citados pero, que el 20-50 % de estas lesiones, también presentan co-infecciones por tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo<sup>3</sup>. Ocasionalmente, las verrugas genitales persisten durante periodos prolongados de tiempo, y en raras ocasiones estas lesiones duraderas pueden malignizarse. Una vez desarrolladas las verrugas genitales, pudieran presentar cambios mínimos a lo largo del tiempo, aumentar de tamaño, volverse más numerosas, o bien resolverse espontáneamente<sup>4</sup>. Las verrugas en regresión, contienen significativamente más células T CD4+, tanto en el estroma bajo las lesiones, como en la propia condilomatosis, y una mayor expresión de marcadores de activación<sup>5</sup>. Desde las épocas más antiguas, dadas las características de estas lesiones y que en muchas ocasiones son percibidas como antiestéticas y desfigurantes produciendo sensaciones vergonzantes a las pacientes, junto marcada ansiedad, se han tratado de establecer tratamientos<sup>6</sup> que de la forma más sencilla y rápida se resolvieran las lesiones producidas por estos virus.

Pero el tratamiento de los condilomas no es sencillo, ya que las características de las lesiones, tamaño, condilomas múltiples y la localización en el aparato genital, son sin duda factores que dificultaban en ocasiones el instaurar tratamiento<sup>7</sup>, ya que en ocasiones, los tratamientos utilizados no se hacen de forma lógica y con frecuencia se observan tratamientos inadecuados apareciendo recurrencias, después de una aparente remisión<sup>8</sup>. Por estas causas, a lo largo de los años se han utilizado diversos tipos de tratamientos, desde la aplicación de variados tipos de pomadas, líquidos o de ungüentos, hasta la utilización de tratamientos más agresivos, como pueden ser la criocoagulación, la electrocoagulación, la vaporización con láser e incluso la resección con bisturí eléctrico<sup>9</sup>.

En los últimos tiempos, la utilización de Imiquimod en el tratamiento de los condilomas vulvo-perineales, se ha establecido como terapia de singular interés en este tipo de lesiones<sup>10</sup>. El Imiquimod actúa activando la secreción de citocinas y la inmunidad mediada por células que intervienen en la eliminación de las lesiones producidas por VPH.

El objetivo del presente estudio es conocer la respuesta del tratamiento de los condilomas vulvo-perineales, tratados con Imiquimod, y los efectos adversos derivados de su utilización.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

**Diseño de la investigación:** estudio observacional prospectivo recogiendo las pacientes para el estudio desde enero del 2005 hasta diciembre del 2009.

**Población estudio:** se han incluido 112 pacientes mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y los 39 años, que fueron remitidas por presentar condilomatosis vulvo-perineal. Se excluyeron 7 con grandes masas de condilomas. Así mismo no se incluyeron pacientes gestantes, y las que eran VIH positivas se remitieron para otro estudio específico. Todas las pacientes del estudio fueron sometidas a exploración ginecológica completa que incluía exploración clínica de genitales internos, junto con

técnicas de imagen y exploración reglada del tracto genital inferior con: citología triple toma, recogida de muestra para genómica PCR mediante CLART HPV 2 y exploración colposcópica para cérvix y vagina después de pincelar con ácido acético al 5% y posterior aplicación de lugol. Para la exploración vulvo-perineal, se utilizó el test de Collins (pincelación con azul de toluidina al 1% y posterior limpieza con ácido acético al 1%). Se realizó exploración vulvoscópica en todas las pacientes, recogiéndose en el correspondiente protocolo, los siguientes parámetros: localización de los condilomas, tamaño de los mismos, así como número de ellos.

A las 112 pacientes seleccionadas, después de ser informadas sobre el tratamiento al que iban a ser sometidas, se les explicó la forma en la que tenían que realizar la aplicación del medicamento, en días alternos, por la noche al acostarse, aplicando una capa sobre todos los condilomas y realizando un lavado con agua y jabón al día siguiente por la mañana. El tiempo máximo de aplicación fueron 16 semanas. Se revisaron a las 4 semanas de iniciar el tratamiento, a las 8, 12 y 16 semanas.

Estudio estadístico: se realizó mediante el programa SPSS versión 17, implementado para PC. El IC fue del 95%.

Criterios de eficacia: viene establecida por el tamaño de la muestra estadística y el tiempo que estuvieron sometidas a tratamiento. Se realizó una detección de riesgos relativos de 1,75 o mayor y de 0,53 o menor. El tamaño de la muestra permitía un nivel de abandonos del 9%. El nivel de significación se estableció en 0,05.

## RESULTADOS:

En la tabla I se describe la localización de las lesiones en las pacientes estudiadas. Predomina la localización de los condilomas en varias zonas, que identificamos como múltiples y alcanzan una frecuencia del 41,96% y que es significativa con relación a las otras localizaciones. Le siguen en frecuencia las que se encuentran solamente en la zona perineal con el 26,78%, y las de la horquilla vulvar, con el 20,53%.

Tabla I. Localización de los condilomas

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES	F. ABSOLUTA	F. RELATIVA
L. MAYORES	7	6,25%
HORQUILLA VULVAR	23	20,53%
PERINEAL	30	26,78%
PERIANAL	5	4,46%
MÚLTIPLES	47	41,96%
<b>TOTAL</b>	<b>112</b>	

$\chi^2 = 96$  P < 0,05

Tabla II. Se representa la respuesta al tratamiento a las 4, 8, 12 y 16 semanas. El mayor porcentaje de regresión se alcanza entre la cuarta y octava semana de tratamiento, predominando la desaparición de las lesiones de la horquilla vulvar, seguida de las localizaciones múltiples y los de la zona perineal, siendo significativos  $P < 0,05$ , la respuesta del tratamiento con relación al resto de las lesiones tratadas. A partir de la 8ª semana, en la 12 y en la 16, la disminución de las lesiones es menor, habiendo desaparecido todos los condilomas en la horquilla vulvar, persistiendo en mayor porcentaje los condilomas múltiples y los perianales, siendo el 87,5% las pacientes libre de lesiones en la semana 16.

Tabla II. Persistencia de los condilomas en los periodos de control.

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES	4 SEMANAS	8 SEMANAS	12 SEMANAS	16 SEMANAS
L. MAYORES	3 (3,09%)	1 (2,58%)	1 (2,77%)	1 (3,22%)
H. VULVAR	15 (15,16%)	2 (5,12%)	0	0
PERINEAL	30 (30,92%)	15 (38,46%)	14 (38,8%)	12 (38,70%)
PERIANAL	2 (2,06%)	2 (5,12%)	2 (5,55%)	1 (3,22%)
MÚLTIPLES	47 (48,45%)	19 (48,41%)	19 (52,77%)	17 (54,83%)
<b>TOTAL</b>	<b>97</b>	<b>39</b>	<b>36</b>	<b>31</b>

$\chi^2 = 376$  P < 0,05

Tabla III. Se hace referencia a las recurrencias después del tratamiento. A los 3 meses no se habían reproducido en el 88,88%. El 7,40% de los condilomas en múltiples localizaciones habían vuelto a aparecer pero en muy escaso número, seguido de los de la zona perianal en el 2,46%. A los 6 meses persistían sin reaparecer el 87,5% de las pacientes tratadas

Tabla III. Control de recurrencias a los 3 y 6 meses

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES	CONTROL DE RECURRENCIAS			
	3 MESES	%	6 MESES	%
L. MAYORES	0	0	1	1,38%
H. VULVAR	0	0	0	0
PERINEAL	1	1,23%	2	2,77%
PERIANAL	2	2,46%	2	2,77%
MÚLTIPLES	6	7,40%	4	5,55%
NEGATIVO	72	88,88%	63	87,5%
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>		<b>72</b>	

$\chi^2 = 419$  P < 0,005

Tabla IV. Los efectos adversos detectados más frecuentes fueron el eritema en el 57,17% y el prurito en el 50,89%, siendo mucho menos frecuente el ardor, en el 12,5%, y el edema en la zona de aplicación, en el 9,82%.

Tabla IV. Reacciones cutáneas locales en el lugar de aplicación

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES	REACCIONES CUTÁNEAS LOCALES			
	ERITEMA	PRURITO	ARDOR	EDEMA
L. MAYORES	6 (9,37%)	4 (7,01%)	1 (7,14%)	2 (18,18%)
H. VULVAR	19 (29,68%)	16 (28,07%)	2 (14,18%)	1 (9,09%)
PERINEAL	21 (32,81%)	12 (21,05%)	3 (21,42%)	3 (27,27%)
PERIANAL	2 (3,12%)	2 (3,50%)	1 (7,14%)	0
MÚLTIPLES	16 (25,00%)	23 (40,35%)	7 (50,00%)	5 (45,45%)
<b>TOTAL (112)</b>	<b>64 (57,14%)</b>	<b>57 (50,89%)</b>	<b>14 (12,50%)</b>	<b>11 (9,82%)</b>

#### DISCUSIÓN:

La eficacia del tratamiento de los condilomas es sin lugar a dudas la finalidad de todas las pautas que se han venido realizando<sup>11</sup>, aunque en realidad no existen muchos estudios que hagan referencia a los resultados, tanto de los tratamientos tópicos como de los destructivos. Por tratarse de lesiones benignas, hay autores<sup>12</sup> que solo proponen el tratamiento por razones de higiene, riesgo de sobreinfección y en la mayoría de los casos por los factores psicológicos, ya que aumentan la ansiedad de las pacientes. En los casos de los condilomas vulvo- perineales producidos por el VPH, no podemos tratar la infección en sí misma, pero si las lesiones secundarias, aunque la curación clínica no significa una erradicación vírica, ni la pérdida de infectividad, debida a la persistencia de una infección latente posterapeútica en casi el 50 % de los casos<sup>13</sup>, lo que condiciona la aparición de recurrencias.

Los resultados de los tratamientos con imiquimod son muy variables. En un estudio con una población de 943 pacientes realizado por Aractingi<sup>14</sup> se describe una respuesta global del 65,5% en la que se desglosa en mujeres el 75,5% y en hombres el 56,9%, siendo la tasa de recidivas a los 3 meses del 8,8% y a los seis del 23%. La reacción adversa local más frecuente fue el eritema, que se presentó en el 67% de los pacientes. Baya et al.<sup>15</sup> realizaron un estudio comparativo en 50 pacientes tratadas con Imiquimod y 23 con técnicas destructivas, señalando una incidencia de recidivas 6 veces menor en las tratadas con Imiquimod, siendo de un 7,6 % frente al 43,5% . La curación de las pacientes tratadas de forma tópica fue del 78%, siendo el 22% restante las que no completaron el tratamiento, bien por indicación médica, o por presentar efectos adversos marcados. Los autores detectaron la asociación de CIN y condilomas, en el 15% de las pacientes VIH negativas, y en el 71% de las VIH positivas, y la asociación de VIN en el 8,5% en VIH negativas y el 21,5% en las seropositivas.

Moore et al, en una revisión sistemática cuantitativa<sup>16</sup>, detectan en pacientes VIH negativas la remisión en el 51% de las pacientes tratadas con Imiquimod frente a un 6% tratadas con placebo. En tres ensayos, los resultados fueron más favorables para las mujeres, 72% de desaparición, frente al 37% en los hombres. Además, encuentra una reducción del área de la verruga al menos en el 50% en las pacientes tratadas, y las verrugas desaparecieron y no recurrieron en el 37%. Diamantis et al.<sup>17</sup>, tras una revisión de varios estudios, describen resultados similares en la eficacia del tratamiento con un rango que oscila entre el 50-71% de los pacientes con desaparición total de los condilomas. Los factores que determinan que no desaparezcan totalmente, o que la respuesta al tratamiento sea muy pequeña, son la superficie de los condilomas, lógicamente a mayor superficie más dificultades para que haya una respuesta adecuada, y la queratinización, pues a mayor grado de ésta, la respuesta es menor. Otros de los elementos que hay que tener en cuenta con relación a la eficacia, es que la respuesta al tratamiento se realiza entre las 4 y 8 semanas, comenzando a reducirse la superficie de forma considerable; si no se realiza en esta época la reducción del condiloma, el tratamiento será ineficaz, circunstancia que hemos observado en el grupo estudiado por nosotros y que también ha sido referido por otros grupos de trabajo<sup>18,19</sup>. A pesar de todos estos parámetros, hay que tener en cuenta que como los tratamientos son realizados por la propia paciente, pueden existir circunstancias, como la forma y dificultad de aplicación según la localización de las verrugas, cantidad de producto utilizada y el miedo de la respuesta adversa, que pudieran modificar los resultados.

Los efectos adversos deben ser valorados, para completar la satisfacción ante el tratamiento. En la mayoría de los estudios, se valoraron las reacciones cutáneas locales en el lugar de aplicación, aunque no se informa de manera uniforme. Los efectos adversos más comúnmente referidos son, el eritema, el prurito localizado en la zona de aplicación, ardor y la erosión o escoriación. La intensidad de estas manifestaciones suelen estar presentes en intensidad leve y/o moderada, predominando el eritema y el prurito, presentando porcentajes que están próximos al 60%, mientras que en los casos de efectos adversos severos, estos, han condicionado el abandono del tratamiento<sup>20</sup>. Ocasionalmente, se han descrito otros efectos como la vasodilatación cutánea y angioedema<sup>21</sup> y la aparición de un eccema severo<sup>22</sup>.

Las recurrencias después del tratamiento con Imiquimod al 5% se reducen de forma considerable, siendo estas bajas o poco frecuentes, aunque hay que reconocer que existe una marcada dispersión de datos que oscilan entre el 9 % y el 22%<sup>23,24</sup> refiriendo Diamantis et al.<sup>17</sup> una recurrencia del 19% a los 3 meses, y del 23% a los 6 meses. Las posibilidades de recurrencias vienen determinadas, por la carga viral, ya que a mayor carga, mayor posibilidad de recurrencia, poniéndose de manifiesto una clara disminución, en las pacientes tratadas con Imiquimod<sup>25</sup>. Este hecho es debido a la actividad antiviral indirecta del Imiquimod<sup>26</sup>. En los casos en que no exista desaparición completa de las verrugas, las residuales pueden ser extirpadas quirúrgicamente. En un seguimiento a largo plazo de 2-7 años, mostraron una tasa mucho menor de recidivas las pacientes tratadas con imiquimod más cirugía que las pacientes que fueron tratadas solo con cirugía<sup>27</sup>.

Así mismo, se ha valorado la respuesta al tratamiento con Imiquimod en las neoplasias intraepiteliales de vulva, pene y ano, asociadas a condilomas, o bien como patología aislada en la vulva. Las respuestas medias completas fueron del 51% en las neoplasias intraepiteliales de alto grado, mientras que en el 25% no se apreciaron remisiones completas de las lesiones y volvieron a aparecer después del tratamiento en el 16%. Aunque los resultados son prometedores, no existen estudios comparativos para valorar su eficacia contra las formas tradicionales de tratamiento<sup>28</sup>.

En resumen, teniendo en cuenta las características del virus del papiloma humano, epidemiología, biología molecular, transmisión de los virus, los factores psicológicos de las pacientes portadoras de condilomas por una parte, y los aspectos farmacológicos del Imiquimod, se puede considerar a este último un tratamiento alternativo a las pautas destructivas, pudiendo tener a su vez una acción sobre la infección latente.

**Declaración de potenciales conflictos de interés:** Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

- 1.-de Villers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur HH. Clasification of papillomaviruses *Virology* 2004;324:17-27.
- 2.- Gross G, Ikerberg H, Gissmann L, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus infection of the anogenital region: Correlation between histology, clinical picture, and virus type. Proposal of a new nomenclature. *J Invest Dermatol* 1985;85:147-152.
- 3.-Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 2005;32:S82-90.
- 4.-Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, Mcquillan G, Swan DC, Patel SS et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-819.
- 5.- Lee PK, Wilkinns KB. Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. *Surg Clin North Am* 2010;90:99-112.
- 6.- Mahony C. Genital wart: Current and future management options. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:239-243.
- 7.-Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus Infection: Biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:727-746.
- 8.- Heber CM, Laimimis LA. Human papillomaviruses basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol* 2006;16:83-97.
- 9.-Monteiro EF, Lacey CJ, Merrick D. The interrelation of demographic and geospatial risk factor between four common sexually transmitted diseases. *Sex Transm Infect* 2005;81:41-46.
- 10.-Mayeaux EJ, Dunton C. Modern management of external genital warts. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12:185-192.
- 11.- Stefanaki C, Hadjivassilou M, Katzouranis I, Betimoultis G, Nicplaidou E, et al. Prognostic factors for the response to treatment in males with genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1156-1160.
- 12.- Renaud-Vilmer C. Infección de transmisión sexual: Como tratar los condilomas de los genitales externos. *Prac Ginecol Obst.*2009; 44:4-5.
- 13.- Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-339.
- 14.- Aractingi S. Imiquimod en crema al 5% es un tratamiento seguro y eficaz para las verrugas genitales externas y perineales. 20 Th World Congress of Dermatology. Paris 1-5 Jul. 2002. *Excerpta Méd.* 2002: 12-13.
- 15.- Baya G, Centeno C, Xercavins J. Condiloma y su tratamiento. XI Cong. Of cervical Pathology and Colposcopy.

Barcelona 9-13, Jun 2002. *Excerpta Med* 2002;6-7.

16.- Moore RA, Adwards JE, Hopwood J, Hicks D. Imiquimod for treatment of genital warts: A quantitative systematic review. *Ach Dermatol* 2002;138: 1599-1601.

17.-Diamantis ML, Bartiett BL, Tying SK; Safety, Efficacy and recurrence rates of imiquimod Cream 5% for treatment of anogenital Warts. *Skin Therapy Letter* 2009;14: 1-3.

18.- Takahashi S, Tsukamoto T. Condyloma acuminatum. *Nippon Rinsho* 2009;67;153-156.

19.- Wagstaff AJ, Perry CM. Topical imiquimod: A review of its use in the management of anogenital warts, actinic keratoses, basal cell carcinoma and other skin lesions. *Drugs* 2007;67:2187-2210.

20.-Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obst Gynecol* 2003;189:3-11.

21.-Jacobs AA, Snavey N, Markus J, Rosen T. Vasodilatory adverse events associated with topical imiquimod 5 percent cream. *Dermatol Online J.* 2008;15:14-16.

22.- Taylor CL, Masien M, Kapembwa M. A case of severe eczema following use of Imiquimod 5% cream. *Sex Transm Infect* 2006;82:227-228.

23.- Beutner KR, Tying SK, Trofeller KF. Imiquimod a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrobial Agent And Chemot.* 1998;42:789-794.

24.-Brodell LA, Mercurio MG, Brodell RT. The diagnosis and treatment of human papillomavirus mediated genital lesions. *Cutis* 2007;79:5-10.

25.- Schofer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol.* 2007;157:52-55.

26.- Hober D, Ajram L, Chehadeh W, Lazrek, M et al: Mecanismos de l'activité antivirale indirecte de l'imiquimod. *Ann Biol Clin* 2005;63:155-163.

27.-Carrasco D, Vander Straten M, Tying Sk. Treatment of anogenital warts with Imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:212-216.

28.-Mahto M,Nathan M,O'Mahony C. More than a decade on:Review of the use of Imiquimod in anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS* 2010;21:8-16.

**Correspondencia:**

Ángel García Iglesias

Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría.

Facultad de Medicina de Salamanca.

Mail: [aiglesias@usal.es](mailto:aiglesias@usal.es)

---

Comentario del revisor Dra. Esther Martín Sáez. Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Miranda de Ebro (Burgos). España

Los condilomas acuminados constituyen una patología de elevada prevalencia y de gran relevancia socio-sanitaria. El origen infeccioso de la enfermedad y la presentación habitual en la zona genital contribuyen a generar una gran preocupación y ansiedad a los pacientes que la padecen. El hecho de que el agente causal sea el virus del papiloma humano (VPH), responsable también del cáncer de cuello del útero- aunque los subtipos del virus que causan ambas enfermedades suelen ser diferentes- remarca aún más la importancia de la patología que nos ocupa. Por todo ello, y porque aún no disponemos de tratamiento curativo definitivo para los condilomas acuminados y la infección por el VPH, es necesario el desarrollo de estudios al respecto, como el que han realizado el Dr. García Iglesias y sus colaboradores; en él nos aportan importantes conclusiones sobre el manejo de los condilomas con imiquimod tópico, una de las opciones de primera línea en el tratamiento de esta patología.

---

Comentario del revisor Dra. Lorea Bagazgoitia. Servicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Los condilomas acuminados son un subtipo de verruga vírica que afecta predominantemente al área genital. Son causados por el virus del papiloma humano (VPH), el cual presenta una alta prevalencia de infección en la sociedad actual. La aparición de condilomas acuminados genera una especial ansiedad en los pacientes que los presentan, y es por esto de especial interés llevar a

**cabo una adecuada actitud informativa y terapéutica. Para la eliminación de las lesiones (no así de la infección "*per se*") existen técnicas ablativas, quirúrgicas y biológicas. En este último grupo el imiquimod se erige como el tratamiento de elección. Su efectividad y seguridad son abordadas en detalle por el grupo del Dr. García Iglesias.**

---

**Recibido 13 de abril de 2010. Recibido revisado 19 de julio de 2010.  
Publicado 16 de agosto de 2010**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

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

Contacto/Contact:



## HISTOLOGIC AND ENZYMATIC COMPARISON BETWEEN PANGOLIN AND RAT LEFT MYOCARDIUM

Leke J. Medubi<sup>1</sup>, Ojuolape T. Aderinto<sup>2</sup>,  
Ezekiel A. Caxton-Martins<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences,  
College of Health Sciences, University of Ilorin

<sup>2</sup>Department of Physiology, Faculty of Basic Medical Sciences,  
College of Medicine, University of Lagos,  
Nigeria

Email: [winsonleke @ yahoo.com](mailto:winsonleke@yahoo.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:42-46

---

[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 Prof. Alberto Enrique D'Ottavio PhD.](#) Professor and Researcher, Faculty of Medical Sciences, Rosario National University, Rosario. Argentina.

---

### ABSTRACT

Pangolin is presumably a primitive mammal compared to rat. However, its cardiac contractile function is maintained longer than that of rat following cutting it away from the body immediately after euthanize. This investigation aim therefore to elucidate the microanatomy of the left ventricle in the pangolins in comparison with that of Wistar rats.

Biochemical enzyme quantification was also carried out in both mammals to evaluate differences in the levels of activities of the enzyme lactate dehydrogenase.

Following euthanasia and dissection along the thoracic wall, the left ventricles were recovered and divided into two parts. One part was fixed in 10% formal-saline and processed for paraffin embedding while the other was homogenized in sucrose and used for lactate dehydrogenase quantification.

Differences in the microanatomy of the left ventricles between pangolins and rats are reported essentially related with cardiomyocyte thickness, elastic fibers distribution, nuclear shapes, and perinuclear spaces. In addition, LDH activity appeared significantly higher in pangolins. Some of the detected differences could be correlated with animal size and perhaps, modes of life.

These preliminary results generate expectations about the future possibility of being pangolins suitable models for cardiovascular research. Further investigations are needed in this regard.

**KEYWORDS:** Cardiomyocytes thickness nuclear shapes. Left ventricle. Lactate dehydrogenase.

---

### RESUMEN:

El Pangolín es un mamífero, presumiblemente primitivo en comparación con las ratas. Sin embargo, su función contráctil cardíaca se mantiene más tiempo que en la rata después de la eutanasia por decapitación. Esta investigación tiene por objeto esclarecer la microanatomía del ventrículo izquierdo en los pangolines y compararla con la de ratas Wistar. También se llevó a cabo en los dos mamíferos una cuantificación bioquímica para evaluar las diferencias en los niveles de actividad del enzima lactato deshidrogenasa.

Tras la eutanasia se extrajo el ventrículo izquierdo mediante disección a través de la pared torácica y fue dividido en dos partes. Una parte fue fijada en formal al 10% en solución salina y se procesó hasta la inclusión en parafina, mientras que el otro se homogenizó en sacarosa y fue utilizado para la cuantificación de lactato deshidrogenasa.

Las diferencias en la microanatomía de los ventrículos izquierdo entre las ratas y los pangolines son descritas y están esencialmente relacionadas con el grosor de los cardiomiocitos, la distribución de las fibras elásticas, las formas nucleares, y los espacios perinucleares. Además, la actividad LDH fue significativamente mayor en los pangolines. Algunas de las diferencias detectadas pueden ser correlacionados con el tamaño de los animales y tal vez, los modos de vida.

Estos resultados preliminares generan expectativas acerca de la posibilidad futura de que los pangolines puedan ser modelos adecuados para la investigación cardiovascular. Sin embargo, se necesitan más investigaciones al respecto.

**PALABRAS CLAVE:** Cardiomiocitos, ventrículo izquierdo, Lactato deshidrogenasa.

---

## INTRODUCTION

It is well documented that the contractile function of the heart is an inherent property of the cardiomyocytes<sup>1-2</sup>. Using different animal models many workers have reported the micro-architecture of the cardiac muscle and blood vessels, which have helped to expand our knowledge of cellular and subcellular changes associated with cardiovascular function and dysfunction<sup>3-6</sup>. Cardiac extracellular matrix composed mainly of collagen and elastic fibers are among intrinsic factors that play critical roles in the contractile function of the heart. Well et al.,<sup>7</sup> reported changes in mechanical properties and collagen cross-linking of the ovine thoracic aorta during perinatal development and postnatal maturation with its functional implication.

The rate of energy utilization is indicated by the level of activities of some enzyme of carbohydrate. In the myocardium, the process of glycolysis is the primary entry point for glucose for energy-yielding metabolism and lactate dehydrogenase (LDH) plays a relevant role<sup>8</sup>.

Taking into account: (a) that the choice of an animal for experimental study is, among other factors, influenced by exhibition of certain or unique morphofunctional characteristics peculiar to such an animal and (b) that this factor is, by itself, extremely useful for arousing curiosity and enabling the researcher to be more focused, pangolin was consequently signaled for the present cardiovascular investigation.

While pangolin is presumably a primitive mammal compared to rat, its cardiac contractile function appears more efficient than that of rat. This has been deduced from our direct observation of pangolin heart maintaining some degree of contractility longer than that of rat, when cut away from the body immediately after euthanasia.

Considering that no particular references have been found in specialized literature on this subject, we focused our investigation on the microanatomy of tree pangolin (*Manis tricuspis*) left ventricle and to carry out a parallel investigation in the rat for an appropriate comparison. In this regard, it is meaningful to outline that tree pangolin is native to equatorial Africa; from Senegal through Western Nigeria to Western Kenya and Southern Africa to Zambia<sup>9-10</sup>.

## MATERIALS AND METHODS

Eleven animals, pangolin (n=6), rat (n=5) were used for this study. Pangolins of both sexes weighing between 1500- 3000g were sourced from local hunters in Asejire, Osun State and Iluke, Kogi State, Nigeria. The animals were brought to the Animal Holdings of Department of Anatomy, University of Ilorin, Nigeria. Pangolins were euthanized the same day they were brought into the laboratory since no modality has been developed to ensure its adaptation to captivity and moreover they are very violent in the night.

Wistar rats of both sexes weighing between 190g-220g were obtained from the Department of Biochemistry, University of Ilorin, Nigeria and brought to the Animal Holdings of the Department of Anatomy, University of Ilorin. They were fed with rat pellets (from Bendel Feed Limited, Ilorin, Nigeria) and provided water ad libitum

All animals were handled and maintained in accordance with the rules and guidelines of the animal right committee of the University Ilorin, Nigeria. The animals were thoroughly accessed, screened, and confirmed to be presumably free of any pathological conditions.

Animals were euthanized through cervical dislocation, the left thoracic wall immediately incised and the left ventricle identified, recovered, and divided into two parts. One of them was fixed in 10% formaldehyde-saline and processed for histological study. Sections of 7 µm were stained in hematoxylin and eosin, orcein and van Geison's stain, mounted and visualized in an Olympus binocular microscope interfaced with a JVC digital camera (S/No 10139477).

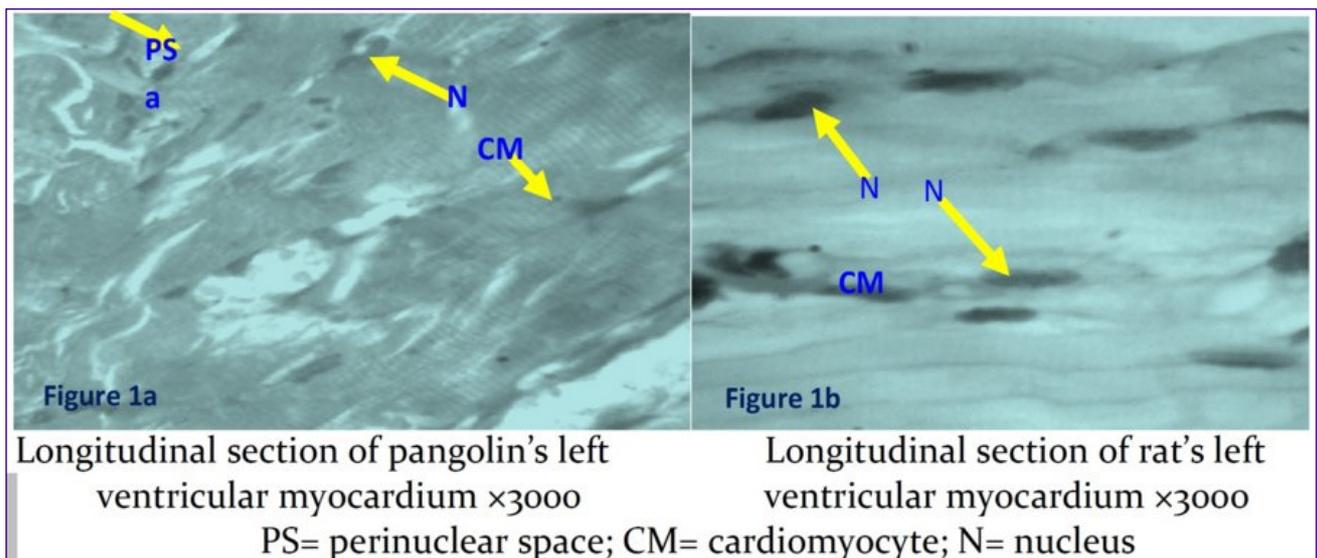
The micrographs were displayed on the screen of a desktop computer connected to the camera, captured on the screen, edited (with Microsoft picture manager), and appropriately labeled. The other part was homogenized in sucrose solution for biochemical measurement of serum LDH activity through a kinetic colorimetric assay<sup>11</sup>.

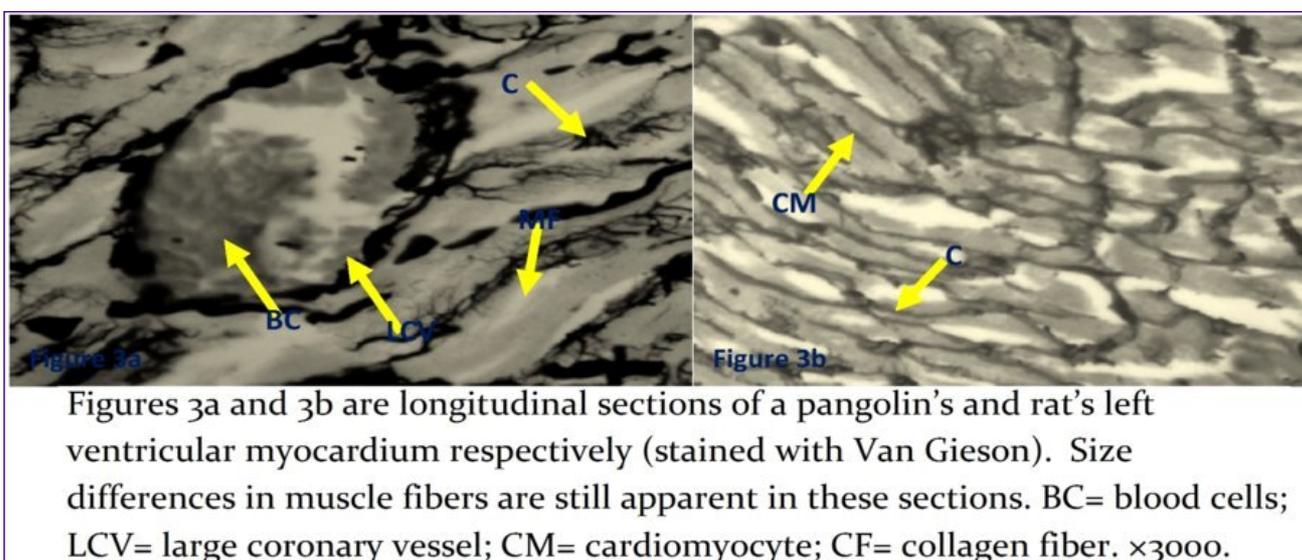
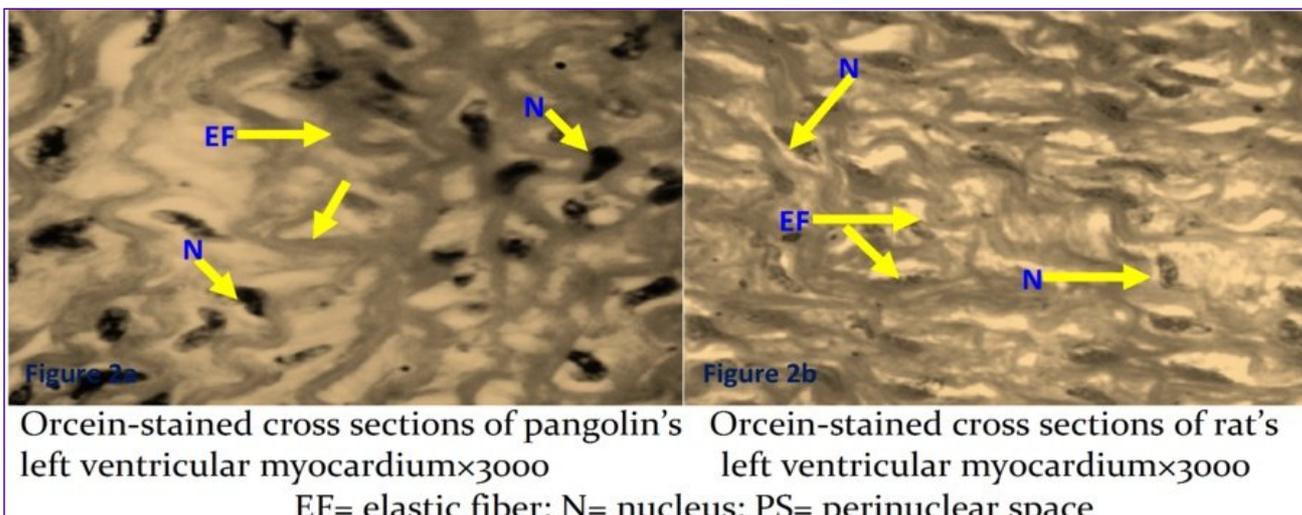
## RESULTS

The micrographs showed cardiomyocytes thicker and more robust in pangolins than in rats. Nuclei were more elongated and slender in rats. Striations are faintly visible in pangolin section (Figures 1a and 1b).

Both animals were rich in elastic fibers, as revealed by orcein stain. However, those of pangolins seemed to sweep out in thicker and more concentric fashion when viewed transversely (Figures 2a and 2b).

Collagen fibers appeared to be more widely distributed in rats than pangolins (Figures 3a and 3b).





In accordance with Table 1, significant higher levels of LDH were registered in pangolins.

Table 1: Lactate dehydrogenase activity

	Pangolin	Rat
LDH ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ )	8.38±0.16	5.09±0.14*

Results are expressed as mean ±standard error of mean (SEM)  
\* =  $p < 0.05$

#### DISCUSSION

The rhythmical and apparently unfiring contractile function of the heart can, in part, be understood by elucidating its structural and ultrastructural properties. Focusing our attention on the structural-functional correlation, light microscopy comparative analysis has been made between the micromorphology of the left ventricular myocardium of the tree pangolin and Wistar rat.

From this investigation, it is inferred that the microanatomical differences between the ventricular myocardium of the two mammalian species would mainly lie in the thickness of cardiomyocytes, and nuclear shapes. Sommer and Johnson<sup>12</sup> had earlier shown variations in the density of the packaging of cardiomyocytes among different species. Indeed, the density of packaging had been shown to correlate with the mammalian heart size, that is to say, a relatively small mammal tends to have a comparatively loose packaging compared with a relative bigger mammal<sup>12</sup>.

The seemingly thicker cardiomyocytes in pangolins and the correspondingly thinner in rats suggest a positive correlation between animal size and myocardial fibers. The supposed functional adaptation for this is that, a larger heart requires a higher conduction velocity as well as greater force of contraction which is met in relatively thicker myocytes. Stated differently, the strength of a muscle fiber depends on its size. Among the factors that determine functional characteristic of cardiomyocytes are myoplasmic resistivity, membrane resistance, geometry of interconnection between tubular system and cell diameter<sup>12</sup>. Being all the other factors equal, the cardiomyocyte diameter tends to define velocity of conduction and strength of contraction.

In this study, the relatively wider perinuclear spaces observed in pangolins suggest its degree of energy demand compared with rat. Perinuclear spaces are sites of mitochondria

location<sup>13</sup>. Pangolins seem to live in the borderline of two extremes; so, it is totally passive during the day but exceptionally agile and active in the night. These two states require that its heart operates between the two states of metabolic demands. Its heart, which relies on fatty acid as a major source of energy, must markedly accelerate its beats during arousal. Within the long period of foraging in the night, extensive changes in heart rate, body temperature, and energy consuming processes can be expected. Such an altered requirement might be expected to result in changes in metabolic activities associated with mitochondria. Plasma free fatty acid concentration increases rapidly during arousal<sup>14</sup>. This might account for the need of more mitochondria by pangolin's myocardium.

There are two different muscle components of LDH; muscle-LDH (M-LDH) and Heart-LDH (H-LDH)<sup>15</sup> and it has been shown that M-LDH is usually present in tissues that are more active in anaerobic metabolism, such as white muscle, while H-LDH is found largely in tissues utilizing aerobic metabolism, such as cardiac muscle, which utilizes, fatty acid as a source of energy<sup>8</sup>.

The significant increase of LDH activity ( $P < 0.05$ ) in pangolin's left ventricular myocardium, here reported, lends some credence to some of the observable microanatomical differences in the left ventricular myocardium among pangolins and rats. Exceeding that H-LDH (isoform of LDH) found in the heart is essentially aerobically supportive, it is largely found in tissues utilizing aerobic metabolism such as the cardiac muscle which metabolizes fatty acid as a source of energy. In this sense, the inferred abundance of mitochondria and higher level of LDH activities could be positively correlated. This is to be expected in animals that often engage in rigorous activities where the heart muscle is especially capable of converting lactic acid to pyruvic acid and then using it for energy<sup>16</sup>. Further investigations are still needed in pangolins to determine its potentiality for being a suitable model for cardiovascular research.

## REFERENCES

- 1.- Fonda ML, Herbener GH, Cuddihee RW. Biochemical and morphometric studies of heart, liver and skeletal muscle from the hibernating, arousing and aroused big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Comp Biochem Physiol B*. 1983; 76:355 -363
- 2.- Brady AJ. Mechanical property of isolated cardiac myocytes. *Physiol Rev*. 1991; 71: 413-428.
- 3.- Kentish JC, ter Keurs HE, Ricciardi L, Bux JJ, Noble ML. Comparison between the sarcomere length-force relations of intact and skinned trabeculae from rat right ventricle. Influence of calcium concentrations on these relations. *Circ Res*. 1986; 58: 755-768
- 4.- Kentish JC, Wrzosek A. Changes in force and cytosolic  $Ca^{2+}$  concentration after length changes in isolated rat ventricular trabeculae. *J Physiol* 1998; 506: 431-444
- 5.- Solaro RJ, Rarick HM. Troponin and tropomyosin: Proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res*. 1998; 83: 471-480
- 6.- Fitzsimons DP, Patel JR, Moss RL. Cross-bridge interaction kinetics in rat myocardium are accelerated by strong binding of myosin to the thin filaments. *J Physiol*. 2001; 530: 263-272
- 7.- Wells SM, Langille BL, Lee JM, Adamson SL. Determinants of mechanical properties in the developing ovine thoracic aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999; 277: H1385 - H1391
- 8.- Johnston DL, Lewandoski ED. Fatty acid metabolism and contractile function in the reperfused myocardium. Multinuclear NMR studies of isolated rabbit heart. *Circ Res*. 1991; 68:714-723
- 9.- Ciszek D. Manis gigantean (giant pangolin). *Animal Diversity Web*. University of Michigan Museum of Zoology. Available in Internet: <http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Manisgigantea.html> [Accessed April 21 2008]
- 10.- Sodeinde OA, Adedipe SR. Pangolins in South -West Nigeria: Current Status and Prognosis. *Oxyn*. 1994; 28: 43-50.
- 11.- Babson AL, Babson SR. Kinetic Colorimetric Measurement of Serum Lactate Dehydrogenase Activity. *Clinical Chemistry*. 1973; 19: 766-769.
- 12.- Sommer JR, Johnson EA. A comparative study of Purkinje fibers and ventricular fibers. *J Cell Biol*. 1968; 36: 498-508.
- 13.- Challice CE, Viragh A. Ultrastructure of the mammalian heart. *Ultrastructure in Biological System*. Vol 6 New York (USA) Academic Press. 1973.
- 14.- Lewandoski ED. Nuclear magnetic resonance evaluation of metabolic and respiratory support of workload in intact rabbit heart. *Circ Res* 1992;70:576-782.
- 15.- Baba N, Shama H. Histochemistry of lactate dehydrogenase in heart and pectorialis muscle of rat. *J Cell Biol*. 1971;51: 621-625.
- 16.- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 10th Edition. 2003: 971-973.

## CORRESPONDENCE:

Dr. Leke Jacob Medubi  
Department of Anatomy, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences  
University of Ilorin  
PMB 1515, Ilorin  
Nigeria  
Email: [winsonleke@yahoo.com](mailto:winsonleke@yahoo.com)

---

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

In this paper the authors, carried out a comparative study between pangolin and rat left myocardium. The histologic differences observed between both myocardium, and the lactate dehydrogenase levels more higher in pangolin, leads to the authors to propose the pangolin as a possible experimentation animal for the cardiovascular research.

---

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

This article by Medubi et al. carries out a histological comparison between Tree Pangolin's left ventricular contractile myocardium and that of Wistar rats. Complementarily, another comparison related to the lactodehydrogenase activity is also performed. Taking into account, in this regard, the lack of analysis on Tree Pangolin in the specialized bibliography, this preliminary and interesting study may be accepted for publication.

---



**Received August 28, 2010. Received reviewed September 20, 2010  
Published: December 5, 2010**



## ABNORMALITY DETECTION IN ECG USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

Shahanaz Ayub<sup>1</sup>, J. P. Saini<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Department of Electronics & Communication Engineering.  
Bundelkhand Institute of Engineering & Technology. Jhansi.

<sup>2</sup>M.M.M. Engineering College. Gorakhpur  
Uttar Pradesh, India

Email: [shahanaz\\_ayub @ rediffmail.com](mailto:shahanaz_ayub@rediffmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:47-52

---

Comment of the reviewer Prof. Jose Luis Hernandez Caceres, PhD. Center for Cybernetics Applications to Medicine, La Habana, Cuba.

---

Comment of the reviewer Eduardo Tejera PhD. Pharmacy Faculty, Porto University. Porto. Portugal.

---

**ABSTRACT** ECG i.e. Electrocardiogram represents electrical activity of the heart. Arrhythmias are among the most common ECG abnormalities. Millions of ECGs are taken for the diagnosis of various classes of patients, where ECG can provide a lot of information regarding the abnormality in the concerned patient, ECGs are analysed by the physicians and interpreted depending upon their experience.

The interpretation may vary by physician to physician. Hence this work is all about the automation and consistency in the analysis of the ECG signals so that they must be diagnosed and interpreted accurately irrespective of the physicians. This would help to start an early treatment for the problems and many lives could be saved. Many works have been done previously but this paper presents a new concept by application of MATLAB based tools in the same weighted neural network algorithms. This will help to reduce the hardware requirements, make network more reliable and thus a hope to make it feasible. To do so various networks were designed using the MATLAB based tools (licensed version) and parameters. Two classes of networks were designed, but with different training algorithms, namely Perceptron and Back propagation.

They were provided training inputs from the data obtained from the standard MIT-BIH Arrhythmia database. After training different forms of networks, they were tested by providing unknown inputs as patient data and the results in the whole process from training to testing were recorded in the form of tables. The results for the normal beats were best in the case of Cascade-Forward Back propagation network algorithm. The percentage of correct classification is 100%.

The results are compared with the previous work which concludes that the method proposed in this paper gives best results.

**KEYWORDS:** Arrhythmia. MATLAB. Artificial Neural Networks. Back propagation. Cascade Forward Network. MIT-BIH arrhythmia data base.

---

### RESUMEN:

El electrocardiograma (ECG) representa la actividad eléctrica del corazón. Las arritmias cardiacas se encuentran entre las anomalías mas frecuentemente detectadas en el ECG. Comúnmente se registran millones de electrocardiogramas de variadas categorías de pacientes, y el ECG puede contener información valiosa acerca de las alteraciones en un paciente dado. Los ECGs son analizados por médicos especializados y son interpretados en correspondencia con su experiencia individual.

La interpretación varía de un especialista a otro, por lo que el presente trabajo se ha encaminado a la automatización y al logro de consistencia en el análisis de las señales electrocardiográficas de modo que puedan ser diagnosticadas e interpretadas independientemente del especialista. Esto ayudaría en la asunción temprana de un tratamiento y ayudaría a salvar numerosas vidas. Existen muchos intentos anteriores, pero el presente trabajo presenta una concepción novedosa al aplicar herramientas basadas en MATLAB con algoritmos de redes neurales ponderadas. Esto ayudaría a reducir los requerimientos de hardware, haría la red más confiable y al parecer más manejable. Para lograrlo, se diseñaron varias redes utilizando herramientas y parámetros basados en MATLAB (versión protegida por licencia). Se diseñaron dos clases de redes pero con diferentes algoritmos, específicamente "Perceptor" y "Backpropagation".

Las redes fueron entrenadas con datos obtenidos de la base de arritmias de MIT-BIH. Después de entrenar diferentes configuraciones de redes, estas fueron probadas con diferentes colecciones de entradas desconocidas y los resultados de todo el proceso desde el entrenamiento hasta la evaluación fueron tabulados. Los mejores resultados para las pulsaciones normales se obtuvieron con el algoritmo "Cascade-Forward Back propagation". El porcentaje de clasificación correcta alcanzó el 100%.

Los resultados fueron comparados con los de trabajos anteriores y se concluye que el método propuesto en el presente artículo resulta superior.

**PALABRAS CLAVE:** Arritmia. MATLAB. Redes Neuronales Artificiales. Redes de tipo Cascade Forward. Bases de arritmias de MIT-BIH.

---

### 1.- INTRODUCTION

Today many patients are suffering from cardiac problems. Heart disease is the most common cause of death in the world. In recent years considerable work has been done to assist cardiologists with their task of diagnosing the ECG recordings. Detection and treatment of arrhythmias has become one of the cardiac care unit's major functions. More than 3 million ECGs are taken worldwide each year for the patients with different cases, right from heart rhythm anomaly to the hormonal imbalances due to organ failures. All the samples taken have one thing in common and that is, they are analysed by the experienced doctors who depending upon their knowledge predict out the problem(s) associated with the patient which is disturbing the normal morphology of the signal. If this morphological disturbance becomes somewhat complex (such as the case of fusion beats) then it is analysed by them depending upon their experience. This experience based analysis gives different interpretations. Hence there is a need of a system that could analyse the ECG signals properly and with a great accuracy so that there is a less chance of mistake as well as the problem is spotted in time so that an early treatment could be started.

So to achieve this objective many works have been done in this field based on image processing, Digital Signal Processing etc and prominent among them is the use of Artificial Neural Networks<sup>1</sup> which has given promising results to such complex problems. Neural network based analyses made were either weight based or weightless. This work is based on weighted neurons with bias adjustments but with the application of MATLAB based algorithms and neural network structure.

The excellent features of the MATLAB<sup>2-3</sup> such as wide range of tools for network structure development and adjustment according to requirements as well as tools to analyse the results, makes it a

good option to solve this complex problem in a simple way, especially the case of fusion beats. In this paper the case of normal beats is discussed so as to have an insight into the concept of identification of normal beats using cascade forward neural networks (MATLAB based) with back propagation algorithm. The data base used in this paper to train and test the neural network is the standard MIT-BIH arrhythmia database<sup>4</sup>.

**2. OBJECTIVE OF THE WORK** The objective of this work is to make the analysis of normal beats easy so that the patient could be diagnosed for the heart problems in less time as well more accurately so that the medical practitioners have primary information about the ailment and could start a treatment early. Apart from this the project has been targeted towards the rural community and so we are also considering hardware implementation of this work but in low cost and greater efficiency. The soft computing technique used is MATLAB based neural network tools to identify the normal beats from ECG beats so that other beats can be detected as abnormal beats.

### 3. METHODOLOGY

The database provided by the MIT-BIH arrhythmia database<sup>4</sup> regarding different kinds of heart rhythm abnormalities for different class of patients, is the source of data used for training and testing of the neural networks. The data from the patient number 208 was preferred and taken out for different cases of heart beats. Other patient data were also taken so as to enhance the prediction capability of the trained neural network and make it more accurate.

The data taken was used to make training inputs which represented the whole ECG cycle as well as for making test inputs. The MATLAB based Perceptron and back propagation<sup>5</sup> networks were developed and training parameters were fixed for certain quantities and varied for others. The network trained were analysed using the test inputs first for all unknowns which were not used for training and then for all inputs which included both training inputs and test inputs. Analysis plot tools<sup>5,6</sup> were also used to understand the network capability and other properties such as Mean Squared Error (MSE) value and learning capability.

### 4. Database

The MIT-BIH Arrhythmia Database contains 48 half-hour excerpts of two-channel ambulatory ECG recordings, obtained from 47 subjects studied by the BIH Arrhythmia Laboratory between 1975 and 1979. The recordings were digitized at 360 samples per second per channel with 11-bit resolution over a 10 mV range. Two or more cardiologists independently annotated each record; disagreements were resolved to obtain the computer-readable reference annotations for each beat (approximately 110,000 annotations in all) included with the database. For our study purpose the record chosen was the MIT-BIH patient 208. This was chosen for two reasons:

- 1) The patient was without any kind of medication and had sufficient bits for normal and ventricular as well as maximum number of beats for fusion analysis among all patient data available.
- 2) Earlier weightless neural network analyses were done by other scholars using this patient<sup>7</sup> so we wanted to compare our network and its result with their one. Figure 1. shows the sample record of data of patient 208.

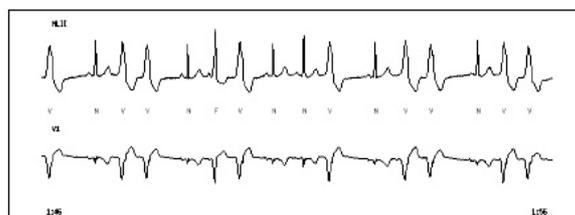


Fig. 1. A sample record of data of patient 208

### 5. Inputs

The inputs for the networks were selected considering two important points:

- a) The inputs must be of a standard size such that it is neither too small to cover up one ECG cycle and nor too high to increase the number of bits required to analyse the signal, thus increasing the hardware requirements.
- b) Secondly the input must be so arranged that the R peak in the QRS complex must be at the centre of the signal cycle under considerations.

The first condition was achieved by setting up an arbitrary value of 301 samples of MLII lead data<sup>8</sup> obtained from the database in which the 150 samples were on the left side and 150 samples on the right side of the 151st sample value. From the database when the ventricular beats were derived we got the R peak values in the table form. This R peak was taken as centre and from the samples of the same patient 150 sample before this R peak value and 150 samples after it was taken to make a 301 sample input, where the ventricular beat was in the centre. Thus the input becomes a matrix of 301x1 and ready to be used in MATLAB. The same process was repeated to make all the inputs of all the kinds of inputs that are normal, fusion and ventricular.

The second condition was achieved by allowing the 151st sample to be the beat value of MLII lead signal obtained from the database for particular conditions. After the inputs were arranged in the matrix then the inputs for training were taken in two stages (not for all cases of network), named as input1 with total samples of 1809 and input2 with 2921 samples. This division was made with taking approximately 1/3rd of various kinds of samples in the first case and all the inputs fixed for training in the second case. This was done to check the chances of having desired network accuracy in minimum number of inputs.

E.g. If sample number 2242 of patient 208 is a R peak then from the samples of the same patient, values for MLII lead from sample number  $(2242-150)=2092$  to sample number  $(2242+150)=2392$  will be input data. This is illustrated in the Figure 2.

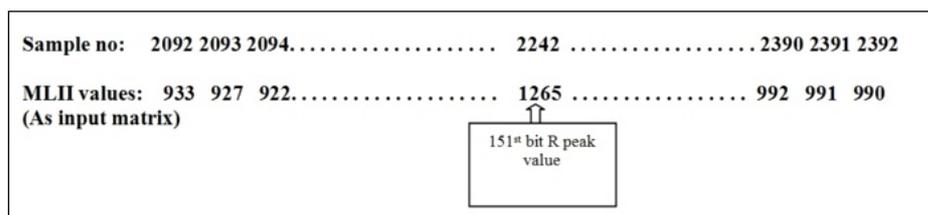


Fig. 2. Selection and Organisation of data

The Table 1 is described as; total Normal beats taken for analysis are 1586. Out of which 1286 normal beats are used for training the network. 300 normal beats are used for testing the trained network and 6 normal beats are used for validation of the network. One single beat given to the network input consists of 301 data points as shown in figure 2. Similarly fusion beats, ventricular premature beats and unclassified but abnormal beats analysis can also be explained.

**Table 1. Input Matrix structure.**

KIND	INPUTS	MATRIX dimension	Training(total)	Testing	Validation
Normal Beats	1586	301x1586	301x1286	301x300	301x6
Fusion Beats	734	301x734	301x584	301x150	301x6
Ventricular Premature Beats	992	301x992	301x792	301x200	301x6
Unclassified (but abnormal) Beats	259	301x259	301x179	301x80	-

## 6. Analysis

The following tables provide the results related to various beats analysed using the best case of cascade- forward back propagation network, among them the results for the normal beats should be observed carefully.

**Table 2: Training statistics for cascade forward analysis for normal beats with 'trainbfg' training algorithm**

INPUTS	HN	TIME (in SEC)	P(cc) UNKNOWN	P(cc) ALL	EPOCHS (MAX=1000)	MSE 0.0001	RESULT
1284N/2921T	5	434	100V,99.3N,94F,100U	99.7V,96.5N,94F,100U	29	0.0291	PASSED
	10	3029	100V,99N,94F,100U	99.7V,97N,94.3F,96.8U	39	0.0221	PASSED

**Table 3: Training statistics for cascade forward analysis for normal beats with 'trainlm' training algorithm**

INPUTS	HN	TIME (in SEC)	P(cc) UNKNOWN	P(cc) ALL	EPOCHS (MAX=1000)	MSE 0.0001	RESULT
1284N/2921T	5	24	99.5V,98N,95.3F,92.5U	99.4V,98.5F,97.8F,95.6U	12	0.0117	PASSED
	10	112	100V,97.7N,94.7F,98.8U	99.7V,98.5N,98.2F,97.7U	12	0.00552	PASSED

**TRAINBFG - BGFS** Quasi Newton Back propagation training algorithm

**TRAINLM** - Levenberg marquardt back propagation Training algorithm

**P (CC)** - Percentage of correct classifications

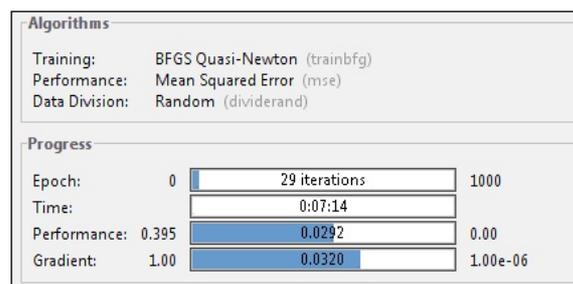
**INPUTS** - total number of samples is suffixed by T

**HN** - Hidden neurons, representing the number of neurons in the Hidden layer

**MSE** - Mean Squared Error; the error goal was fixed at 0.0001 and hence here the difference MSE-0.0001 is being tabulated

**SUFFIXES V, N, F, AND U** - in the P (cc) columns indicate respectively Ventricular, normal, fusion and unclassified beats and their percentage of correct classifications.

The following images are the analysis plots for this work where each of them interprets different properties about the network.

**Fig. 3. Training Process Results**

Fewer epochs mean network learns in small repetitions. Less time means network achieved goal easily and shortly. Performance indicates the final MSE achieved. Lower value is associated with higher network accuracy.

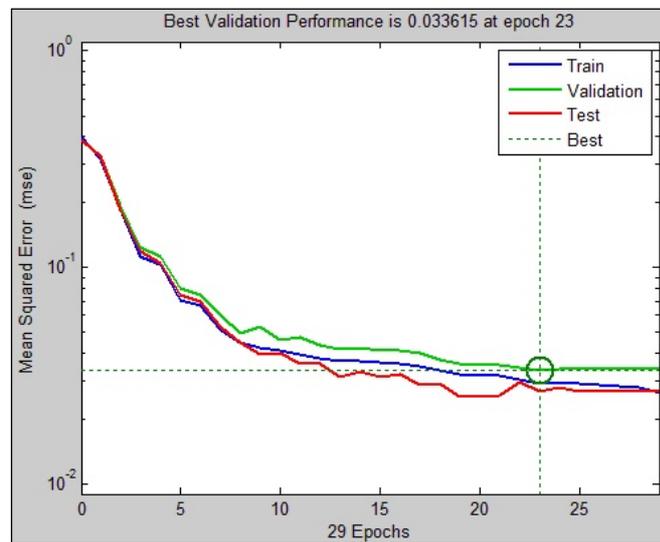


Fig. 4. Mean squared error plot for cascade forward network

Mean squared error plot shows the achieved error value. Best performance was at 23rd epoch. Lower value means the less probability of false predictions. Here network has achieved quite low error probability.

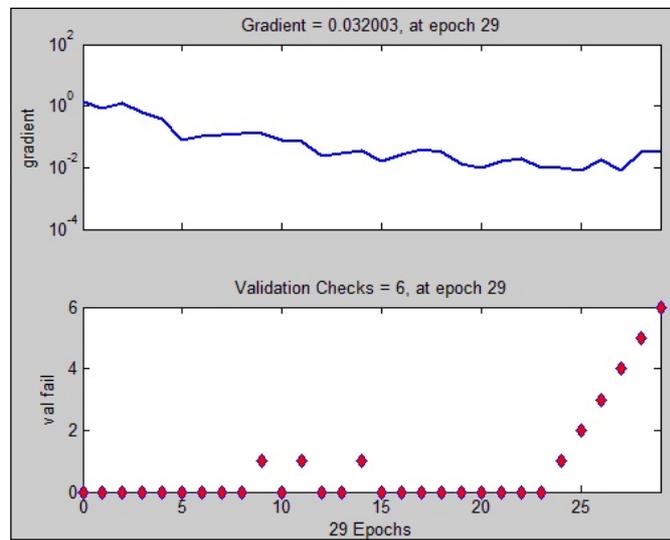


Fig. 5. Gradient and Validation Check plots

Low value of gradient plot indicates that the network is learning up to a large extent which means finer adjustments in the weights and bias. This in turn makes network more accurate and reliable, avoiding chances of false predictions. Validation plot shows the point where the network learned sufficiently and passed validation without. The point where the failures cross the defined limit is the stoppage point of training and indicates the starting of the over fitting of the data.

7. CASCADE-FORWARD NETWORK STRUCTURE

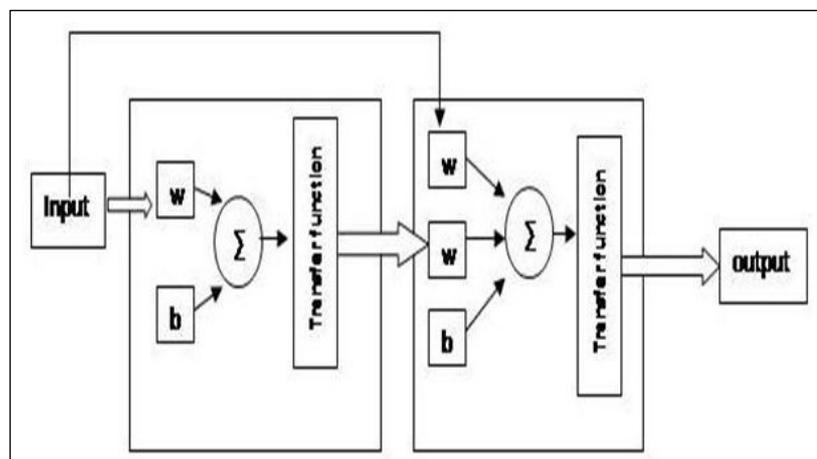


Fig. 6: Cascade-Forward Network General Structure

7.1. Inferences

- This network gives quite low value of MSE and it is near 0.033615 in just 29 epochs. Time taken for training may be large but it is giving good results especially for fusion and unclassified

bits also.

- Though one can see the trainlm case also gives good result but again we are considering this one due to its low memory usage.

Validation error plot shows the fitting confusion which is seen in the form of two different elevations or increase in validation error. But near about 25 iterations it comes to the desired adjustments.

## 8. RESULTS:

The results obtained with other methods like weightless neural networks, MLP<sup>3,7,9-12</sup> etc. are compared with our results. Table 4 shows the comparison of the results.

**Table 4: Comparative Results with other methods**

Methods	MLP	HFNS	PCA	Weightless	Our method
% of correct classification	98.85%	98.78%	98.80%	99.69%	<b>100%</b>
Remark	Comparatively lowest accuracy	2 ECG leads are used as inputs	Same samples are used for training & testing the network	Comparatively low accuracy, little complex	<b>Best Accuracy</b>

## 9. CONCLUSION

The network based on Cascade-Forward network algorithm with trainbfg training algorithm was best for the case of normal beat analysis because it has an accuracy of about 100% as well as the memory requirements were also low. Hence we preferred this network for the normal beat analysis. The conclusion derived from this work is that, by using the MATLAB based neural network design<sup>6</sup>; such networks can be made which have capability to understand different class of inputs when they are fed to be analysed. Such networks can be very reliable as MATLAB provides a good set of tools so that the network parameters can be adjusted easily and precisely by just adjusting values for them and change in full length code, as was done previously, is not required. Though the objective of this research was not to use MATLAB or Neural Networks, these were used to get higher accuracy in analysis of ECG which is more useful for the mankind.

## 10. Limitations of present study

Though the networks are trained and tested with different data beats available in the standard data base, it could be tested with the other new current patients data. The results obtained would be the same as 100% accuracy as the training and testing of the network is done with large number of ECG beats. But still this limitation could be overcome in further studies of this work where other unclassified classes are also under study of exact classification though today they are just classified as abnormal, they need to be given the specific name of the abnormality.

## REFERENCES

- 1.- Zurada J. Introduction to artificial neural systems. West Publishing House, 1999.
  - 2.- Gilat A. MATLAB- An Introduction with Applications, Wiley & Sons publications INC., 2005.
  - 3.- Demuth H, Beale M, Hagan M. Matlab Neural Network Toolbox, Version R2008b. The MathWorks, Inc. October 2008.
  - 4.- Brown G. MIT-BIH Arrhythmia database. MIT, 2006.
  - 5.- Demuth H, Beale M, Hagan M. Matlab Simulink, Version 6. The MathWorks, Inc. October 2004.
  - 6.- Schreck DM. System and method for synthesizing leads of an Electrocardiogram. United States Patent 6901285. Available online <http://www.freepatentsonline.com/6901285.html>
  - 7.- Manintveld WA. Automated ECG Analysis using Weightless Neural Networks. Master's thesis, Dept. of Applied Mathematics, Delft University of Technology, 1996; 58.
  - 8.- Chickh M. A.N. Belgacem, F. Bereksi-Reguig, Neural classifier to classify ectopic beats. Acte des IX<sup>emes</sup> rencontre de la Societe Francophone de Classification, Toulouse(2002), le 16-18.
  - 9.- Thomson DC, Soraghan JJ, Durrani TS. An automatic neural-network based SVT/VT classification system. Computers in Cardiology. 1993, Proceedings: 333-336.
  - 10.- Gao D, Kinouchi Y, Ito K, Zhao X. Time series identifying and modeling with neural networks. Neural Networks. [Proceedings Int Joint Conf Portland, USA]. 2003;4:2454-2459.
  - 11.- Gao D, Kinouchi Y, Ito K, Zhao X. Neural networks for event extraction from time series: A back propagation algorithm approach. Future Generation Computer Systems 2005; 21: 1096-1105.
  - 12.- Nadal J, de C. Bossan M. Classification of cardiac arrhythmias based on principal component analysis and feed forward neural networks. Computers in Cardiology 1993; 341- 344.
- Chow HS, Moody GB, Mark RG. Detection of ventricular ectopic beats using neural networks. Computers in Cardiology 1992; 659-662.

## CORRESPONDENCE:

Shahanaz Ayub  
 Department of Electronics & Communication Engineering,  
 Bundelkhand Institute of Engineering & Technology,  
 Jhansi, Uttar Pradesh  
 284128 - India  
 Email:[shahanaz\\_ayub@rediffmail.com](mailto:shahanaz_ayub@rediffmail.com)

Comment of the reviewer Prof. Jose Luis Hernandez Caceres, PhD. Center for Cybernetics Applications to Medicine, La Habana, Cuba.

The extraction of useful information from medical datasets is one of the most promising lines in health informatics. In particular, automatic diagnosis of ECG recordings can potentiate health services allowing reliable early detection of abnormality in primary attention setting where the opinion of highly qualified experts is not always at hand.

Authors incorporate MATLAB-based tools for automatic detection of arrhythmias in ECGs. Thanks to the widely use of MATLAB worldwide the implementation of the proposed networks is feasible, and the level of accuracy reached with them makes the work done by colleagues from Bundelkhand Institute of Engineering & Technology worth of recognition.

Comment of the reviewer Eduardo Tejera PhD. Pharmacy Faculty, Porto University. Porto. Portugal.

The classification of abnormal beats during ECG measurements is not a new area, however, the author approach is novel and interesting mainly in the kind of neural network (NN) applied. The methodology is appropriated and well executed.

I recommend to the author (in further works) to increase the size for validation group. Is well known that NN could be extremely useful in classification problems but at the same time with a risk of overfitting.

The use of Matlab is a very intelligent choice however, Matlab is not a free platform. The author could test and use Octave, a free alternative and very similar to Matlab.

In general the author provide a convincing approach and clear results to justified the methodology application in abnormal beats recognition.

---

Received November 22, 2010. Received reviewed December 12, 2010  
Published: December 20, 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:



# WATER AND SALT METABOLISM IN THE GERIATRIC SYNDROMES

Carlos G. Musso<sup>1,2</sup>, José R. Jauregui<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Italiano Agustin Rocca de San Justo

<sup>2</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires - Nephrology Division  
Buenos Aires - Argentina

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:53-57.

---

Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar Sordo PhD. Catedrático de Medicina y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Soria. España

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

---

## SUMMARY:

Geriatrics has already described four syndromes of its own: confusional syndrome, incontinence (fecal and/or urinary), and gait disorders and immobility syndrome, naming them geriatric giants. This name reflects their prevalence and great importance in the elderly. Ageing process induces many changes in renal physiology such as a reduction in glomerular filtration rate (senile hyponatremia), and water and sodium reabsorption capability. Besides, there are particular water and salt metabolism alteration characteristics of the geriatric syndromes, such as dehydration and hypernatremia in psychiatric disturbances as well as hyponatremia in patients suffering from immobility syndrome. The geriatric giants and nephrogeriatric physiology changes, are a good example of feed-back between geriatric syndromes, clinical entities characteristics in the elderly that predispose and potentiate each other, leading to catastrophic clinical events.

**Key words:** Geriatric syndrome. Water. Salt

---

## RESUMEN

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome geriátrico. Agua. Sal

---

## INTRODUCTION

Geriatrics has already described four entities of its own: confusional syndrome, incontinence (fecal and/or urinary), gait disorders and immobility syndrome, naming this geriatric syndromes as geriatric giants<sup>1-5</sup>. This name reflects their prevalence

and great importance in the elderly. These geriatric giants can appear as acute events or as an exacerbation of their already existing state, being often the only clinical expression of various diseases such as pneumonia, urinary infection, cardiac infarction, etc. When the previously mentioned entities appear in young people they suffer from symptoms such as fever, cough, dysuria, chest pain, etc, while when these diseases appear in old people there could be a lack of those symptoms. This situation has led to the misconception that illnesses in the elderly are oligosymptomatic when in fact their symptomatology is a very rich one but different compared to the one presented in young people<sup>6</sup>.

Ageing process induces many changes in renal physiology which predispose old people to develop salt and water alterations. These changes consist of a reduction in glomerular filtration rate (named as senile hypofiltration), and a diminution in water and sodium reabsorption capability<sup>7</sup>. In the present review we are going to describe each of these physiological changes and their particular characteristics in the geriatric syndromes

### 1.- Water and salt metabolism in the elderly

Three are the main renal physiological changes which modify water and salt metabolism in the elderly<sup>7</sup>. As follows each of these modifications are described:

- **Decrease in glomerular filtration (senile hypofiltration)**  
In senile glomerulosclerosis, the glomeruli are replaced by fibrous tissue (glomerular obsolescence), a process that begins at approximately 30 years of age, and is present in between 1% and 30% of persons aged 50 years or older. Measurement of the glomerular filtration rate (GFR) with <sup>51</sup>Cr EDTA confirms that the healthy elderly have a lower GFR than the young. At the third decade of life, GFR peaks at approximately 140 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>, and from then on, GFR progressively declines at an approximate rate of 8 ml/min / 1.73 m<sup>2</sup> per decade. A similar fall in creatinine clearance (Cr) is accompanied by a concomitant decrease in creatinine production (senile sarcopenia), and consequently serum creatinine does not increase with the progressive decrease in GFR<sup>8-10</sup>. As clinical consequences of senile hypofiltration old people is predisposed to develop lung congestion or hyponatremia after they receive a saline or a water load respectively<sup>10</sup>.
- **Reduced sodium reabsorption**  
The thick ascending loop of Henle sodium reabsorption is reduced in the old people compared with the young. This phenomenon has two important consequences: first, the amount of sodium loss is increased; and second, sodium interstitial concentration is reduced. The latter phenomenon leads to medulla hypotonicity which reduces the renal capacity of concentrating the urine. Thus, old subjects exhibit both an increased sodium excretion and an inability to maximally concentrate the urine (water saving). The basal plasma concentrations of renin and aldosterone and the response to their stimuli are diminished in old age, which is another mechanism of enhanced sodium loss in this population. As clinical consequences, when for therapeutic reasons or reduced appetite, salt restricted elderly can develop hyponatremia (senile sodium leakage hyponatremia), volume depletion (hypotension, hypernatremia) and even acute renal failure<sup>10-13</sup>.
- **Altered water handling by the kidney**  
As was mentioned before medulla hypotonicity predisposes old people to reduce their water reabsorption capability. Dryness of the mouth, a decrease of taste, alteration in mental capacity or cortical cerebral dysfunction, and a reduction in the sensitivity of both osmoreceptors and baroreceptors all may contribute to this senile increased threshold for thirst. Besides, concentration of angiotensin, a powerful generator of thirst, is lower in the elderly. Urinary dilution capability is also decreased. Thus, there is a minimum urine concentration of only 92 mOsmol/kg in the elderly compared to 52 mOsmol/kg in the young. Maximum free water clearance also is reduced in the elderly from 16.2 ml/min to 5.9 ml/min. Again, the functional impairment of the diluting segment of the thick ascending limb, described above, seems to account for the decrease in the capacity to dilute urine observed in the aged. As clinical consequences elderly people may develop dehydration (hypernatremia) or volume overload (hyponatremia) under conditions of water restriction or water load respectively<sup>10-11, 14-15</sup>.

### 2.- Salt and water metabolism in the Geriatric Syndromes

- **Psychiatric disturbances**  
In elderly untreated patients with psychiatric pathological changes, an alteration of the intracellular, extracellular, and total body water has been found<sup>16</sup>. Deterioration of verbal learning is associated with an increase in body water, intracellular and extracellular fluid, and exchangeable sodium and potassium in relation to dry body weight. The diminution in verbal ability was associated with a shift of water from the extracellular to the intracellular compartments and diminution of the interchangeable sodium in relation to lean body weight. In addition to this, there may be effects of lithium or other drugs on water and electrolyte handling. The importance of checking plasma electrolytes and urea in elderly confused individuals is mandatory. In spite of this, we did not find significantly different water metabolism in a group of demented elderly patients, although results showed a tendency towards higher body water in the group with dementia<sup>17</sup>.

Since hyponatremia is an electrolyte disorder which can be induced by body salt reduction, urinary sodium loss is normally increased in the aged population, and dependent demented patients are usually nourished by tube feeding solutions which are low in sodium content, they can develop a sort of hyponatremia secondary to sodium loss known as senile sodium leakage hyponatremia<sup>13</sup>.

- **Immobility syndrome**  
The immobility syndrome (IS) consists of a reduction in the capability to perform daily activities due to a motor function deterioration that leads to characteristic body structural and physiological changes. The prevalence of this syndrome is

linked to people longevity and their environment. In non institutionalized people older than 64 years of age, the immobility prevalence is around 12% while in those older than 79 years it is about 27 %. Moreover, in the institutionalized old people the IS reaches 30 % of prevalence<sup>18</sup>.

Among the body physiology alterations described in people suffering from the IS there are: reduced muscle mass and strength, joint contractures, diminished lung tidal volumes and maximal breathing capacity, decline cardiac output, ortostatism, capillary leak, increased daily nitrogen loss, hypercalciuria, lower bowel peristalsis, and decreased intellectual capacity<sup>18-19</sup>.

It was found a reduced glomerular filtration rate as shown by the lower creatinine clearance in the IS group. Since this reduced glomerular filtration ran with a low fractional excretion of sodium, it supports the hypothesis of a pre-renal state that could be explained by the afore mentioned reduced cardiac out-put and capillary leak that immobile people usually present.

It was documented a trend to free water retention status in the IS group as shown by the increased body water content and lower plasma sodium and osmolality that was in the immobile group. Even though plasma vasopressin was not significantly different between the groups, it was found that the IS group had a relatively higher vasopressin level regarding its serum osmolality level, enabling this hormonal excess to explain the free water retention state found in this group. It could be hypothesized that the above mentioned pre-renal state could induce the documented vasopressin hormone relative excess found in the immobile old people<sup>20</sup>.

- o Interdependency between the geriatric syndromes and the senile renal functional changes  
The geriatric syndromes (geriatric giant) and the senile renal function changes (nephrogeriatric physiology) are clinical entities characteristics in the elderly that predispose and potentiate each other, leading to catastrophic events. Two examples based on clinical cases may clarify this concept<sup>21</sup>:

An old person develops urosepsis and because of that he develops a confusional syndrome. The accompanying fever, lead him to lose water and also to reduce his water intake because of his confusion. Since old people have an already reduced water reabsorption ability, he develops severe dehydration and hypernatremia that worsen the confusional state giving place to a catastrophic clinical event. This case represents an example of a geriatric giant (confusional syndrome) that is worsened by a nephrogeriatric physiology characteristic (reduced water reabsorption capacity).

Also, a nephrogeriatric physiology can potentiate a geriatric syndrome leading to a catastrophic clinical event. Thus, an old person under the effect of a very hot weather loses water (via sweating), and since old people suffer hypodipsia and a low salt and water reabsorption capacity, this patient develops hypotension that causes dizziness, and an altered gait and fall. This situation worsens his salt and water intake leading him further to a severe volume contraction and acute renal failure. This is an example of a nephrogeriatric physiology characteristic (reduced water intake and reabsorption) that is worsened by a geriatric giant (fall).

Both cases described above are an example of what is named the feed-back between geriatric syndromes. The roots of this phenomenon are in the ageing process, since it consist of loss of complexity. An organism is a system that is constituted by other small ones (cardiovascular, respiratory, etc) which are named microsystem since they conform a bigger one: the organism or macrosystem. Then, complexity means all this microsystems working harmoniously. An organism functions due to a coordination among their multiple microsystems. This coordination of systems or complexity makes the organism flexible and capable to overcome environmental changes. The senescence process weakens these microsystems and their coordination between them undermining complexity and making the person frail. They function normally under basal conditions but they can not handle extreme environmental changes, and therefore otherwise insignificant event such as a hot weather or a urinary tract infection can lead an old people to severe compromise or death<sup>22-24</sup>. Good strategies to avoid or minimize clinical catastrophic events in the elderly are: rehabilitation of deteriorated functions (gait rehabilitation, etc), avoidance of risky situations (exposition to hot weather, etc), close observation for diagnosis of early problems and their treatment<sup>6</sup>.

## CONCLUSION:

Since there is a tight relationship between geriatric syndromes and aged renal physiology changes, geriatrician should handle this information for having an adequate management of their aged patients.

## REFERENCES

- 1.- Perez Almeida E, Blanco Pascual E. The patient with immobile syndrome. In *Geriatría desde el principio*. Macias Nuñez J. F. (ed), Guillén Llera F, Ribera Casado J (coeds). Glosa, Barcelona, 2001; 135-202.
- 2.- Verdejo Bravo C. The patient with incontinence syndrome. In *Geriatría desde el principio*. Macias Nuñez J. F. (ed), Guillén Llera F, Ribera Casado J (coeds). Glosa, Barcelona, 2001; 153-165.
- 3.- Illán Moyano J. «Falls and instability». In Salgado A, Guillén F, Ruipérez I (Eds). *Manual de Geriatría*. Barcelona. Masson, 2000:657-667

- 5.- Gil Gregoria P. The patient with psychiatric alterations. In *Geriatría desde el principio*. Macías Nuñez J. F. (ed), Guillén Llera F, Ribera Casado J (coeds). Glosa, Barcelona, 2001; 183-202.
- 6.- Lavizzo-Mourey R, Forcica M. The art and practice of geriatrics. In Forcica M, Lavizzo-Mourey R, Schwab E. *Geriatric secrets*. Philadelphia. Hanley & Belfus. 2000: 1-6
- 7.- Musso CG. Geriatric nephrology and the 'nephrogeriatric giants'. *International Urology and Nephrology*.34:255-256, 2002
- 8.- Silva FG. The ageing kidney: a review - Part I: *Int Urol Nephrol*. 2005; 37: 185-205
- 9.- Silva FG. The ageing kidney: a review - Part II: *Int Urol Nephrol*. 2005; 37: 419-432
- 10.- Macías Nuñez JF, López Novoa JM. In Macías Nuñez JF, Cameron S, Oreopoulos D (Eds). *Physiology of the healthy aging kidney. The aging kidney in health and disease*. New York. Springer. 2008:93-112
- 11.- Yamada T, Endo T, Ito K, Nagata H, Izumiyama T. Age-related changes in endocrine and renal function in patients with essential hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1979; 27: 280-92.
- 12.- Roberts MM, Robinson AG. Hyponatremia in the elderly: diagnosis and management. *Geriatric Nephrology and Urology*. 1993; 3: 43-50
- 13.- Macías Nuñez JF, Musso CG, Rivera H, Imperiali N, Algranati L. Sodium loss induced hyponatremia in the elderly on a low sodium diet. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2006;2:60-64.
- 14.- Meyer BR. Renal function in ageing. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989; 37: 791-800.
- 15.- Macías-Núñez JF, García-Iglesias C, Tabernero-Romo JM, Rodríguez-Commes JL, Corbacho-Becerra L, Sanchez-Tomero JA. Renal management of sodium under indomethacin and aldosterone in the elderly. *Age and Ageing*. 1980; 9: 165-72.
- 16.- Macías Nuñez, J. F., Cameron S. The ageing kidney. In Cameron JS (Ed). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press. 2006.
- 17.- Musso CG, Macías Nuñez JF. Renal physiology in the oldest old: The Sphinx remakes her question. *International Urology & Nephrology*. 2005. 37: 653-654.
- 18.- Jimenez Rojas C, Carillo Manrique B. Inmovilización. En (Eds). *Manual de Geriatría*. Barcelona. Masson. 2000: 649-655.
- 19.- Perez Almeida E, Blanco Pascual E. El paciente con síndrome de inmovilidad. En Macías Nuñez JF, Guillén Llera F, Ribera Casado JM (Eds). *Geriatría desde el principio*. Barcelona. Glosa. 2000: 135-152.
- 20.- Musso CG, De Miguel R, Imperiali N, Algranati L. Water metabolism in the elderly with immobility syndrome. 8th International Conference on geriatric nephrology and urology. Thessaloniki. Greece. Syllabus. 2005: 285.
- 21.- Musso CG, Nuñez JF. Feed-back between geriatric syndromes: general system theory in geriatrics. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:785-786.
- 22.- von Bertalanffy L. *General system theory*. Buenos Aires. Fondo de Cultura. Economica de Argentina. 1992: 30-53.
- 23.- Lipsitz L, Goldberger L. Loss of "complexity" and aging. *JAMA* 1997; 267:1806-1809
- 24.- Goldberger A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-1314.

**CORRESPONDENCIA:**

Dr. Carlos G. Musso  
Nephrology Division  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Buenos Aires - Argentina  
e-mail: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

**Comentario del revisor Prof. Valentín del Villar Sordo PhD. Catedrático de Medicina y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Soria. España**

Se trata de una revisión narrativa que analiza la relación entre los muy frecuentes síndromes geriátricos: confusional, de incontinencia, alteraciones en la deambulaci3n y síndrome de inmovilidad; con los cambios en la fisiología renal de los ancianos que determinan trastornos del metabolismo del agua/sodio, implicados en la génesis de dichos síndromes.

La informaci3n obtenida del estudio es clara, descriptiva y oportuna para el planteamiento de la comprensi3n y manejo de determinados aspectos en dichas situaciones.

---

**Comentario del revisor Dr. Ignacio Mart3n Sancho MD. M3dico de Familia. Centro de Salud "Gamonal Antigüa". Burgos, España.**

En nuestro medio con un porcentaje cada vez mayor de pacientes mayores que acuden a la consulta de Atenci3n Primaria, tiene una gran importancia el conocimiento exhaustivo de los cambios de la fisiología renal asociados a la edad.

En estos pacientes la presencia de s3ntomas por procesos intercurrentes est3 minimizada y conlleva a una atenci3n mayor por parte del m3dico de los trastornos hidroelectrol3ticos. Por tanto, es mandatorio el an3lisis de los electrolitos y la determinaci3n de urea en ancianos con cuadros confusionales.

La relevancia de estos cambios aconseja la instauraci3n de medidas preventivas como la rehabilitaci3n de la marcha y evitar las situaciones de riesgo que puedan provocar deshidrataci3n en el anciano.

---

**Received: November 30, 2010.  
Published: December 12, 2010.**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

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

Contacto/Contact:



### Letters to the Editor / Cartas al Editor

## AMINAS BIÓGENAS: IMPORTANCIA TOXICOLÓGICA

Claudia Ruiz-Capillas Pérez y Francisco Jiménez-Colmenero

Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN).  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas.  
Madrid. España

[claudia @ if.csic.es](mailto:claudia@if.csic.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:58-60

Sr. Editor:

Las aminas biógenas son compuestos nitrogenados no proteicos presentes en numerosos alimentos (carne, pescado, queso, vino, vegetales etc.). En función de su síntesis se pueden clasificar en poliaminas naturales y aminas biógenas. Las poliaminas (espermidina, espermina, agmatina y las diaminas putrescina, cadaverina) están presentes de forma natural en animales, plantas y microorganismos, mientras que las aminas biógenas se forman por descarboxilación de aminoácidos libres por acción de las enzimas aminoácido descarboxilasa principalmente de origen microbiano<sup>1-4</sup>. Las aminas biógenas más importantes en alimentos son: histamina, tiramina, putrescina, cadaverina, pheniletilamina, agmatina, triptamina y serotonina, además de espermidina y espermina<sup>5-7</sup>.

Las poliaminas están implicadas en un amplio número de reacciones biológicas y son esenciales para el crecimiento y proliferación celular; participando en procesos de transducción de señal y en distintos pasos de síntesis de ADN, ARN y proteínas. Así, por ejemplo; espermidina y espermina tienen importantes funciones en la reproducción y en procesos tumorales<sup>2,8</sup>.

El consumo de alimentos con elevados niveles de aminas biógenas se ha relacionado con distintos síntomas en los consumidores: malestar, náuseas, alteraciones respiratorias, sofocos, sudoración, palpitaciones, migrañas, fuertes dolores de cabeza, picor de ojos, hiper e hipotensión, problemas estomacales e intestinales y reacciones pseudoalérgicas. En estos procesos están principalmente implicadas la tiramina y la histamina. Mientras que tiramina, tiene una acción principalmente vasoactiva, la de la histamina es vasoactiva e psicoactiva. Histamina además, es un mediador de las enfermedades alérgicas, por lo que el consumo de alimentos con histamina puede presentar los mismos síntomas de procesos alérgicos, siendo en ocasiones confundidos<sup>2,8-10</sup>.

La histamina se encuentra presente en cantidades más significativas en el pescado y sus derivados, principalmente en los productos fermentados. Esta amina biógena se ha relacionado principalmente con la conocida como "intoxicación de los escómbridos" o "intoxicación histamínica" causada principalmente por el consumo de pescado con elevados niveles de aminas biógenas, fundamentalmente histamina<sup>9</sup>. En la carne y los productos cárnicos, la histamina se encuentra en pequeñas cantidades, siendo tiramina, la amina biógena más significativa, también presente en elevadas concentraciones en el queso. Los síntomas típicos de la intoxicación por tiramina es la migraña, dolor de cabeza y aumento de la presión arterial<sup>11</sup>. Además de estos efectos tóxicos, estudios recientes han demostrado que la tiramina facilita la adhesión de distintos microorganismos patógenos (p.e. *Escherichia coli* O157: H7) a la mucosa gástrica<sup>12</sup>.

Sin embargo, en circunstancias normales el organismo es capaz de desintoxicar las aminas biógenas ingeridas con los alimentos, por medio de las enzimas de la monoaminooxidasa (MAO, EC 1.4.3.4), diamina oxidasa (DAO; EC 1.4.3.6), y poliamina oxidasa (PAO, EC 1.5.3.11)<sup>2,13</sup>. Pero se debe tener en cuenta que estos mecanismos de desintoxicación pueden verse alterados por distintos factores: genéticos, alérgicos, por el consumo de alimentos con elevados niveles de aminas, o por consumo de ciertos medicamentos que puedan actuar como inhibidores de las monoaminooxidasa (IMAOS)<sup>5,14</sup>. En este sentido se debe tener en cuenta aproximadamente que el 20% de la población europea consume regularmente IMAOS (antidepresivos). Otros factores como el consumo de bebidas alcohólicas pueden aumentar también el potencial tóxico de las aminas biógenas, al favorecer transporte de las aminas biógenas a través de la pared intestinal. El consumo de alimentos ácidos también podrían inhibir las enzimas responsables del metabolismo de la histamina aumentando así su toxicidad. Además se conoce que aminas biógenas como la agmatina, putrescina y cadaverina que no son tóxicas "per se", pero pueden limitar la acción de las enzimas

aminoxidasa y contribuir a aumentar la toxicidad de histamina y tiramina<sup>10,13</sup>. Putrescina y cadaverina y las poliaminas espermidina y espermina favorecen la absorción intestinal de las demás aminas potenciando también sus efectos tóxicos.

Además, aparte de los efectos tóxicos descritos, las aminas biógenas pueden desempeñar un papel activo en otros tipos de procesos, nocivos para la salud humana. Algunas de ellas (espermidina, espermina, tiramina, cadaverina y putrescina) pueden reaccionar con nitritos para formar nitrosaminas (compuestos carcinogénicos), lo que constituye un riesgo adicional toxicológico en los productos con altos niveles de aminas y que además contienen sales de nitrito y nitrato como agentes de curado.

Dado que la toxicidad de las aminas biógenas depende de factores relacionados tanto los consumidores (la susceptibilidad individual, estado de salud, consumo de medicamentos, etc.) como con los alimentos que se consumen, resulta muy difícil establecer los niveles de toxicidad para los productos alimenticios. Esto supone que la determinación de las concentraciones de cada amina no es suficiente para evaluar el potencial tóxico de un determinado alimento. Aun así, la Unión Europea, establece límites en el contenido de histamina de 100 mg / kg en pescados de la familia de los escómbridos y cupleidos y la FDA (Food and Drug Administration)<sup>15</sup> establece un nivel máximo de histamina de 50 mg / kg. No existen límites legales para las demás aminas biógenas. Se debe tener en cuenta además, que la cantidad de aminas biógenas ingeridas es la suma de todas las aminas biógenas presentes en los diferentes alimentos y bebidas consumidas.

**Agradecimientos:** Trabajo financiado por el proyecto AGL2008-04892-CO3-01 del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e innovación Tecnológica y por el Consolider Ingenio 2010 CARNISENUSA (CSD2007-00016) Ministerio de Ciencia y Tecnología

## REFERENCIAS

- 1- Smith TA. Amines in food. *Food Chemistry* 1980; 6: 169-200.
- 2- Bardócz S. Polyamines in food and their consequences for food quality and human health. *Trends Food Sci Technol* 1995; 6: 341-346.
- 3- Ruiz-Capillas C, Jiménez-Colmenero F. Biogenic amines in meat and meat products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004; 44: 489-499.
- 4- Ruiz-Capillas C, Herrero AM, Jiménez-Colmenero F. Reduction of biogenic amines levels in meat and meat products. In: *Natural Antimicrobials in Food quality and Food Safety*. Eds: Rai, M. and Chikindas, M.L. CAB International, UK. 2010: 15-55.
- 5- Halász A, Baráth A, Simon-Sarkadi L, Holzapfel W. Biogenic amines and their production by microorganisms in food. *Trends Food Sci Technol* 1994; 5:42-49.
- 6- Silla-Santos MH. Biogenic amines: their importance in foods. *Int J Food Microbiol* 1996; 29: 213-231.
- 7- Ruiz-Capillas C, Jiménez-Colmenero F. Biogenic amine content in Spanish retail market meat products treated with protective atmosphere and high pressure. *Eur Food Res Technol* 2004; 218: 237-241.
- 8- Kala P, Krausová P. A review of dietary polyamines: Formation, implications for growth and health and occurrence in foods. *Food Chem* 2005; 90: 219-230.
- 9- Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *CRC Crit Rev Toxicol* 1986; 17: 91-128.
- 10- Sattler J, Hafner D, Klotter HJ et al. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions* 1988; 23: 361-365.
- 11- Ten Brink, B., Damink, C., Joosten, H.M.L.J. et al. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *Int J Food Microbiol* 1990; 11: 73-84.
- 12- Lyte M. The biogenic amine tyramine modulates the adherence of *Escherichia coli* O157:H7 to intestinal mucosa. *J Food Prot* 2004; 67: 878-883.
- 13- Rice SL, Eitenmiller RR, Koehler PE. Biologically active amines in food: a review. *J Milk Food Technology* 1976; 39: 353-358.
- 14- McCabe BJ. Dietary tyramine and other precursors amines in MAOI regimens: A review. *J Am Diet Assoc* 1986; 86: 1059-1064.
- 15- Food and Drug Administration (FDA). Decomposition of histamines; raw, frozen tuna and malú malú, canned tuna, and related species. Revised compliance policy guide, Availability-Federal Register, 1990; 60: 39574-39756.

**Correspondencia:**

**Dra. Claudia Ruiz-Capillas**

**Departamento de Productos: Carne y Productos Cárnicos.**

**Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC.**

**José Antonio Novais 10,**

**28040 Madrid (Spain)**

**[claudia @ if.csic.es](mailto:claudia@if.csic.es)**

---

**Recibido 21 de diciembre de 2010.**

**Publicado: 23 de diciembre de 2010**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

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

Contacto/Contact:



### Letters to the Editor / Cartas al Editor

## STRESS MANAGEMENT: SHOULD IT BE CONNECTED WITH YOGA AND PHYSICAL EDUCATION?

A. Belov, R. Moustafin, L. Astakhova, M. Trushin

Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

[mtrushin @ mail.ru](mailto:mtrushin@mail.ru)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:61-62

Dear Editor:

In October 14, 2010, a special seminar on traditional medicine took place in Kazan Federal University (formerly Kazan State University, website: <http://www.ksu.ru/eng/index.php>), Kazan, Russian Federation.

The seminar was titled as "Science of yoga: stress management and asanas". A group of yoga instructors was invited for lecturing by the Head of the seminar – Prof. R. Zhdanov and Director of the Valeology Center, Prof. Vladimir Dvoenosov. The lecturers were Dr. Victor Odintzov and Mr. I. Gilmanov.

The first lecturer talked to students about special breathing techniques for stress management. In particular, he demonstrated Sudarshan Kriya yogic breathing. Dr. Victor Odintzov said that yoga techniques in cooperation with some principles of ontopsychology suggested by Antonio Meneghetti (by the way, his theories were prohibited in some European countries) may help anyone to manage the state of health and to reach the state of happiness.

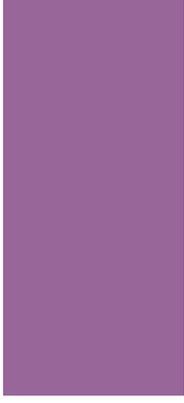
The second lecturer, sportsman I. Gilmanov with his yoga-assistants presented some basic asanas (<http://www.ksu.ru/podrobnee.php?id=8030>). The duration of the seminar was 80 minutes only.

Our desire is to comment on some moments in connection with the seminar. First, the organizers recognized yoga as a science. This is not a correct approach. Yoga doesn't have its own methods of the scientific-research work. Thus, yoga is not a science. Second, Sudarshan Kriya rhythmical breathing was suggested by Ravi Shankar, founder of the "Art of Living". Although some investigators spoke on some usefulness of the breathing<sup>1,2</sup>, solid scientific evidences on its efficacy are still absent.

Third, the seminar was held for students of KFU. Their attendance on the seminar was obligate. It should be noted here that yoga is not just a physical training. It has a spiritual connotations. Therefore, students of unclerical university are not obligated to be listeners of yoga propaganda. At their lectures on physical education, they should investigate scientific material that is envisaged by the accepted education programs. Yoga and elements of ontopsychology must not be taught to students in academic time.

#### REFERENCES

1. Brown, R.P., Gerbarg, P.L., 2005. Sudarshan Kriya yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression: part I-neurophysiologic model. *J. Altern. Complement. Med.*, 11: 189-201.
2. Janakiramaiah, N., Gangadhar, B.N., Naga Venkatesha Murthy, P.J., Harish, M.G., Subbakrishna, D.K., Vedamurthachar, A., 2000. Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: a randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramine. *J. Affect. Disord.*, 57: 255-259.



**Correspondence:**  
**Dr. Maxim Trushin**  
**Kazan Federal University,**  
**Kremlyovskaya, 18. 420008 Kazan.**  
**Russian Federation**  
[mtrushin @ mail.ru](mailto:mtrushin@mail.ru)

---

**Received December 22, 2010.**  
**Published: December 23, 2010**



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
indexComité Editorial  
Editorial BoardComité Científico  
Scientific  
CommitteeNormas para los  
autores  
Instruction to  
AuthorsDerechos de autor  
CopyrightContacto/Contact:  

### Letters to the Editor / Cartas al Editor

## DIGNIDAD Y ÉTICA DE LA PROCREACIÓN HUMANA

Juan Llor Baños

Medicina Interna. Hospital de León. León. España

[juan.llor.b @ gmail.com](mailto:juan.llor.b@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:63-66

Sr. Editor:

Es evidente que el ser humano tiene, en su capacidad de amar, múltiples formas de expresar ese amor. Existen distintas expresiones de ese amor, -una donación a los demás-, según la relación que se tenga con la otra persona. Esa expresión de amor es distinta según el contexto: familiar, de amistad, o de amor matrimonial. Conviene, puntualizar lo que entendemos por amor matrimonial. Al referirnos al amor matrimonial lo entendemos como la relación estable, sellada con el deber entrega personal mutua, entre hombre y mujer. Para que la entrega de hombre y mujer tenga el calificativo de verdaderamente esponsal tiene que participar del significado del matrimonio. Entendiendo por este: que no puede tener carácter de temporalidad, y debe estar garantizada que es sólo entre ellos. La donación mutua debe presidir toda la vida en el matrimonio, desarrollado en un ambiente de sinceridad entre ambos esposos. Entendiendo por sinceridad la permanente coherencia y transparencia de verdad entre ambos<sup>1</sup>. Otra consideración fundamental, es que el hombre y la mujer tienen una dignidad que no les viene de ellos. Tan es así, que tampoco ellos son capaces de valorarla en toda su dimensión, debido al misterio que envuelve toda explicación de qué es el hombre. Realmente el significado pleno de lo que supone el matrimonio es de una riqueza tal que en verdad sólo se alcanza si reconocemos en el hombre el contexto espiritual.

El hombre no queda adecuadamente significado a través del cuerpo humano ni a través del alma humana por separado, sino a través del compuesto de alma y cuerpo en una unidad indivisa. El alma es la forma del cuerpo y constituye con él un compuesto indivisible. Es todo el hombre el que se relaciona, conoce y quiere. La unión del alma y del cuerpo es tan estrecha que el alma está en todo el cuerpo en una unión de característica substancial, y no simple unión accidental<sup>2</sup>. Cuando el cuerpo muere es porque el alma deja de informarlo, ya que el cuerpo recibe su ser del alma<sup>3</sup>. Por lo tanto, el cuerpo y el alma están integrados en una unidad que es el individuo. Se puede decir que el cuerpo, en el hombre, es un espíritu en condición carnal. En otras palabras, es el alma, con su potencialidad intelectual y voluntaria, la que se asienta en el cuerpo material al cual dirige. El cuerpo, todo él, se encuentra atravesado por el espíritu; y éste, a su vez, penetra toda la corporalidad. No se puede decir que la persona esté unida o tenga un cuerpo, sino que "es" su cuerpo. Entre cuerpo y alma hay una unidad de tal naturaleza que el cuerpo es la persona en su visibilidad. Señalar el cuerpo humano es señalar la persona<sup>4</sup>. Tan perjudicial es sostener que el alma es un producto del cerebro (monismo), como si sólo existiese la materia, como sostener que el cerebro y la mente son realidades separadas que interactúan entre sí (dualismo). Más acertada parece postular que la mente está fisiológicamente expresada, o encarnada, en la persona, aunque no quepa una explicación exhaustiva a través de un análisis exclusivamente biologicista. Esta tesis, llamada "monismo dual", es planteada por Malcolm Jeeves, profesor de Psicología de la Universidad de St. Andrews en Escocia, Warren Brown, profesor de de Psicología en California, y pretende reconciliar la visión deformada del "monismo" y al "dualismo". El "monismo dual" se expresa en afirmaciones como: "nosotros somos almas, no tenemos almas"<sup>5,6</sup>. El cuerpo y el espíritu constituyen esa totalidad unificada, corpóreo-espiritual, que constituye a la persona humana. Pero ésta existe necesariamente como hombre o como mujer. No existe otra posibilidad de existir la persona humana. El espíritu se une a un cuerpo que necesariamente es masculino o femenino y, por esa unidad substancial entre cuerpo y espíritu, el ser humano es en su totalidad masculino o femenino. La sexualidad es inseparable de la persona. La persona humana indefectiblemente es una persona sexuada. La sexualidad no es un simple atributo, es la modalidad substancial de ser persona<sup>7</sup>.

La sexualidad -masculinidad o feminidad- caracteriza y determina todos y cada uno de los componentes de la unidad substancial cuerpo-espíritu que constituyen al hombre o la mujer. Todas las dimensiones personales del hombre están impregnadas por esta realidad. La sexualidad afecta al núcleo íntimo de la persona en cuanto tal. Es la persona misma la que siente y se expresa a través de su innata sexualidad. Afecta tan profundamente a la persona que el carácter sexual habla sobre lo que esa persona es. Los mismos rasgos corporales, en cuanto expresión objetiva de esa masculinidad o feminidad, están dotados de una significación trascendente también objetiva pues están llamados a ser expresión de toda la persona<sup>7</sup>. La sexualidad humana es esencialmente diferente de la sexualidad animal, ya que la sexualidad humana, a la vez de sensitiva, es racional, por ser el alma racional forma substancial del cuerpo. En el ser humano todas las dimensiones y funciones orgánicas están incorporadas a una unidad total

racional. Todo en él es humano. Por eso, es del todo inadecuado considerar asimilable la sexualidad humana a la animal, con una dimensión corpórea separable de la espiritual. Es irreal la conducta sexual humana tan sólo como resultado de estímulos fisiológicos-biológicos<sup>7</sup>.

Entre las características intrínsecas que posee el alma y el cuerpo del hombre y de la mujer está su condición de ser sexualmente distintos para ser complementarios. Al ser la sexualidad intrínseca a cada persona, -como hemos dicho, sólo se puede nacer siendo hombre o mujer-, implica todos los aspectos de la persona humana. En ese sentido se expresaba Juan Pablo II: "La función del sexo, que en cierto sentido es "constitutivo de la persona" (no sólo "atributo de la persona"), demuestra lo profundamente que el hombre, con toda su soledad espiritual, con la unicidad e irrepitibilidad propia de la persona, está constituido por el cuerpo como "él" o "ella"<sup>8</sup>. La sexualidad humana solo cabe entenderla de forma adecuada si se observa desde el nivel espiritual, ya que es el nivel que integra todos los demás componentes de la persona, hombre o mujer, para que realmente llegue a la verdadera entrega mutua. Rebajar el nivel del significado de la sexualidad al puramente afectivo o biológico distorsiona y empobrece de la realidad de dicho significado. La mujer es un ser humano diferenciado y complementario con respecto al hombre, y lo mismo el hombre respecto a la mujer. Ambos, hombre y mujer, con igual dignidad, están llamados a complementar su misión como entrega mutua, y para eso están constituidos sexualmente como hombre o mujer. Cada una de sus personas se entiende y se comprende a sí misma en cuanto actualiza esa misión de entrega mutua complementaria. Esa complementariedad es de tal importancia, que sólo gracias a la dualidad de lo masculino y de lo femenino lo humano se realiza plenamente<sup>9</sup>. Bajo ese aspecto, la sexualidad, en el amplio sentido de la acepción, es una realidad con un profundo significado de interrelación, que es lo mismo que decir con capacidad de generar total entrega al otro.

En esa diferenciación entre hombre y mujer, podemos decir que el hombre está más específicamente constituido para la paternidad, con la misión más específica de procurar aportar bienes, junto a prestar cuidado y seguridad. Así, el alma sexual del hombre parece estar especialmente orientada a acrecentar riqueza, además de seguridad y protección. La diferenciación de la mujer, se puede decir que está constituida específicamente para la maternidad, que desarrolla un específico carácter de acogimiento y fructificación de bienes. En ella el hombre encuentra "hogar". Así el alma sexual de la mujer parece estar creada para procurar acoger y fructificar el bien que asume. Esa disposición sexuada, distinta y complementaria, de sus almas está presente en toda su personal diferenciación. No se adquiere con el tiempo sino que está naturalmente impresa, caracterizando, modulando y expresando su forma de ser en todo momento como personas. En el matrimonio, en donde se asume el deber de entrega única y en exclusividad mutua entre hombre y mujer, los esposos se reclaman verdadera esa entrega mutua sin condicionantes. Ese reclamo se genera como deber y derecho en sus almas complementarias. Precisamente por la característica de la sexualidad es posible que toda la persona de un conyugue pueda pertenecer a la persona del otro conyugue. Si no fuese por la sexualidad sus personas no podrían entregarse totalmente.

En la consumación de la entrega en el matrimonio toda la persona, regida por la voluntariedad de sus almas, se constituye en donación. El cuerpo es asumido por el alma, participando de ella en la entrega de sus personas. La sexualidad hace posible que sus almas sexuadas comprometan toda la persona consumando su entrega en exclusiva y para siempre. La sexualidad verdadera implica tal disposición de entrega que es incompatible con una actitud que dé cabida al egoísmo. La sexualidad en su verdadero significado no contempla una actitud de utilitarista de sus personas. En la auténtica entrega sexual de sus personas, precisamente debido a esa complementariedad, se posibilita que la entrega pueda darse con el regalo del respeto mutuo, en subordinación mutua en el amor. Ese respeto en la entrega de sus personas, guiadas por sus almas sexuales, lleva a que la distinta conformidad sexual de toda la persona del hombre debe servir para subordinarse, y nunca imponerse, a la distinta conformidad sexual que posee toda la persona de la mujer, y viceversa. En la entrega siempre el importante es la otra persona a la cual uno se debe. El no prestar atención a esas diferencias como deber de actitud de sus almas sexuadas, puede llevar a una forma de imposición, o de protagonismo dominante, por alguna de las partes, lesionando el respeto mutuo, y haciendo muy difícil que exista verdadera entrega de sus personas.

Esa entrega de sus almas sexuadas lleva siempre a la entrega de toda la persona con su potencialidad para la paternidad en el marido y de maternidad en la esposa. Por eso, el acto conyugal es a la vez unitivo y es procreativo, en el sentido de que debe estar abierto a la procreación, aunque no se dé la generación de hecho. La entrega conyugal es un acto, al estar regido por la voluntariedad de sus almas sexuadas complementarias, esencialmente espiritual entre hombre y mujer, que incrementa la auténtica donación entre los esposos al ser dueños en la entrega de sus personas y sin ser esclavos de intereses particulares. Lógicamente, en la entrega de sus personas es cierto que nadie puede darse si previamente no se posee a sí mismo. Así, una persona esclavizada por la concupiscencia evidentemente no es dueña de sí, y, por tanto, realmente tiene muy difícil el poder ser desinteresado en su entrega. En el campo psíquico también está comprobado que el equilibrio emocional está en buena parte garantizado cuando se vive adecuadamente la sexualidad. El no vivir rectamente la sexualidad imposibilita la donación al otro, lo que lleva de la mano a la soledad y, tarde o temprano, si no se remedia, puede tender al desequilibrio neurótico. El egoísmo carnal deforma la realidad, pues concibe como elemento de su "utilidad" al otro, y supone, también, el rebajar su persona a mero "objeto". De hecho, se podría decir que la correcta sexualidad, subraya la dimensión espiritual del hombre en cuanto le permite la entrega de toda su persona. Sin embargo, los métodos anticonceptivos minan la voluntad de auténtica entrega de sus personas, que es sustituida por un gobierno de voluntades particulares condicionantes de su entrega total.

El deseo del hijo no puede prevalecer sobre el amor mutuo entre los esposos ya que existe el riesgo de invertir los términos entre ellos. Esa entrega no sería desinteresada entre ellos si el interés por la descendencia cobrase el principal motivo de su entrega, convirtiendo al hijo más que en don, en un "producto" a conseguir. Esa es la razón principal que se esgrime justificar la generación a través de la fecundación in vitro (FIV). En lo referente a la FIV tocamos un tema de importancia dentro del campo bioético. Concretamente, al ritmo de avance de las ciencias humanas la ética ha formulado un principio para distinguir entre acción ética y acción técnica que cabría formular así: "No todo lo que es técnicamente posible es éticamente admisible". Nadie duda que este importante principio tiene múltiples aplicaciones: abarca desde el empleo de la energía nuclear, hasta los recientes descubrimientos de la biología o de la medicina. Esos inmensos avances científicos en el campo de las ciencias no permiten, o justifican de por sí, una aplicación indiscriminada y avasalladora de sus hallazgos. Con la FIV el hijo se consigue, en definitiva, bajo una operación mercantil, que reúne todas las características de una actuación económico-industrial (recogida de material de los gametos, proceso de trabajo de laboratorio, etc.). El hijo pasa a "pertenecer" al acervo del inventario familiar. Al hombre nadie puede tasarlo o ponerle algún precio, a no ser que sea al precio de lesionar lo más valioso que tiene el ser humano: su dignidad. Es propio de la dignidad del hombre el que nadie le "merezca", ni siquiera sus propios padres. Constituye un don en

su sentido más radical. Precisamente si algo demuestra la FIV es que realmente el embrión es un ser autónomo, independiente de la madre. La biología nos enseña que a partir de la fecundación se inicia un proceso que desarrolla, de forma programada y sin solución de continuidad, todo el complejo organismo del nuevo ser humano, -la dependencia de la madre es una dependencia puramente extrínseca: la madre nutre al embrión, luego feto, en su maduración-, pero el nuevo organismo se forma bajo el gobierno de la individual carga genética.

Propiamente la esterilidad se define como la incapacidad para la concepción tras de un año de relaciones sin llegar a una concepción a término. Hay que tener en cuenta que, aún en caso de padecer la esterilidad, sigue existiendo el fundamento que garantiza la auténtica entrega de sus personas, ya que en dicha entrega entre los esposos no viene determinada por una mayor o menor calidad de salud o enfermedad. Es más, la enfermedad puede garantizar y afianzar la calidad de la donación de sus personas. El médico debe procurar resolver la causa de la esterilidad en quien está afecto de esa enfermedad y, lógicamente, tiene que realizar su trabajo dentro de la obligada responsabilidad deontológica médica, que garantiza siempre la primacía de la dignidad de la persona.

Es conocido que la vida humana comienza desde el primer momento de la concepción. En el campo científico, este es un hecho irrefutable. En ese sentido son las palabras de Jérôme Lejeune, padre de la citogenética clínica: "La genética moderna se resume en un credo elemental que es éste: en el principio hay un mensaje, este mensaje está en la vida y este mensaje es la vida. Este credo, verdadera paráfrasis del inicio de un viejo libro que todos ustedes conocen bien, es también el credo del médico genetista más materialista que pueda existir. ¿Por qué? Porque sabemos con certeza que toda la información que definirá un individuo, que le dictará no sólo su desarrollo sino su conducta ulterior, sabemos que todas esas características están escritas en la primera célula. Y lo sabemos con una certeza que va más allá de toda duda razonable, porque si esta información no estuviera ya completa desde el principio, no podría tener lugar.

Sigue diciendo el Prof. Lejeune: "Pero habrá quien diga que, al principio de todo, dos o tres días después de la fecundación, sólo hay un pequeño amasijo de células. ¿Qué digo! Al principio se trata de una sola célula, la que proviene de la unión del óvulo y del espermatozoide. Ciertamente, las células se multiplican activamente, pero esa pequeña mora que anida en la pared del útero ¿es ya diferente de la madre de su madre? Claro que sí, ya tiene su propia individualidad y, lo que es a duras penas creíble, ya es capaz de dar órdenes al organismo de su madre. Este minúsculo embrión, al sexto o séptimo día, con tan sólo un milímetro de tamaño, toma inmediatamente el mando de las operaciones. Es él, y sólo él, quien detiene la menstruación de la madre, produciendo una nueva sustancia que obliga al cuerpo amarillo del ovario a ponerse en marcha. Tan pequeñito como es, es él quien, por una orden química, fuerza a su madre a conservar su protección. Ya hace de ella lo que quiere ¡y Dios sabe que no se privará de ello en los años siguientes! A los quince días del primer retraso de la regla, es decir a la edad real de un mes, ya que la fecundación tuvo lugar quince días antes, el ser humano mide cuatro milímetros y medio. Su minúsculo corazón late desde hace ya una semana, sus brazos, sus piernas, su cabeza, su cerebro, ya están formándose (...). Pero dirán que hasta los cinco o seis meses su cerebro no está del todo terminado. ¡Pero no, no!, en realidad, el cerebro sólo estará completamente en su sitio en el momento del nacimiento; y sus innumerables conexiones no estarán completamente establecidas hasta que no cumpla los seis o siete años; y su maquinaria química y eléctrica no estará completamente rodada hasta los catorce o quince. ¿Pero a nuestro Pulgarcito de dos meses ya le funciona el sistema nervioso? Claro que sí, si su labio superior se roza con un cabello, mueve los brazos, el cuerpo y la cabeza en un movimiento de huida (...). Entonces, ¿para qué discutir? ¿por qué cuestionarse si estos hombrecitos existen de verdad? ¿Por qué racionalizar y fingir creer, como si uno fuese un bacteriólogo ilustre, que el sistema nervioso no existe antes de los cinco meses? Cada día, la ciencia nos descubre un poco más de las maravillas de la vida oculta, de ese mundo bullicioso de la vida de los hombres minúsculos, aún más asombroso que los cuentos para niños. Porque los cuentos se inventaron partiendo de una historia verdadera; y si las aventuras de Pulgarcito han encantado a la infancia, es porque todos los niños, todos los adultos que somos ahora, fuimos un día un Pulgarcito en el seno de nuestras madres". Una vez que la ciencia atestigüa que el embrión derivado de la unión de dos gametos es, desde el primer momento, un individuo de la especie humana distinto y dinámicamente autónomo respecto de la madre, el comportamiento con él debe estar enmarcado por su condición de persona humana, aun cuando no tenga desarrolladas todas sus características que se actualizarán con su madurez biológica<sup>10</sup>.

En el embrión, están todos los fundamentos y la raíz de las diversas conformaciones peculiares, según órganos, que se explicitarán con el tiempo. Aunque desde la perspectiva científica el embrión humano puede ser estudiado como si fuera el de un animal, existe una diferencia esencial entre los dos. No es que el embrión humano sea más que el de los animales, es sencillamente distinto, y por lo tanto ha de ser valorado de acuerdo con su nivel de dignidad. Todo ser humano tiene valor por sí mismo, y no depende de otros factores que justifiquen dicho valor como puede ser el nivel de eficacia o productividad social. La diferencia estriba en que la base de la individualidad del hombre está en el patrimonio genético de cada persona que es concretado por su carga genética individual en el primer momento de su origen: en la fecundación. Por eso, la intervención sobre el patrimonio genético de una persona es intervención sobre la identidad del individuo. Constituye un deber ético fundamental salvaguardar siempre esa identidad. En plena coherencia con la ciencia médica, la Encíclica *Evangelium vitae* afirma: "desde el momento en que el óvulo es fecundado, se inaugura una vida que no es la del padre o de la madre, sino la de un nuevo ser humano que se desarrolla por sí mismo (...). Con la fecundación inicia la aventura de una nueva vida humana, cuyas principales capacidades requieren un tiempo para desarrollarse y poder actuar"<sup>11</sup>. De ahí la importancia emergente cada vez con más fuerza de la medicina embrionaria. "Al embrión y al feto se extienden las prerrogativas éticas que la Medicina reconoce a todos los seres humanos.

La continuidad de la vida humana impone una continuidad del respeto ético y de la asistencia médica, con sus servicios diagnósticos, preventivos y terapéuticos. La naciente Medicina Embriofetal es una especialidad médica condicionada por características peculiares de la biología y la patología en las distintas edades del hombre. Tiene, pues, la misma razón de existir que la Neonatología, la Pediatría o la Geriatria y obedece a las reglas éticas comunes a toda la Medicina. Sus intervenciones se guían por los mismos criterios de eficiencia y de riesgo tolerable. Del mismo modo que en la Medicina postnatal no es tolerable una política de eliminar vidas poco valiosas, en la Medicina Prenatal no es tolerable el cribado genético o la destrucción sistemática de los embriones o fetos enfermos o simplemente excesivos en número. El ser humano, antes de nacer, si está enfermo ha de beneficiarse del progreso médico: son ya muchas de las enfermedades que pueden diagnosticarse y tratarse"<sup>12</sup>.

## REFERENCIAS

- 1.- Juan Pablo II. Cartas a las Familias; 1994
- 2.- Gilson E. El tomismo. Ed. Eunsa. Pamplona 1978;357-358.
- 3.- Gilson E. El tomismo. Ed. Eunsa. Pamplona 1978;361.
- 4.- Sarmiento A. Al Servicio del Amor y de la Vida. El matrimonio y la Familia. Ed. Rialp. Madrid 2006: 142.
- 5.- Brown WS, Murphy N, Malony HN. Wathever Happened to the Soul?. Scientific and Theological Portraits of Human Nature. Ed. Fortress Press. New York 1998;
- 6.- Brown WS, Jeeves MA. Portraits of human nature: reconciling neuroscience and Christian anthropology. Science and Christian Belief. 1999;11:139-150.
- 7.- Brown WS, Jeeves MA. Portraits of human nature: reconciling neuroscience and Christian anthropology. Science and Christian Belief. 1999;11: 144.
- 8.- Juan Pablo II. Varón y mujer. Teología del cuerpo. Ed. Palabra, Madrid. 1995; 78.
- 9.- Juan Pablo II. Carta a la mujeres. 1995; n°7.
- 10.- Lejeune C. Dr. Lejeune. El amor a la Vida. Ed. Palabra. 1999; 47-50.
- 11.- Juan Pablo II. Carta Encíclica *Evangelium Vitae*. 1995; n° 60.
- 12.- Herranz G. Comentarios al Código de Ética Médica y Deontología Médica. Ed. Eunsa. Pamplona, 1992; 120-121.

### Correspondencia:

Juan Llor Baños  
Medicina Interna. Hospital de León.  
León. España  
[juan.ller.b@gmail.com](mailto:juan.ller.b@gmail.com)

---

Recibido 28 de noviembre de 2010.

Publicado: 9 de diciembre 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

### VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A CAPTOPRIL Y ENALAPRIL. CUBA 2005 - 2009.

Ashley Chao Cardeso<sup>1</sup>, Ivette Díaz Mato<sup>2</sup>, Giset Jiménez López<sup>1</sup>, Ismary Alfonso Orta<sup>1</sup>, Jenny Ávila Pérez<sup>1</sup>, Gilberto Piedra Ruiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas: "Dr. Salvador Allende". Ciudad Habana.

<sup>3</sup>Hospital General Docente: "Enrique Cabrera".  
Cuba.

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;3:67-70

Sr. Editor:

Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) constituyen un grupo de fármacos ampliamente utilizados en la terapéutica de enfermedades cardiovasculares. Son la piedra angular del tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en todas sus fases de severidad. Se consideran de primera elección en pacientes con disfunción ventricular izquierda luego de un infarto del miocardio, y además, poseen demostrada eficacia antihipertensiva así como en la progresión de la nefropatía diabética en hipertensos<sup>1-4</sup>.

Producen vasodilatación arteriovenosa, con la consecuente disminución de la resistencia vascular periférica y aumentan la capacitancia venosa. Dichas acciones favorecen la disminución de la pre y post carga cardíaca. Esto se debe, a que los IECA inhiben la síntesis de Angiotensina II, vasoconstrictor potente que estimula a los receptores AT1 localizados en la musculatura lisa de vasos sanguíneos; incrementa la acción de la noradrenalina a nivel de terminaciones nerviosas simpáticas e inhibe su recaptación e inactivación a nivel neuronal, favorece el remodelamiento vascular, cardíaco, y estimula la liberación de aldosterona y la retención hidrosalina en el organismo<sup>1-4</sup>.

A pesar de las diferencias farmacocinéticas que poseen los IECA, todos comparten efectos farmacológicos, aplicaciones terapéuticas, reacciones adversas (RAM), y contraindicaciones similares. Desde el punto de vista químico, se pueden agrupar de la siguiente manera<sup>1-4</sup>. Sulfidrílicos Carboxílicos Fosfóricos Captopril Enalapril Fosinopril Alecepril Ramipril Ceranapril Zofenopril Espirapril - - Trandolapril - - Lisinopril -

En Cuba, se dispone del captopril, que se presenta en tabletas de 25 y 50 miligramos (mg), y el enalapril, cuyos comprimidos son de 10 y 20 mg<sup>5</sup>.

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares en nuestro país ocupan la primera causa de muerte, y que los IECA, son muy utilizados en el tratamiento de estas patologías, se decidió realizar una revisión en la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia, con el objetivo de caracterizar las RAM notificadas a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv) en el período comprendido desde enero - 2005 hasta diciembre - 2009, identificar los grupos etéreos más afectados y las RAM más notificadas, así como clasificarlas según severidad.

Hemos realizado un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de Farmacovigilancia utilizando el método de notificación espontánea. Consistió en el análisis de las Sospechas de RAM (SRAM) asociadas a los IECA de producción nacional (captopril y enalapril) que fueron notificadas a la UCNFv en el período comprendido desde enero, 2005- diciembre, 2009.

Universo: total de SRAM a medicamentos. Período: enero, 2005- diciembre, 2009.

Muestra: total de SRAM por captopril y enalapril en el período comprendido desde enero, 2005- diciembre, 2009.

Criterios de exclusión: se excluyeron las SRAM a otros grupos de medicamentos.

La información se obtuvo fundamentalmente de la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia que aportó la información concerniente a los reportes de SRAM por captopril y enalapril.

En la actualidad, se emplean diversos criterios de clasificación de RAM:

De acuerdo a la gravedad se agrupan en leves, moderadas, graves y mortales. Este criterio de clasificación se basa en el análisis de la necesidad de hospitalización o no del paciente, si la RAM o efecto indeseable requirió cambio de terapia o antidototerapia. Se evalúa si puso en peligro la vida y si contribuyó como causa directa o indirecta a su muerte<sup>6</sup>.

Según la asociación causal pueden ser definitivas o definidas, probables, posibles, condicionales y no relacionadas. En este caso, se emplean algoritmos de causalidad o imputabilidad. En Cuba se usa el de Karch y Lasagna (Anexo 1). Se evalúa la secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y la aparición de la RAM, la posible explicación del efecto indeseable por causas alternativas (otros fármacos, enfermedad de base, entre otros). Se debe tener en cuenta, la respuesta del paciente al retirarle el medicamento y si hubo reaparición de los síntomas tras la re-exposición al mismo<sup>6</sup>.

Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva para cada variable. Los principales resultados se presentan en tablas para facilitar una mejor comprensión de los mismos.

Tabla 1. Distribución de reportes de sospechas de RAM por IECA según grupos etáreos. Cuba 2005 – 2009.

Grupo etáreo	No de reportes	%
Niños	12	0.4
Adultos	1873	63.4
Gerióntrico	1069	36.2
<b>Total</b>	<b>2954</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Base de Datos. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Según se muestra en la tabla 1, predominaron los reportes en adultos (63.4 %). Las notificaciones realizadas en ancianos ocuparon el segundo lugar.

En la tabla 2, se puede observar que la RA más reportada fue la tos (45.3%), la cefalea y erupciones cutáneas ocuparon el segundo y tercer lugar respectivamente.

Tabla 2. Sospechas de Reacciones Adversas por IECA más reportadas. Cuba, 2005 – 2009.

SRAM	No	%
Tos	1340	45.3
Cefalea	373	12.6
Erupción cutánea	233	7.9
Nauseas	103	3.5
Taquicardia	74	2.5
Disnea	64	2.2
Rubefacción	48	1.6
Edema angioneurótico	32	1.1
Prurito	18	0.6

**Fuente:** Base de Datos. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

**Tabla 3.** Reacciones Adversas por IECA según severidad. Cuba 2005 – 2009.

Severidad	No	%
Leve	1888	63.9
Moderada	1061	35.9
Grave	5	0.2
<b>Total</b>	<b>2954</b>	<b>100.0</b>

**Fuente:** Base de datos. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia.

Existió un predominio de RA leves (tabla 3), seguido de las moderadas (35.9 %).

**Tabla 4.** Reacciones adversas graves por IECA según causalidad. Cuba 2005 – 2009.

IECA	No de casos notificados Reacciones	Causalidad.
Captopril	2 Dolor precordial. 1 Melena. 1 Edema	Condicional. Condicional. Probable.
Enalapril	1 Hipotensión Arterial.	Posible.

**Fuente:** Base de datos. Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia.

Como se puede observar en la tabla 1, predominaron los reportes en adultos (63.4%). Este hecho es justificable, pues, el mayor número de SRAM que se notifican a la UCNFV corresponde a este subgrupo poblacional. No son despreciables las notificaciones realizadas en ancianos, las cuales ocuparon un 36.2%. Los pacientes geriátricos son más sensibles a presentar eventos cardiovasculares por IECA, principalmente la hipotensión ortostática, la cual suele aparecer al inicio del tratamiento<sup>1-3</sup> por lo que debe iniciarse con bajas dosis, para evitar o minimizar la aparición de este efecto indeseable.

La RAM más reportada fue la tos. Esta puede ser explicada por el mecanismo de acción de los IECA, pues, la enzima convertidora, no solo es la responsable de la síntesis de Angiotensina II, paralelamente degrada a la bradiquinina, que es un excelente mediador proinflamatorio. La inhibición farmacológica de esta enzima favorece la acumulación de dicha sustancia en el sistema respiratorio y puede causar tos seca y molesta entre el 5 y el 20 % de los pacientes tratados. Es más frecuente en mujeres y por lo general no depende de la dosis administrada. En ocasiones obliga a suspender la medicación<sup>3-5</sup>.

La cefalea y la rubefacción pueden ser consecuencia de la vasodilatación que ocasionan estos agentes. La inhibición de la síntesis de Angiotensina II (potente vasoconstrictor) y de la degradación de bradiquinina (importante vasodilatador) pudieran explicar el hecho anterior. Además se reportaron 74 taquicardias, las cuales son predecibles y esperables (tipo A). El aumento de la frecuencia cardíaca es resultante de un mecanismo reflejo compensador por la disminución de la Resistencia Vascular Periférica y de la Presión Arterial<sup>3-4</sup>.

No son nada despreciables las reacciones alérgicas notificadas: erupciones cutáneas, prurito, disnea, edema angioneurótico, entre otros. Estas RAM aparecen descritas en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) para estos productos<sup>5</sup>. Son de hipersensibilidad, tipo B, no pueden explicarse por la acción del medicamento ni son predecibles, y la severidad de las mismas no depende de la dosis administrada<sup>6-8</sup>.

El edema angioneurótico (inflamación rápida de nariz, faringe, lengua, labios), es una complicación infrecuente que puede llegar a comprometer la vida del paciente. Suele aparecer en las primeras semanas de iniciado el tratamiento con IECA. Aunque no se puede explicar claramente el mecanismo por el cual se produce, pudiera deberse a acumulación de bradiquinina, inducción de anticuerpos específicos, o a inhibición de la inactivación del complemento 1- esterasa. Cuando se instaura este cuadro, se debe suprimir inmediatamente el fármaco y administrar adrelanina, un antagonista de receptores H1 y/o glucocorticoides<sup>8</sup>.

No se reportaron RAM a IECA en embarazadas, pues en Cuba no se prescriben estos fármacos durante la gestación. Su empleo induce incremento en la incidencia de malformaciones congénitas cardíacas fetales, descenso de la función renal, oligohidramnios, retardo en la osificación craneal, así como insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia en neonatos<sup>9-10</sup>.

En cuanto a la severidad, predominaron las RAM leves y moderadas, resultados que concuerdan con lo reportado en otros estudios de Farmacovigilancia<sup>11-12</sup>. Estas últimas son las que requieren atención médica de urgencias, cambio del tratamiento farmacológico y/o antidototerapia. Las graves ocuparon un 0.2 % (5 reportes): 4 al captopril que incluyeron 2 dolores precordiales, 1 melena, las cuales son RAM no descritas al medicamento<sup>5,9</sup>, y además se reportó 1 edema. Al enalapril se notificó 1 hipotensión arterial, que fue

considerada según imputabilidad como posible, pues, además de aparecer descrita en el FNM, el paciente tenía incluido en su tratamiento otros fármacos antihipertensivos que podrían explicar esta RAM. No se reportó ninguna mortal.

Se concluye que el mayor número de reportes de RA por IECA afectó a la población adulta. Tal y como se esperaba la reacción más reportada fue la tos. El comportamiento en cuanto a severidad coincidió con lo reportado en la literatura, pues predominaron las reacciones leves.

## REFERENCIAS

- 1.- Borroto Regalado R. Insuficiencia cardiaca. En: Morón N, Ed. Farmacología Clínica. Ed. La Habana: ECIMED, 2008: 159 - 182. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/farmacologia\\_clinica/cap8.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/farmacologia_clinica/cap8.pdf)
- 2.- Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (CD-ROM) - 11th ed. (2006).
- 3.- Borroto Regalado R. Fármacos utilizados en el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca. En: Vergel-Tasé-Groning. Farmacología. Proceso de Atención de Enfermería. Ed. La Habana: ECIMED, 2009: 193 - 211. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/farmacologia\\_proceso\\_de\\_atencion\\_de\\_enfermeria/cap12.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/farmacologia_proceso_de_atencion_de_enfermeria/cap12.pdf)
- 4.- Furones Mourelle JA. Hipertensión Arterial. En: Morón N, Ed. Farmacología Clínica. Ed. La Habana: ECIMED, 2008: 133 - 158. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/farmacologia\\_clinica/cap7.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/farmacologia_clinica/cap7.pdf)
- 5.- Colectivo de de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP. Editorial Ciencias Médicas. Cuba. 2006. disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/completo.pdf>
- 6.- Chao A, Díaz I, Jiménez G, López Y, Fernández X. Análisis de las sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides. Cuba 2007. Botín Fármacos, Vol. 12 (2). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org>
- 7.- Pérez Hernández B. Reacciones adversas a los medicamentos y adicción a otras sustancias. En: Morón - Levy N, ed. Farmacología General. Ed. La Habana: ECIMED, 2002:124-137.
- 8.- De Cas Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Flórez J, S ed. Farmacología Humana. Navarra: Ediciones universitarias de Navarra, SA, 2003:155- 166.
- 9.- Comunicación sobre Riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI): Actualización de información por riesgos de su uso durante el embarazo. España. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/angiotensinaII-abril08.htm>
- 10.- Cooper WO et al., Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors, N Engl J Med 2006; 354(23):243- 51
- 11.- Legón T, Jiménez G, Alfonso I, Díaz I, Chao A. Seguridad del paracetamol en Cuba. 2003 - 2008. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:25-32. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2010/n2/legon.html>
- 12.- Zapata Martínez A. Farmacovigilancia. En: Morón-Levy N, Ed. Farmacología General. Ed. La Habana: ECIMED, 2002: 139 - 146.

### Correspondencia:

Ashley Chao Cardeso

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

Ciudad Habana. Cuba.

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

---

Recibido 17 de diciembre de 2010.

Publicado: 23 de diciembre de 2010