

TRABAJOS ORIGINALES

Efecto del extracto alcohólico de *Mimosa pudica* (mimosa) sobre la fertilidad en ratas

Effect of *Mimosa pudica* (mimosa)'s alcoholic extract on rat fertility

Jorge Arroyo^{1,2}, Yuan Almora³, Martín Condorhuamán⁴, Alejandro Barreda⁵, Marlene Flores⁶, Berta Jurado⁷, Braulio Cisneros⁸

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

³ Departamento de Farmacia, Hospital Nacional Hipólito Unanue.

⁴ Médico residente, Hospital Docente Materno Infantil San Bartolomé.

⁵ Departamento Académico de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina.

⁶ Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Hipólito Unanue.

⁷ Laboratorio de Farmacognosia y Medicina Tradicional, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

⁸ Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Resumen

Objetivos: Determinar si la administración por vía oral del extracto etanólico de las hojas de *Mimosa pudica* (mimosa) modifica la fertilidad en ratas normales. **Diseño:** Estudio experimental. **Institución:** Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Facultad de Farmacia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú. **Material biológico:** Ratas albinas, y hojas de *Mimosa pudica*. **Métodos:** Cuarentiocho animales fueron divididos aleatoriamente en grupos de seis animales cada uno. El primero fue control, con solución de suero fisiológico 5 mL/kg, y los siguientes recibieron extracto vía oral 50, 250 y 500 mg/kg, durante 21 días. Cada grupo consideró 6 hembras y 6 machos juntos. Los animales fueron sacrificados para observar la presencia de fetos en el útero. A las hembras se les extrajo muestra de sangre, para conocer el nivel de FSH, estradiol y progesterona, expresándose en µg/dL. El dosaje hormonal se realizó por el método de electroquimioluminiscencia. En el estudio de antiimplantación se usó 2 grupos de 5 ratas hembras grávidas; un grupo recibió agua y el otro recibió el extracto de la planta, en dosis de 600 mg/kg, durante 10 días. **Principales medidas de resultados:** Disminución del número de fetos y niveles hormonales. **Resultados:** Los flavonoides, compuestos fenólicos y taninos estuvieron en mayor cantidad en el extracto etanólico. Las ratas que recibieron 250 mg/kg presentaron mayor número de fetos, seguidas por las de 50 mg/kg; en tanto que con la dosis de 500 mg/kg disminuyó el número de fetos comparativamente con las ratas que no recibieron la planta; hubo incremento de FSH y de progesterona. **Conclusiones:** En condiciones experimentales se muestra que en dosis de hasta 250 mg/kg aumenta la fertilidad, pero a 500 mg se reduce la fertilidad en ratas normales.

Palabras clave: *Mimosa pudica*; fecundidad; ratas; experimentación de medicamentos.

Abstract

Objectives: To determine whether oral administration of *Mimosa pudica* (mimosa) leaves ethanol extract modifies fertility in normal rats. **Design:** Experimental study. **Setting:** Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Facultad de Farmacia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Peru. **Biological material:** Albino rats and *Mimosa pudica* leaves. **Methods:** Forty-eight animals were divided randomly into groups of six animals each. The first was control and received saline solution 5 mL/kg and the others 50, 250 and 500 mg/kg oral extracts for 28 days. Each group considered 6 males and 6 females together. The animals were killed to observe the presence of fetuses in uterus. FSH, estradiol and progesterone levels were determined in µg/dL in female rats' blood samples and hormone dosage was done by electrochemoluminescence method. In the antiimplantation study 2 groups of 5 pregnant female rats were used; one group received water and the other 600 mg/kg plant extract doses for 10 days. **Main outcome measures:** Reduction in the number of fetuses and hormone levels. **Results:** Flavonoids, phenolics and tannins were in larger quantity in the ethanol extract. Rats that received 250 mg/kg showed a greater number of fetuses followed by 50 mg/kg, while 500 mg/kg dose decreased the number of fetuses as compared with rats not given the plant; FSH and progesterone showed increased levels. **Conclusions:** In experimental conditions *Mimosa pudica*'s 250 mg/kg doses increased fertility but 500 mg reduced fertility in normal rats. **Keywords:** *Mimosa pudica*; fertility; rats; drug experiment.

An Fac med. 2010;71 (4):265-70

INTRODUCCIÓN

La eficacia reproductiva de la especie humana es baja, si tenemos en cuenta que la probabilidad máxima de embarazo en período fértil es de 30 a 35%⁽¹⁾. La infertilidad es la incapacidad para concebir después de un año de relaciones sexuales frecuentes sin métodos anticonceptivos.

La incidencia de la infertilidad está en aumento en todo el mundo y sus cifras varían de 10 a 20%⁽²⁾.

Existen plantas altoandinas utilizadas por los pobladores con fines de incrementar su fecundidad o la de sus animales, por ejemplo la *Lepidium meyenii* (chacón) 'maca'⁽³⁾. Se ha encontrado que el extrac-

to etanólico de las flores de *Laccopetalum giganteum* (pacra-pacra) incrementó la fertilidad en ratas normales⁽⁴⁾.

Mimosa pudica (mimosa) o planta sensitiva, planta nativa extendida en la región altoandina, pertenece al género *Mimosa*. Es usada en medicina popular como agente antifertilizante en algunos

lugares de la India, como lo dicen Gangu-li y col⁽⁵⁾. En Trinidad y Tobago se utiliza para acortar el trabajo de parto y remover la placenta⁽⁶⁾.

Las investigaciones han demostrado que *Mimosa pudica* tiene diversas propiedades farmacológicas. Los extractos metanólico y acuoso exhibieron significativa actividad curativa de heridas⁽⁷⁾; el extracto acuoso de las hojas produjo un perfil tipo antidepresivo semejante a clomipramina y desipramina⁽⁸⁾; la decocción de las hojas protegió contra convulsiones inducidas por pentilenotrazol y estricnina⁽⁹⁾.

El siguiente trabajo ha buscado observar el efecto del extracto etanólico de las hojas de *Mimosa pudica* (mimosa) sobre la fertilidad en ratas normales.

MÉTODOS

Las hojas de la planta *Mimosa pudica* (mimosa), fueron recolectadas en el distrito de Sivia, de la provincia de Huanta, Departamento de Ayacucho, Perú. La identificación taxonómica de la planta fue realizada en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, según constancia N° 053-USM-2009.

Para la preparación del extracto alcohólico, las hojas frescas fueron lavadas y sometidas a deshidratación a 40 °C por 48 horas; luego, fueron trituradas en un molino eléctrico de cuchillas, hasta obtener un polvo fino, macerándose con alcohol al 96°. Luego de los 15 días, se filtró y se llevó a estufa a 40° en placas grandes, para la desecación respectiva, y obtener el extracto seco.

El estudio fitoquímico fue realizado según Lock, 1994⁽¹⁰⁾, y Miranda, 2001⁽¹¹⁾, donde cada reacción de identificación de metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico seco se realizó con los reactivos específicos -5 mg de extracto problema con 5 gotas de reactivos-, informando los resultados como presencia o ausencia del metabolito.

En la evaluación de la fertilidad⁽⁴⁾ se usó 48 ratas albinas de cepa Holtzman, con peso al inicio de la investigación de

180 a 200 g, de 2 meses de edad, entre machos y hembras, distribuidos por igual cantidad. Procedentes del Bioterio del Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud, las ratas fueron mantenidas en un ambiente a temperatura de 21°C, con dieta y agua a libertad. Luego de un período de ambientación de 5 días, y un día anterior al inicio del ensayo, fueron distribuidas al azar en 4 grupos experimentales de 12 ratas cada grupo (seis machos y seis hembras); el grupo control recibió solución salina fisiológica 5 mL/kg y los grupos de estudio recibieron el extracto etanólico de las hojas de la planta *Mimosa pudica* (mimosa) en dosis de 50, 250 y 500 mg/kg; los tratamientos fueron administrados por vía oral, durante 21 días.

Al finalizar el tratamiento, se obtuvo sangre por punción cardiaca de las ratas hembras, para el dosaje de FSH, estradiol y progesterona; luego, fueron sacrificadas para evaluar la fertilidad, observando el número de fetos en el útero.

En la evaluación de la actividad antiimplantación, ratas hembras fueron alojadas una en cada jaula, excepto durante el apareamiento. Se examinó muestras vaginales bajo microscopio de luz y cuando se observó células epiteliales nucleadas (indicando el advenimiento de la ovulación) en las muestras vaginales, las ratas hembra fueron apareadas con ratas macho. La presencia de espermatozoides en el frotis vaginal en la mañana del día siguiente se consideró como el día 1 del embarazo. El efecto antiimplantación fue estudiado según el método de Iqbal, 1993⁽¹²⁾. Las ratas hembras grávidas fue-

ron divididas en 2 grupos (n = 5). El grupo I fue control y recibió agua, el grupo II recibió el extracto etanólico de las hojas de la planta *Mimosa pudica* (mimosa) en dosis de 600 mg/kg, administrado por vía oral durante 10 días. Al final del experimento, todas las ratas fueron sacrificadas mediante anestesia por pentobarbital. Se registró el número de fetos a lo largo de los cuernos uterinos.

La evaluación histopatológica, según Devi y col., 1998⁽¹³⁾, los ovarios y úteros fueron extirpados y lavados suavemente con solución salina, para remover la sangre y los detritos adheridos al tejido. Los órganos fueron fijados en solución de formol al 10%, tamponado, por 7 días; posteriormente, se procedió a realizar cortes de 3µ de espesor con ayuda de un micrótopo; se coloreó con hematoxilina y eosina. Después de la deshidratación y limpieza de las láminas, fueron llevadas para observación microscópica.

La eficacia fertilizante fue evaluada por el análisis de varianza, y media de grupos comparadas; para los diferentes análisis se consideró una p<0,05.

RESULTADOS

El estudio fitoquímico demostró que los flavonoides, glicósidos, aminoácidos, esteroides y triterpenoides, compuestos fenólicos y taninos estuvieron en mayor cantidad en la fracción (tabla 1).

La evaluación de la fertilidad indica que el número de fetos se incrementa en 100 y 126,3% respectivamente para las dosis de 50 y 250 mg/kg, en ratas con

Tabla 1. Metabolitos secundarios de *Mimosa pudica* (mimosa).

Componente	Extracto acuoso	Extracto etanólico
Aminoácidos libres y grupos amino	++++	++
Taninos	+++	+++
Flavonoides	++	+++
Alcaloides	++	++
Esteroides y triterpenoides	++	++
Glicósidos	++	+++
Naftoquinonas, antranas y antranas	++	++
Saponinas	+++	-

(-) = ausente; (++) regular cantidad; (+++) moderada cantidad; (++++) abundante cantidad.

Tabla 2. Análisis estadístico descriptivo de los datos obtenidos al evaluar el efecto de los tratamientos en ratas grávidas que permanecieron con el macho durante 21 días.

Variable	Tratamiento	Valor medio	% variación	Error estándar	Intervalo confianza 95%		Valor	
					inferior	superior	mínimo	máximo
Fetos p<0,053	Solvente 4 mL/kg	3,2	0	1,7	-1,2	7,5	0,0	10,0
	Extracto 50 mg/kg	6,3	100,0	1,3	2,9	9,8	0,0	9,0
	Extracto 250 mg/kg	7,2	126,3	0,7	5,4	9,0	4,0	9,0
	Extracto 500 mg/kg	2,3	35,7	1,5	-1,5	6,2	0,0	8,0
FSH p<0,141	Solvente 4 mL/kg	6,5	0,0	0,6	4,9	8,2	3,8	8,1
	Extracto 50 mg/kg	6,8	3,8	0,8	4,7	8,8	4,2	9,9
	Extracto 250 mg/kg	5,4	16,7	1,0	2,9	7,9	2,9	8,3
	Extracto 500 mg/kg	3,9	40,3	1,2	0,9	6,9	1,6	9,3
Estradiol p<0,594	Solvente 4 mL/kg	548,7	0,0	56,3	404,0	693,4	323,0	712,0
	Extracto 50 mg/kg	635,8	15,9	127,3	308,6	963,1	289,0	1090,0
	Extracto 250 mg/kg	445,5	18,8	126,7	119,7	771,3	189,0	999,0
	Extracto 500 mg/kg	578,7	5,5	62,8	417,3	740,1	387,0	745,0
Progesterona p<0,176	Solvente 4 mL/kg	6,9	0,0	1,1	4,1	9,6	2,9	11,0
	Extracto 50 mg/kg	13,0	88,7	2,5	6,6	19,4	4,4	21,7
	Extracto 250 mg/kg	9,4	36,7	2,2	3,6	15,2	1,8	17,3
	Extracto 500 mg/kg	9,4	36,1	1,2	6,3	12,4	5,5	12,7

el extracto de mimosa, en tanto que se reduce a 35,7% cuando la dosis es de 500 mg/kg (tabla 2, figuras 1 al 6).

El estudio de antiimplantación mostró una reducción del número de fetos en 9,8%, comparativamente con el grupo control (tabla2, figura 7).

DISCUSIÓN

Dentro de los componentes fitoquímicos de *Mimosa pudica*, se ha señalado la presencia de mimosina aminoácidos libres, β-sitosterol, ácido linoleico, ácido oleico y algunos taninos (14). La mimosina es considerada un aminoácido no proteico y otros refieren que es un alcaloide (15). Sin embargo, su presencia se vería refrendado en nuestro estudio por la reacción de ninhidrina, pues en el extracto acuoso presenta coloración morada intensa (++++), que indicaría presencia de proteínas, aminoácidos o alcaloides; a diferencia del extracto alcohólico, que presenta ligero color morado (++) que indicaría presencia de lo anterior, pero en menor cantidad (tabla 1), lo cual podría tener alguna implicancia sobre la fertilidad.

Así mismo, estudios fitoquímicos del extracto de *Mimosa pudica*, usando métodos de cromatografía en capa fina y

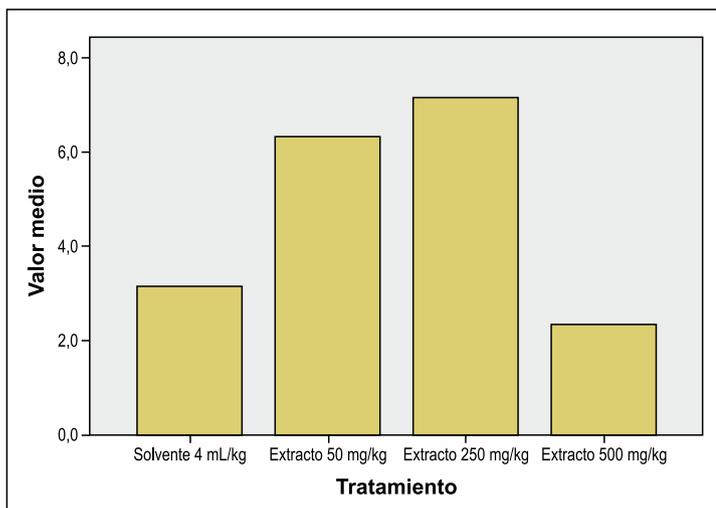


Figura 1. Efecto sobre el número de fetos en ratas normales expuestas al macho y con tratamiento del extracto de mimosa administrado por vía oral durante 21 días.

cuantitativa, han revelado la presencia de esteroides, esteroides, sapogeninas, alcaloides y flavonoides (5). Estudios recientes muestran que algunos flavonoides exhiben actividad estrogénica in vitro y que además podrían tener efectos estrogénicos potenciales in vivo (15). De igual manera, algunos autores sostienen que dicha actividad estrogénica -refiriéndose a las isoflavonas- podría explicarse en vista de la similitud superficial entre estos

compuestos y los estrógenos dihidroxies-tilbenos (17).

Se ha demostrado que el extracto de raíz de *Mimosa pudica* altera los patrones del ciclo estral en *Rattus norvegicus* hembras (18). En la presente investigación, se ha demostrado que el nivel de FSH se incrementó al usar dosis de 50 y 250 mg/kg del extracto etanólico de las hojas de *Mimosa pudica* (tabla 2; figuras 4, 5 y 7),

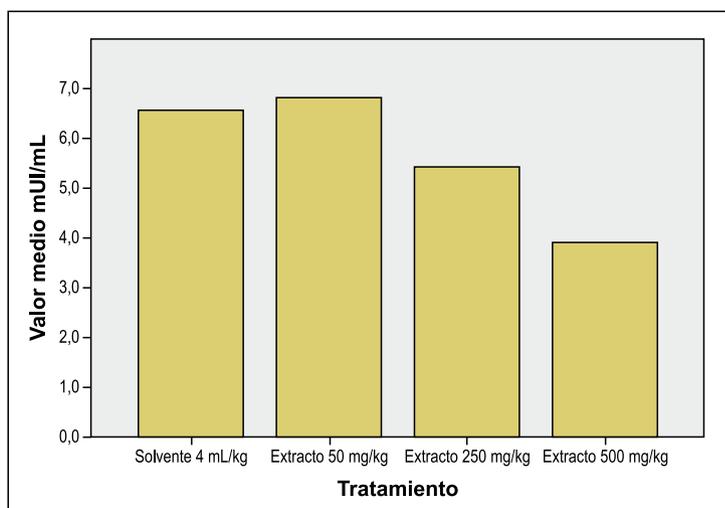


Figura 2. Efecto sobre el nivel de la FSH en ratas normales expuestas al macho y con tratamiento del extracto de mimosa administrado por vía oral durante 21 días.



Figura 3. Efecto sobre el número de fetos en ratas normales expuestas al macho y con tratamiento de suero fisiológico 5 mL/kg administrado por vía oral durante 21 días.



Figura 4. Efecto sobre el número de fetos en ratas normales expuestas al macho y con tratamiento del extracto de mimosa 50 mg/kg administrado por vía oral durante 21 días.

Tabla 3. Fetos en ratas grávidas normales con el extracto de mimosa 500 mg/kg administrado vía oral durante 10 días, a partir del primer día de fecundación.

Tratamiento	Número de fetos	Efecto porcentual	Porcentaje reducción
Solvente 4 mL/kg	8,2	100	0
Extracto 600 mg/kg	7,4	90.2439024	9,8

p<0,065

lo que favorecería la espermatogénesis y prepararía al endometrio para una mejor nidación del huevo fecundado, lo que fuera evidenciado al observar un incremento en el número de fetos. Es posible que, debido a su alto contenido en aminoácidos, los esteroides puedan mejorar la fertilidad⁽¹⁹⁾. En este sentido, cabe mencionar que un rol importante de la hormona foliculo estimulante (FSH) es mantener la función normal del ovario para la producción de ovocitos y hormonas en todas las especies mamíferas. Estudios con manipulación experimental o mutación genética demuestran que, en ausencia de la FSH, el crecimiento folicular es detenido y la hembra es infértil⁽²⁰⁾. Por otro lado, con dosis de 500 mg/kg se produjo una reducción en el nivel de FSH, que estaría relacionada con la disminución de la fertilidad y un menor número de fetos (tabla 2; figuras 6 y 7). Este efecto antifertilidad del extracto metanólico de la raíz de *Mimosa pudica*, debido a la prolongación del ciclo estral y alteración de la secreción de gonadotropinas y estradiol, fue comunicado por Ganguluy y col., en 2007, en ratones albinos⁽⁵⁾. Es probable que la mimosina esté relacionada con el efecto antifertilidad, debido a que tiene la propiedad de detener el ciclo celular en fase G1 y prevenir la replicación de ADN por quelación de zinc⁽²¹⁾.

Aunque se ha encontrado toxicidad para mimosina en la *Mimosa pudica* al inhibir la síntesis de proteínas y de ácidos nucleídos⁽²²⁾, los estudios del Centro Toxicológico S.A.C. CETOX, al administrar por vía oral el extracto etanólico hasta dosis de 500 mg/kg durante 15 días, no encontraron signos de toxicidad y muerte en ratas⁽²²⁾. Serían pertinentes más estudios para confirmar estos hallazgos; por ejemplo, conocer la dosis letal 50, toxicidad a dosis repetidas a mayor tiempo de exposición.

Por otro lado, sería importante evaluar ensayos de teratogénesis, en los cuales se determine si los tratamientos interfieren en el desarrollo embrionario. Así mismo, saber si de alguna manera el sistema hipotálamo-hipofisario del feto en formación se vería alterado y si existiría una relación con el desarrollo somático del mismo.



Figura 5. Efecto sobre el número de fetos en ratas normales expuestas al macho y con tratamiento del extracto de mimosa 250 mg/kg administrado vía oral durante 21 días.



Figura 6. Efecto sobre el número de fetos en ratas normales expuestas al macho y con tratamiento del extracto de mimosa 500 mg/kg administrado vía oral durante 21 días.

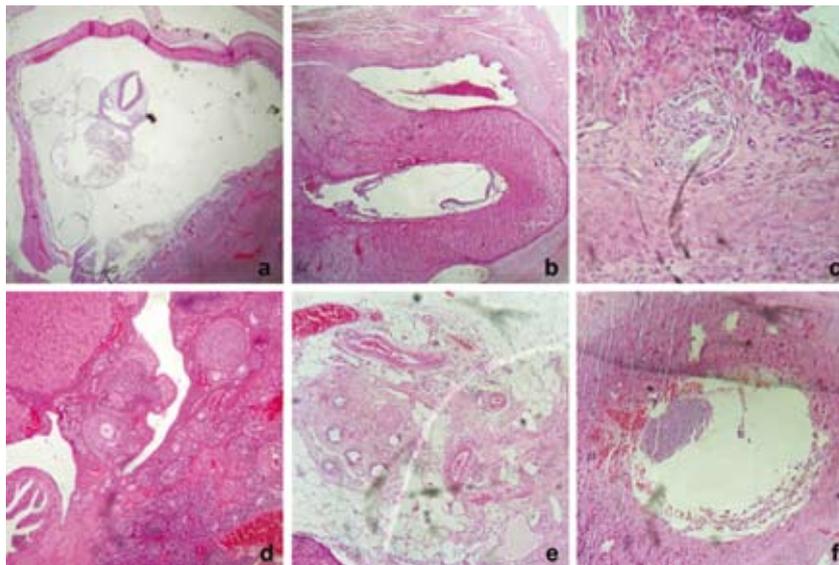


Figura 7. a) Control antiimplantación con solución salina fisiológica: Se aprecia útero con óvulo fecundado e implantado; b) Tratamiento antiimplantación con *Mimosa pudica* 600 mg/kg. Se observa útero vacío; c) Presencia de ovario con escasos folículos de de Graaf (grupo fertilidad control); d) Ovario con moderada cantidad de folículos de de Graaf (grupo *Mimosa pudica* 50 mg/kg); e) Ovario con múltiples folículos de de Graaf (grupo *Mimosa pudica* 250 mg/kg); f) Ovario con escasos folículos de de Graaf (grupo *Mimosa pudica* 500 mg/kg). 40X.

Concluyendo, en condiciones experimentales se muestra que el extracto etanólico de *Mimosa pudica*, en dosis de hasta 250 mg/kg, aumenta la fertilidad, pero se reduce a 500 mg/kg, en ratas normales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosas M. Infertilidad femenina. Un problema multifactorial. *Ámbito farmacéutico. Farmacoterapia*. 2008;27(8):90-7.
- Romero R, Romero G, Abortes I, Medina H. Factores de riesgo asociado con infertilidad femenina. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76(12):717-21.
- Cikutovic M, Cikutovic P. Plantas altoandinas y su efecto sobre la fertilidad: ¿mito o realidad? *Ciencia y Trabajo*. 2005;16:41-8.
- Arroyo J, Barreda A, Ráez E, Jurado B, Moral G, Martínez J, Palomino Ch. Extracto etanólico de las flores de *Lacopetalum giganteum* (pacrapacra) sobre la fertilidad en ratas. *An Fac med*. 2007;68(3):238-43.
- Ganguly M, Devi N, Mahanta R, Borthakur M. Effect of *Mimosa pudica* root extract on vaginal estrous and serum hormones for screening of antifertility activity in albino mice. *Contraception*. 2007;76(6):482-5.
- Lans Ch. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for reproductive problems. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2007;3:13.
- Kokane D, More R, Kale M, Nehete M, Mehendale P, Gadgoli C. Evaluation of wound healing activity of root of *Mimosa pudica*. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(2):311-5.
- Molina M, Contreras C, Tellez-Alcantara P. *Mimosa pudica* may possess antidepressant actions in the rat. *Phytomedicine*. 1999;6(5):319-23.
- Ngo Bum E, Dawack D, Schmutz M, Rakotonirina A, Rakotonirina S, Portet C, et al. Anticonvulsant activity of *Mimosa pudica* decoction. *Fitoterapia*. 2004;75(3-4):309-14.
- Lock de Ugaz, O. Investigación fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. 2º ed. Lima: Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994.
- Miranda M. Farmacognosia y Productos Naturales. Primera Edición. Cuba: Ed. Félix Varela. 2001:141,207,291-2.
- Iqbal M, Ghosh A, Saluja A. Antifertility activity of the floral buds of *Jasminum officinale* Var . *grandiflorum* in rats. *Phytother Res*. 1993;7:5-8.
- Devi RS, Narayan S, Vani G, Shyamala Devi CS. Gastroprotective effect of *Terminalia arjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chem Biol Interact*. 2007;167(1):71-83.
- Genest S, Kerr C, Shah A, Rahman M, Saif-E-Naser G, Nigam P, et al. Comparative bioactivity studies on two *Mimosa* species. *Bol. Latin. y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2008;7(1):38-43.

15. Lalitha K, Kulothungan S. Mimosine mitigates oxidative stress in selenium deficient seedlings of *Vigna radiata*-Part I: Restoration of mitochondrial function. *Biol Trace Elem Res.* 2007;118(1):84-96.
16. Breinholt V, Hossaini A, Svendsen GW, Brouwer C, Nielsen SE. Estrogenic activity of flavonoids in mice. The importance of estrogen receptor distribution, metabolism and bioavailability. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:555-64.
17. Garritano S, Pinto B, Giachib I, Pistellib L, Realia D. Assessment of estrogenic activity of flavonoids from Mediterranean plants using an in vitro short-term test. *Phytomed.* 2005;12:143-7.
18. Valsala S, Karpagaganapathy P. Effect of *Mimosa pudica* root powder on oestrous cycle and ovulation in cycling female albino rat, *Rattus norvegicus*. *Phytother Res.* 2002;16(2):190-2.
19. Piacente S, Carbone V, Plaza A, Zampelli A, Pizzi C. Investigation of the tuber constituents of Maca (*Lepidim meyenii* Walp). *J Agric Food Chem* 2002;50:5621-5.
20. Findlay JK, Drummond AE. Regulation of the FSH receptor in the ovary. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(5):183-8.
21. Perry Ch, Sastry R, Nasrallah I, Stover P. Mimosine attenuates serine hydroxymethyltransferase transcription by chelating zinc. Implications for inhibition of DNA replication. *J Biol Chem.* 2005;280(1):396-400.
22. Bruneton J. *Farmacognosia, Fitoquímica. Plantas Medicinales.* 2° ed. Zaragoza, España: Editorial Acribia SA; 2001:196-201.
23. Centro Toxicológico SAC CETOX. Reporte OA-08-0234. Lima-Perú. 2008 :1-4.

Trabajo recibido el 27 de setiembre de 2010 y aceptado para publicación el 10 de noviembre de 2010.

Correspondencia: Jorge Luis Arroyo Acevedo
Instituto de Investigaciones Clínicas
Hospital Nacional Dos de Mayo
Av. Grau cuadra 13. Parque Historia de la Medicina.
Lima 1, Perú.
Correo: jorgeluis_arroyoacevedo@yahoo.es