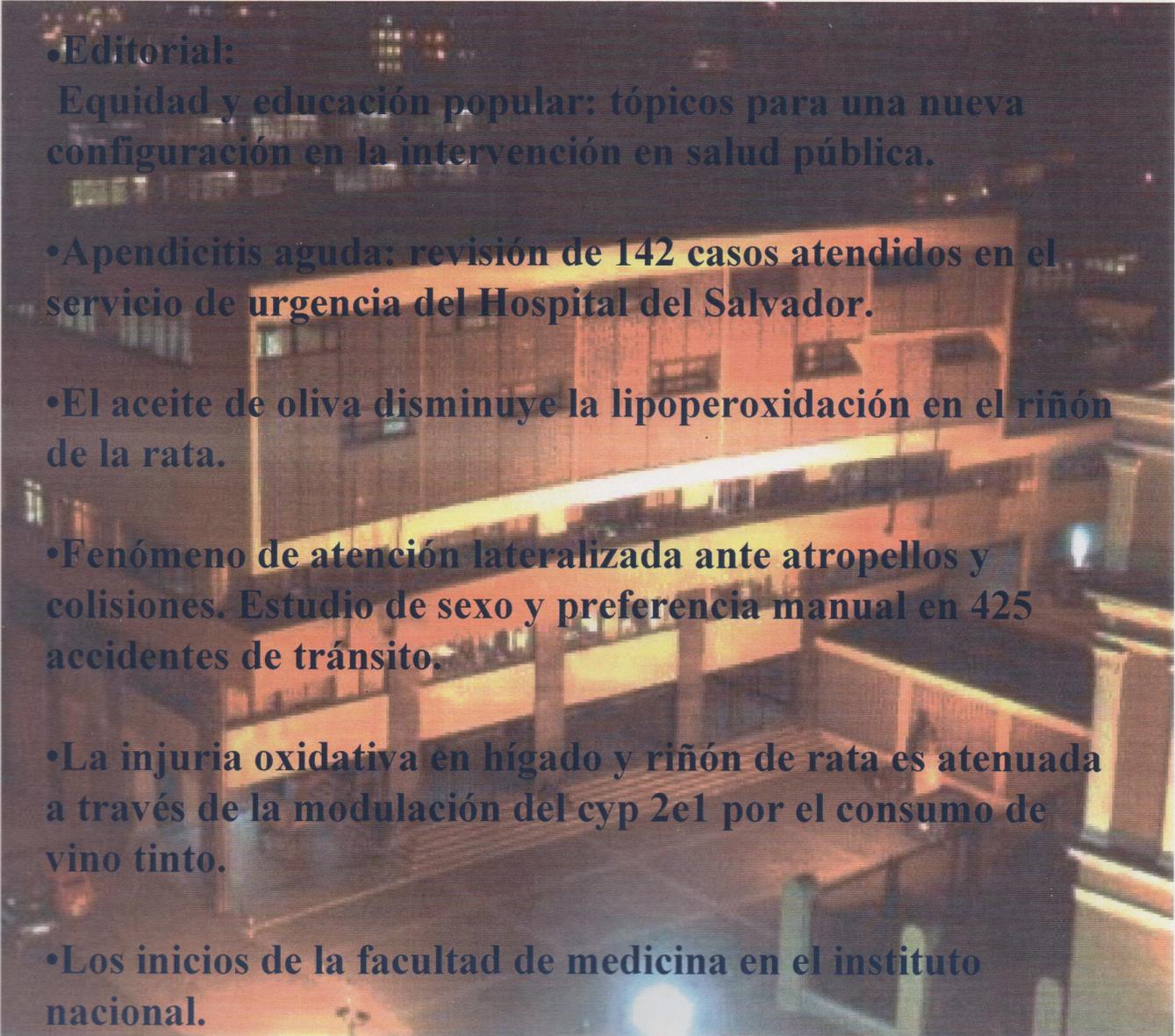


REVISTA DE CHILENA ESTUDIANTES DE MEDICINA



•Editorial:

Equidad y educación popular: tópicos para una nueva configuración en la intervención en salud pública.

•Apendicitis aguda: revisión de 142 casos atendidos en el servicio de urgencia del Hospital del Salvador.

•El aceite de oliva disminuye la lipoperoxidación en el riñón de la rata.

•Fenómeno de atención lateralizada ante atropellos y colisiones. Estudio de sexo y preferencia manual en 425 accidentes de tránsito.

•La injuria oxidativa en hígado y riñón de rata es atenuada a través de la modulación del cyp 2e1 por el consumo de vino tinto.

•Los inicios de la facultad de medicina en el instituto nacional.

Nº 2

Volumen 3 - pp 34 - 76

2003

ISSN 0717-6074

REVISTA DE CHILENA ESTUDIANTES DE MEDICINA

ISSN 0717-6074

VOLUMEN 3

Nº 2

2003

EDITOR

Fernando Valenzuela A.
Catalina Farias A.

EDICIÓN ELECTRONICA

Javier Martínez A.

COMITE EDITORIAL

Andrés Silva
Daniel Aravena
Alejandra Reyes
Devis Castro

Patricia Bau
Fabiola Barba
Carmen Martínez
Julio Jiménez Grez

María Paz Henríquez
Claudia Esquivel
Pamela Lara
Carolina Farías

DOCENTES REVISORES

Dra. Marta Adonis
Dr. Felipe Catan
Dra. Virginia Fernández
Dr. Pedro Maldonado
Dr. Patricio Opazo
Dr. Humberto Reyes

Dr. Claus Behn
Dra. Lucia Cifuentes
Dr. Fernando Hidalgo
Dr. Ernesto Melkonian
Dr. Juan José Prieto
Dr. Irving Santos

Dr. Justo Bogado
Dr. Ricardo Cruz-Coke
Dr. Pedro Maggiolo
Dr. José Navarro
Dr. Sergio Puente
Dr. Eduardo Wainstein

PATROCINADORES

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMEDICAS (ICBM)

Este número de la Revista Chilena de Estudiantes de Medicina (ISSN 0717-6074) fue publicado por la **Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile (ACEM - UCHILE). Independencia 1027, Independencia, Santiago, Chile.**

Prohibida su reproducción total o parcial sin autorización escrita del editor.

Ejemplar de libre distribución.

* **Portada:** Frontis Instituto Nacional, Santiago - Chile.

CONTENIDO

<p>Editorial: Equidad y educación popular: tópicos para una nueva configuración en la intervención en salud pública <i>Lorraine Cisternas García</i></p> <p>Apendicitis aguda: revisión de 142 casos atendidos en el servicio de urgencia del Hospital del Salvador <i>José Flores Martínez, Evelyn Palominos Letelier, María Milet Letelier, Juan Narea Matamala, Dr. Felipe Catan G.</i></p> <p>El aceite de oliva disminuye la lipoperoxidación en el riñón de la rata. <i>Roberto Charles C., Sebastián Larrain C., Cristián Guichard T., Patricio Henríquez H., Dr. Ramón Rodrigo S., Dra. Julia Araya A.</i></p> <p>Fenómeno de atención lateralizada ante atropellos y colisiones. Estudio de sexo y preferencia manual en 425 accidentes de tránsito <i>César Morales Figueroa, Francisco Aboitiz Domínguez</i></p> <p>La injuria oxidativa en hígado y riñón de rata es atenuada a través de la modulación del cyp 2e1 por el consumo de vino tinto. <i>Patricio Huerta Bustamante, Patricio Henríquez Huerta, Rodrigo Castillo Peñaloza, Rodrigo Carrasco Loza, Dra. Myriam Orellana, Dr. Ramon Salinas</i></p> <p>Los inicios de la facultad de medicina en el instituto nacional. <i>Fernando Valenzuela Ahumada, Daniela Saavedra Ruiz, Dr. Ricardo Cruz-Coke M.</i></p>	<p>37</p> <p>36</p> <p>44</p> <p>51</p> <p>59</p> <p>69</p>
---	---

Dr. Jaime Bogado Dr. Ricardo Oyarce Dr. Pedro Hidalgo Dr. José Navarro Dr. Sergio Cruz Dr. Eduardo H. Zúñiga	Dr. César Bello Dr. Felipe Cisternas Dr. Fernando Hidalgo Dr. Enrique Meléndez Dr. Juan José Pérez Dr. Jaime Rojas	Dr. María Abonía Dr. Felipe Catan Dr. Virginia Fernández Dr. Pedro Haldemann Dr. Ramón Oyarce Dr. Humberto Rojas
---	---	---

PATROCINADORES

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS (ICBM)

CONTENTS

Editorial: Justness and popular education: topics for a new..... 37
configuration in the intervention in public health
Lorraine Cisternas García

Acute appendicitis: revision of 142 cases assisted in the urgency..... 36
service of the Hospital Salvador
*José Flores Martínez, Evelyn Palominos Letelier, María Milet Letelier,
Juan Narea Matamala, Dr. Felipe Catan G.*

Olive oil is related with lipid peroxidation decrease in rat kidney..... 44
*Roberto Charles C., Sebastián Larrain C., Cristián Guichard T.,
Patricio Henriquez H., Dr. Ramón Rodrigo S., Dra. Julia Araya A.*

Lateralized attention phenomenon before run over and collision accidents. 51
Sex and hand preference study on 425 traffic accidents
César Morales Figueroa, Francisco Aboitiz Domínguez

The damage oxidative in liver and kidney rat is attenuated..... 59
across the modulation of the cyp 2e1 by the consumption of red wine.
*Patricio Huerta Bustamante, Patricio Henriquez Huerta,
Rodrigo Castillo Peñaloza, Rodrigo Carrasco Loza,
Dra. Myriam Orellana, Dr. Ramon Salinas*

The beginning of medicine school in the national institute..... 69
*Fernando Valenzuela Ahumada, Daniela Saavedra Ruiz,
Dr. Ricardo Cruz-Coke M.*

EDITORIAL

EQUIDAD Y EDUCACIÓN POPULAR: TÓPICOS PARA UNA NUEVA CONFIGURACIÓN EN LA INTERVENCIÓN EN SALUD PÚBLICA

JUSTNESS AND POPULAR EDUCATION: TOPICS FOR A NEW CONFIGURATION IN THE INTERVENTION IN PUBLIC HEALTH

Al presentar un nuevo número de esta revista, me resulta muy agradable compartir con ustedes algunas reflexiones, desde el Trabajo Social, sobre la salud en el Chile de hoy, respecto al rol activo y compartido entre los trabajadores del área de la salud y los usuarios de dicho sistema.

La salud es un bien público al cual cada ciudadano tiene derecho. Podemos aseverar que es un recurso social que permite mejorar las condiciones de vida, tanto individual, como de la sociedad en su conjunto. Pero este derecho trae aparejado consigo cierto nivel de deberes.

Uno de estos deberes -que surge como un imperativo de discusión- es el tema de la equidad en el sistema de salud público chileno, sobre todo en el contexto actual, influido por las discusiones sobre la reforma.

Es difícil postular o pretender una perfecta igualdad en la disponibilidad y uso de recursos de salud. Pero también resulta difícil -para quienes aún obran en virtud de la vocación- pensar en que sólo aquellos que detentan ciertos niveles de ingresos (superiores al promedio) son los únicos que pueden sufragar de los servicios de salud y tengan la posibilidad de la libre elección y, en cambio, aquellos estructuralmente más débiles, tengan que conformarse con lo que el sistema público pueda entregarles.

No se propone tampoco que todos obtengan o accedan a los mismos beneficios. Creo que se hace indispensable en el Chile de hoy una discriminación positiva, que beneficie a los que estructuralmente se encuentran en desmedro en relación a otros, beneficiándolos con mejores planes de salud, en los cuales aquellos que tienen mayor poder adquisitivo financien solidariamente la salud de los otros. Puede que resulte difícil de entender, me explico.

Aquí el tema no es la caridad, sino la solidaridad, es decir, que cada ciudadano cumpla con el compromiso social que le corresponde. En esta sociedad no solamente se tienen derechos sino también deberes que se deben cumplir.

Los profesionales de la salud deben observar a través de un prisma de equidad su hacer profesional, adquiriendo nuevas herramientas que faciliten la concreción de proyectos innovadores.

En este sentido se hace indispensable adquirir, a través del trabajo transdisciplinario, nuevas configuraciones que permitan mejorar la atención en salud. Se trata de apostar por una mayor eficacia en la intervención, por parte de los participantes en el sistema de salud.

Una herramienta que es posible de emplear es el recurso humano de la propia población beneficiaria del sistema público de salud.

En este sentido es importante observar a la población como un actor responsable de su propio bienestar y no reducirlo sólo a sus carencias en cuanto a acceso al servicio. Por tanto, resulta indispensable fortalecer las acciones comunitarias en materia de salud y con esto, aumentar las actividades que movilizan a otros sectores que se encuentra en condiciones de aportar sustancialmente en la mejora del servicio.

Pienso que los usuarios del sistema público de salud son capaces de generar estrategias para su propio bienestar.

Surge de ahí, la posibilidad de emplear la Educación Popular como un recurso promotor de una actitud positiva frente al usuario, haciendo posible que ellos mismos sean quienes integren el proceso de transformación social, fomentando la participación y fortaleciendo las organizaciones comunitarias y locales. "Esto con la convicción de que son ellos, como beneficiarios, los que deben incorporarse al proceso de transformación social, para que éste responda a sus necesidades e intereses. Esta forma de participación se enfatiza como la única manera de generar el cambio a partir de las bases sociales, en tanto éstas se identifiquen con él, aportando sus capacidades y potencialidades."¹

Pero dicho tipo de educación debe integrarse al sistema a través de una capacitación de los profesionales del área de la salud, que les permita realizar una labor educativa, para con ello, constituirse en un ente facilitador para la población usuaria. Dicho de otra manera; los trabajadores del área de la salud deben integrar estrategias de intervención, como la educación popular, que les permita ampliar el horizonte de intervención y dar cuenta de las necesidades de los usuarios con mayor exactitud.

Esto requiere, a su vez, de una actitud reflexiva sobre lo que creemos que es equidad en el área de la salud y el esmero que coloquemos en obtenerla.

Es importante considerar, por tanto, que los trabajadores del área, no deben estar sobre el bien y el mal, sino que deben ser una herramienta, una parte del engranaje, que permita por una parte sustentarlo y, por otra, mejorarlo con una actitud crítica y propositiva, donde los tópicos de calidad, eficiencia y equidad, sean permanentemente cuestionados y reconstruidos, confiando parte del proceso a los propios usuarios y construyendo en conjunto un sistema de salud pública mejor.

Loraine Cisternas García
Pontificia Universidad Católica De Chile
Escuela De Trabajo Social

Santiago, Noviembre 2003

¹ Matus, Teresa: "Propuestas Contemporáneas en Trabajo Social. Hacia una intervención polifónica". Editorial Espacio. Buenos Aires. 1999 pág. 35-36

APENDICITIS AGUDA: REVISIÓN DE 142 CASOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE URGENCIA DEL HOSPITAL DEL SALVADOR

Rev chil estud med (2003); 3 (2): 39 - 43

JOSÉ MIGUEL FLORES MARTINEZ¹, EVELYN MACARENA PALOMINOS LETELIER², MARÍA BEATRIZ MILET LETELIER³, JUAN RODRIGO NAREA MATAMALA⁴, DR. FELIPE CATAN G.⁵

ACUTE APPENDICITIS: REVISION OF 142 CASES ASSISTED IN THE URGENCY SERVICE OF THE HOSPITAL SALVADOR

Antecedents: The abdominal pain is of the reasons of more frequent consultation. The Acute Appendicitis, of eminently clinical diagnosis, multiple methods diagnoses are used for their valuation. Objectives: To analyze clinical evolution, handling and certainty diagnostic of 142 cases of acute appendicitis.

Materials and Methods: In the retrospective-descriptive study of 142 cases of Acute Appendicitis. The trail reviews were obtained aleatorily, being schematized in a protocol. The data were entered in the program computational SPSS 10 for Windows.

Results: The diagnoses preoperatorios and postoperative they had correlation of 76,1%. The most frequent clinical manifestations were pain in the right inferior quadrant, located Blumberg and migration of the pain. Days of hospitalization average 3,9 days. 4,2% presented some complication.

Discussion: The appendicitis diagnosis when applying these mostly clinical parameters is of high certainty diagnostic, however, we find variation with regard to the complications. The clinical methods don't discriminate against among early or late stages of the pathology.

Key words: Surgery, Acute Appendicitis, Alvarado score

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos primordiales de los Servicios de Urgencias es diferenciar aquellos procesos graves que requieren tratamiento hospitalario inmediato de otros leves que pueden ser estudiados o tratados en forma ambulatoria.

El Dolor Abdominal es uno de los motivos de consulta más frecuente en las salas de urgencia hospitalarias. Su etiología permanece desconocida hasta en un 40% de los pacientes. Además, se ha señalado la posibilidad de un diagnóstico erróneo en un 30% de los casos.

Una de las causas patológicas más frecuente de dolor abdominal, ha sido provocada por la Apendicitis aguda, siendo la etiología mas frecuente de abdomen agudo quirúrgico.

La historia del diagnóstico de Apendicitis data desde el año 1581, como reportes de enfermedad cecal fatal, Peritífilitis, aunque su reconocimiento como entidad quirúrgica se realizó en 1886, por Reginal Fitz, profesor de patología de la Universidad de Harvard 1,2.

Desde entonces y hasta el presente el diagnóstico certero de apendicitis, la emergencia quirúrgica más frecuente, ha representado y representa un desafío para el cirujano.

A pesar de ser una entidad de diagnóstico eminentemente clínico se han utilizado y se emplean en la actualidad múltiples métodos diagnósticos para su valoración, desde la Radiografía de colon por enema, la Ultrasonografía, la Tomografía Axial Computarizada, los exámenes radioactivos como Tecnecio 99, elevación de proteínas como la

¹ Estudiante 6º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Estudiante 5º año Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³ Estudiante 6º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁴ Estudiante 6º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁵ Medico Cirujano, Profesor Adjunto de Cirugía, Servicio de Cirugía, Hospital del Salvador.

proteína C reactiva, Laparoscopia y hasta variados métodos clínicos prácticos para su evaluación, por lo que aún hoy el diagnóstico preciso de apendicitis sigue siendo un reto^{3,4,5}.

En nuestro país, el diagnóstico por imágenes está focalizada principalmente en el uso de la ecografía en los servicios de urgencias, herramienta de carácter inocuo, fácil de utilizar, barato y de baja sensibilidad, pero de alta especificidad, aún siendo manejado por médicos clínicos.

El estudio analítico sistemático de estos pacientes es utilizado con frecuencia por los clínicos, ya sea para confirmar las sospechas diagnósticas, descartar patología o realizar una valoración general del paciente¹. En otros casos, las pruebas se realizan únicamente para satisfacer las demandas asistenciales del paciente y sus familiares, o incluso como medio de defensa del propio médico ante el temor a las posibles reclamaciones. Es en este contexto donde los métodos diagnósticos pueden utilizarse de manera inadecuada, dado que la realización sistemática de una batería de análisis no siempre aporta información adicional que ayude a decidir sobre el manejo clínico del paciente.

En el siguiente trabajo de investigación se realizó una revisión retrospectiva de 142 casos de apendicitis aguda que consultaron al servicio de Urgencia del Hospital del Salvador.

OBJETIVOS

General

Analizar la evolución clínica, manejo y certeza diagnóstica de 142 casos de apendicitis aguda ocurridos en el servicio de Urgencia del Hospital del Salvador entre los meses de Octubre de 2001 y Diciembre de 2002.

Específicos

Identificar los diagnósticos preoperatorios y postoperatorios más frecuentemente y su correlación entre ellos.

Determinar, según criterios de Alvarado de 1986, las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas.

Identificar los exámenes de laboratorio más usados como apoyo en el diagnóstico de apendicitis aguda.

Determinar el tipo de terapia antibiótica más utilizada durante el período preoperatorio.

Determinar el tipo de terapia antibiótica más utilizada durante el período postoperatorio.

Determinar el promedio de días de hospitalización.

Determinar la frecuencia de complicaciones más frecuentemente ocurridas.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de casos de Apendicitis Aguda, confirmadas por cirugía y / o biopsia, de pacientes atendidos en el Servicio de Urgencia del Hospital del Salvador, entre los meses de Octubre de 2001 y Diciembre de 2002.

Se obtuvieron 142 fichas clínicas del servicio de estadística, escogidas en forma aleatoria, las cuales fueron esquematizadas para su estudio en un protocolo¹ que revisa los diagnósticos preoperatorios, postoperatorios, su correlación (Apendicitis aguda, Apendicitis perforada, Absceso apendicular, Plastrón apendicular, Peritonitis local, Peritonitis difusa y Otros), las manifestaciones clínicas (Criterios de Alvarado de 1986), exámenes de laboratorio e imágenes solicitadas, tipo de terapia antibiótica preoperatoria y postoperatoria utilizada, días de hospitalización y complicaciones presentes en su evolución.

Los datos fueron ingresados para su análisis y evaluación estadística en el programa computacional SPSS 10 for Windows.

RESULTADOS

Luego del análisis de 142 fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, se obtuvo los siguientes resultados:

El 47,2% son de sexo femenino y 52,1% masculino, con un rango de edad entre 15 años y 85 años, con un promedio de 30,7 años.

Los diagnósticos preoperatorios fueron apendicitis aguda en un 89,4%, Peritonitis difusa en 2,8%, Peritonitis local 2,1% y absceso apendicular 2,1%. Los diagnósticos postoperatorios más frecuentes fueron apendicitis aguda 70,4%, absceso apendicular 8,5%, peritonitis difusa 8,5%, peritonitis local 4,9%, apendicitis perforada 4,2% (tabla 1), con un porcentaje de correlación de 76,1% de acierto de los diagnósticos.

Tabla 1. Diagnósticos preoperatorios y postoperatorios de Apendicitis en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencia del Hospital del Salvador.

Tipo	Preoperatorio		Postoperatorio	
	Total	Porcentaje	Total	Porcentaje
Apendicitis Aguda	127	89,4%	100	70,4%
Apendicitis Perforada	0	0%	6	4,2%
Absceso Apendicular	3	2,1%	12	8,5%
Plastrón Apendicular	2	1,4%	3	2,1%
Peritonitis Local	3	2,1%	7	4,9%
Peritonitis Difusa	4	2,8%	12	8,5%
Otro	3	2,1%	2	1,4%
Total	142	100%	142	100%

Aplicando los Criterios de Alvarado de 1986, las manifestaciones clínicas más frecuentes halladas fueron dolor en el cuadrante inferior derecho en 94,4%, Blumberg localizado 79,6% migración del dolor 73,2%, náuseas y vómitos 71,1%, siendo estas manifestaciones las más importantes encontradas en este estudio, además como parte de los criterios de Alvarado, la leucocitosis y la neutrofilia fueron frecuentes, con un 72,9% y 70% respectivamente (tabla 2). En el total de los criterios de Alvarado, el 67% tenía 5 o más criterios (tabla 3).

Tabla 2. Criterios de Alvarado de 1986 presente en pacientes atendidos por Apendicitis En el Servicio de Urgencia del Hospital del Salvador.

Criterio De Alvarado	Presencia	Total	Porcentaje
Dolor Cuadrante Inferior Derecho	Si	134	94,4%
	No	8	5,6%
Blumberg Localizado	Si	113	79,6%
	No	29	20,4%
Migración del Dolor	Si	104	73,2%
	No	38	26,8%
Leucocitosis	Si	86	72,9%
	No	32	27,1%
Nauseas y Vómitos	Si	101	71,1%
	No	41	28,9%
Neutrofilia	Si	28	70%
	No	12	30%
Aumento de la Temperatura	Si	92	64,8%
	No	50	35,2%
Anorexia	Si	67	47,2%
	No	75	52,8%

Tabla 3. Total de Criterios de Alvarado de 1986 presente en pacientes atendidos por Apendicitis En el Servicio de Urgencia del Hospital del Salvador.

Número Criterios de Alvarado presentes	Total	Porcentaje
1	1	0,7%
2	1	0,7%
3	19	13,4%
4	26	18,3%
5	33	23,2%
6	44	31
7	12	8,5%
8	6	4,2%

Los exámenes de laboratorio más solicitados fueron perfil hematológico 83,8%, orina completa 67,6%, glicemia 67,6% y protrombina 65,5%, en 16,2% de los casos no se solicitó ningún examen (tabla 4).

Las imágenes más solicitadas fueron la ecografía abdominal 47,2% de los casos, en 52,8% no se solicitó ningún examen imagenológico.

En el manejo preoperatorio el tratamiento antibiótico más utilizado fue Metronidazol 59,9% y Cefazolina 58,5% (tabla 5). En el manejo postoperatorio la terapia antibiótica más utilizada fue Metronidazol 63,4%, Cefazolina 53,5% y Ceftriaxona 10,6% (tabla 5).

Los días de hospitalización van en un rango de 2 a 21 días con un promedio de 3,9 días. Solamente 4,2% (6 casos) presentó alguna complicación, de los cuales, 3 casos fueron absceso postoperatorio, 2 casos de infección herida operatoria y 1 caso de evisceración.

Tabla 4. Exámenes de laboratorio solicitados en pacientes atendidos por Apendicitis en el Servicio de Urgencia del Hospital del Salvador.

Tipo de examen	Total	Porcentaje
Perfil Hematológico	119	83,8%
Examen de Orina	96	67,6%
Glicemia	96	67,6%
Nitrogeno Ureico	37	26,1%
Creatininemia	48	22,8%
Electrolitos	43	30,3%
Protrombinemia	93	65,5%
TTPK	54	38%
Uremia	56	39,4%
Gases Arteriales o Venosos	8	5,6%
Otros	12	8,5%
Ninguno	23	16,2%

* TTPK: Tiempo de Tromboplastina Activado por Kaolín.

Tabla 5. Terapia antibiótica usada preoperatoria y postoperatoria en pacientes atendidos por apendicitis en el Servicio de Urgencia del Hospital del Salvador.

Terapia Antibiótica	Preoperatorio		Postoperatorio	
	Total	Porcentaje	Total	Porcentaje
Cefazolina	83	58,5%	76	53,5%
Ceftraxiona	11	7,7%	15	10,6%
Metronidazol	85	59,9%	90	63,4%
Cloranfenicol	7	4,9%	4	2,8%
Penicilina	6	4,2%	4	2,8%
Gentamicina	9	6,3%	8	5,6%
Otro	3	2,1%	4	2,8%

DISCUSIÓN

La inflamación del apéndice vermiforme es la emergencia quirúrgica más frecuente. La certeza diagnóstica en esta entidad continua siendo un reto a pesar de las múltiples herramientas que se han diseñado para su diagnóstico en etapas tempranas, siendo la clínica aún la herramienta más utilizada en el diagnóstico de esta patología.

En esta revisión de 142 casos, aplicamos el método clínico práctico de Alvarado de 1986 en el que se incluyen 8 manifestaciones clínicas y de laboratorio para realizar el diagnóstico. En orden

de importancia en nuestro estudio fueron dolor en el cuadrante inferior derecho, Blumberg localizado, migración del dolor, leucocitosis, náuseas y vómitos y neutrofilia.

En este estudio un 67% tuvo 5 o más criterios positivos, lo que destaca que de acuerdo a la interpretación del puntaje, en un alto porcentaje el diagnóstico de apendicitis es posible, probable o muy probable, porcentaje que tal vez sería mucho mayor si se hubiese realizado un estudio hematológico completo en todos los casos. También destaca que el diagnóstico de apendicitis al aplicar estos parámetros mayormente clínicos es de alta certeza diagnóstica.

El diagnóstico de apendicitis aguda, aunque clínico en su esencia se ayuda de múltiples herramientas de apoyo diagnóstico. En este estudio de investigación el examen de laboratorio más utilizado fue el perfil hematológico, corroborando su importancia como parte de los criterios de Alvarado.

Otros métodos usados fueron el examen de orina, glicemia y protrombina, además del estudio de la función renal, que son métodos documentados que ayudan en el diagnóstico y fundamentalmente en el diagnóstico diferencial, además de establecer parámetros que permiten un estudio básico de la condición general del paciente. El método de diagnóstico por imágenes más utilizado fue la ecografía abdominal, herramienta que cada día está siendo utilizada con mayor frecuencia, especialmente por médicos clínicos. En nuestro país es un método de imagen ampliamente difundido en los servicios de urgencia, donde presta gran ayuda en la determinación de conductas y tratamientos a seguir.

Tanto en el manejo preoperatorio como postoperatorio de la apendicitis aguda, se encontró que existe una adecuada terapia antibiótica. En este última se utiliza esquemas antibióticos establecidos en la mayor parte de los casos, siendo la Cefazolina y el Metronidazol los antibióticos más usados.

Los diagnósticos preoperatorios y postoperatorios tienen una alta correlación; sin embargo, encontramos que estos métodos clínicos no permiten discriminar en forma certera entre las posibles complicaciones de esta patología (p.e peritonitis apendicular, plastrón apendicular, absceso).

RESUMEN

Antecedentes: El dolor abdominal es de los motivos de consulta más frecuente. En la Apendicitis aguda, de diagnóstico eminentemente clínico, se emplean múltiples métodos diagnósticos para su valoración. **Objetivos:** Analizar evolución clínica, manejo y certeza diagnóstica de 142 casos de apendicitis aguda.

Materiales y método: Estudio retrospectivo-descriptivo de casos de Apendicitis Aguda. Se obtuvieron 142 fichas clínicas aleatoriamente, siendo esquematizadas en un protocolo. Los datos fueron ingresados en el programa computacional SPSS 10 for Windows.

Resultados: Los diagnósticos preoperatorios y postoperatorios tuvieron correlación de 76,1%.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor en el cuadrante inferior derecho, Blumberg localizado y migración del dolor. Días de hospitalización promedio 3,9 días. 4,2% presentó alguna complicación.

Discusión: El diagnóstico de apendicitis al aplicar estos parámetros mayormente clínicos es de alta certeza diagnóstica, sin embargo, encontramos que estos métodos clínicos no permiten discriminar en forma certera entre las posibles complicaciones de esta patología.

Palabras claves: Cirugía, Apendicitis Aguda, Criterios de Alvarado.

BIBLIOGRAFÍA

1. OTERO CRUZ H., RODRIGUEZ D., Certeza diagnóstica en apendicitis: Aplicación del protocolo de Alvarado. Rev. Med. Dom. 2001; 62 (1): 18-23
2. GRONROOS J. M., GRONROOS P., Leucocyte count and C reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. British Journal of Surgery 1999; 86: 501-504
3. CHARITOU A. N., NEW N. E., PETTIGREW G. J., Randomized study to examine the value of on table inspection of the appendix mucosa. British Journal of Surgery 2001; 88: 837-838
4. ADDISS DG, SHAFFER N, FOWLER BS, The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. Am J Epidemiol 1990; 132: 910-925
5. CHAN MY, TEO BS, NG BL, The Alvarado score and acute appendicitis. Ann Acad Med Singapore 2001; 30: 510-512
6. DOUGLAS CD, MACPHERSON NE, DAVIDSON PM, GANI JS, Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. British Medical Journal 2000; 321: 919-922
7. SABISTON DC JR. The small intestine: appendicitis. In: Sabiston, ed. Textbook of Surgery 15th ed. Philadelphia. 1997; 31 y ss.
8. SCHWARTZ SI. Appendix. In: Scharz SI, Ed. Principles of Surgery 6th ed. New York. Mc Graw Hill, 1994; 1307-1318.

Correspondencia:

José Flores Martínez

jojudoman@tutopia.com

EL ACEITE DE OLIVA DISMINUYE LA LIPOPEROXIDACIÓN EN EL RIÑÓN DE LA RATA

ROBERTO CHARLES C.¹, SEBASTIÁN LARRAÍN C.², CRISTIÁN GUICHARD T.³,
PATRICIO HENRÍQUEZ H.⁴, DR. RAMÓN RODRIGO S.⁵, DRA. JULIA ARAYA A.⁶

OLIVE OIL IS RELATED WITH LIPID PEROXIDATION DECREASEMENT IN RAT KIDNEY

Background: Olive oil (OO) contains antioxidant compounds (polyphenols) that may protect biologic membranes from oxidative stress in vulnerable organs such as the kidney. The aim of this study was to determine whether OO has antioxidant effects in the rat kidney.

Materials and Methods: Wistar male rats fed a diet containing 10% (w/w) OO, for a period of 6 weeks. The control group was given sunflower oil (SO). Blood samples were used to determine the plasma antioxidant capacity (FRAP, ferric reducing ability of plasma). The activity of antioxidant enzymes (catalase, CAT; superoxide dismutase, SOD; glutathione peroxidase, GSH-Px) and lipid peroxidation (MDA, malondialdehyde) were assessed in the kidneys.

Results: In the kidney, the treatment with OO caused a 33% diminution of lipid peroxidation and a 16% increase GSH-Px activity, whereas the activity of SOD and CAT showed no changes. These effects were accompanied by a 25% increase in FRAP.

Conclusions: OO treatment reduces lipid peroxidation in the kidney and enhances the antioxidant capacity of plasma. It could be suggested that these effects be due to a modulation of GSH-Px activity and the presence of polyphenols in plasma, following long-term exposure to a OO rich diet.

Key words: Lipid peroxidation, Olive oil, Kidney, antioxidant enzymes, glutathione peroxidase.

INTRODUCCIÓN

El aceite de oliva es uno de los constituyentes de la dieta mediterránea, a la cual se ha atribuido un papel en la baja mortalidad y elevados niveles en la expectativa de vida en comparación con el resto de la población europea (1). Los componentes químicos de esta dieta que pueden contribuir a los efectos beneficiosos para la salud humana incluyen a los antioxidantes de gran abundancia en alimentos como frutas, verduras, vino, té y aceite de oliva (2).

Así se ha sugerido que el descenso en la prevalencia de enfermedades crónicas asociadas a un aumento de lipoperoxidación, tales como, ateromatosis, hipertensión arterial, cáncer, entre

otras; puede ser explicado por la disminución de estrés oxidativo que inducen los antioxidantes(3).

Entre los antioxidantes del aceite de oliva se encuentran tocoferoles, hidroxitirosol, tirosol, oleuropeína, fitosteroles, rutina, escualeno, entre otros (4), los cuales se ha demostrado tienen una muy buena absorción a nivel intestinal (5). Además del efecto antioxidante de estos componentes se ha comprobado que el aceite de oliva, al igual que otros aceites con alto contenido de ácido oleico, pueden modular las enzimas antioxidantes aumentando su actividad (6,7). Finalmente el ácido oleico por ser un ácido graso monoinsaturado, al esterificarse para formar fosfolípidos de membranas puede conferir una mayor estabilidad a estos compuestos frente a los desafíos de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que potencialmente pueden llevar a un

¹ ² ³ ⁴ Estudiante 4º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁵ Químico Farmacéutico, Profesor Asociado, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁶ Químico Farmacéutico, Profesor Titular, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

aumento de la lipoperoxidación (8). Los tejidos con mayor abundancia de ácidos grasos polinsaturados, como el riñón, presentan una mayor vulnerabilidad frente al daño lipoperoxidativo y al mismo tiempo ofrecen un modelo con que se puede analizar con mayor sensibilidad la respuesta biológica a la exposición de una sustancia cuya actividad antilipoperoxidativa se quiere probar. Previamente se ha demostrado que el vino tinto, al igual que el aceite de oliva, posee gran abundancia de antioxidantes polifenólicos. Cuando se administra vino tinto en forma crónica a ratas, se observa un efecto protector sobre el riñón contra la injuria provocada por estrés oxidativo (9,10), efecto que también se logra con la administración de resveratrol, uno de los polifenoles presentes en el vino. (11).

Por lo tanto, resulta razonable suponer un efecto similar para el tratamiento crónico con aceite de oliva.

El objetivo del presente trabajo fue determinar los efectos del tratamiento crónico con aceite de oliva sobre el sistema antioxidante en el plasma y riñón de la rata, con el fin de comprobar que este tratamiento disminuye la lipoperoxidación.

MATERIALES Y METODOS

Diseño

El diseño corresponde a un estudio prospectivo experimental, definiéndose dos grupos de análisis: control (aceite de maravilla) y caso (aceite de oliva), los que fueron seguidos por un tiempo determinado, al final del cual se compararon respecto a parámetros bioquímicos. En este caso la exposición fue controlada y se utilizó la aleatorización como método de asignación.

Animales

Ratas Wistar macho (200-250g) suministradas por el Bioterio del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, fueron colocadas en jaulas individuales y aclimatadas a 24° C con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se separaron en 2 grupos de 6 animales cada uno y se alimentaron durante 6 semanas con una dieta nutricionalmente balanceada (Tabla 1) donde la fuente lipídica de un grupo consistió en aceite de oliva de producción chilena y el grupo control recibió aceite de maravilla.

Tabla 1. Composición de la dieta experimental (g/kg dieta)

Caseína	200
DL-metionina	3
Almidón de maíz	297
Sucrosa	225
Aceite de maravilla/oliva*	100
Almidón de papa	25
Vitaminas hidrosolubles†	30
Vitaminas liposolubles‡	20
Minerales mixtos	50
Fibra	50
Energía (mJ/Kg)	16-3

*Aceite de maravilla u oliva según grupo correspondiente

†La composición de vitaminas hidrosolubles (g/Kg dieta): cloruro de colina 0,945; ácido p-aminobenzoico 0,473; inositol 0,094; niacina 0,047; pantonato de calcio 0,024; riboflavina 0,024; clorhidrato de tiamina 0,019; clorhidrato de piridoxina 0,005; ácido fólico 0,005; biotina 0,001; cianocobalamina 0,0005

‡La composición de vitaminas liposolubles fue (por kg. de dieta): acetato de DL- α -tocopherol 66 mg; *todo-trans*-retinil acetato 2,5 mg; (7000 UI), menadiona 60 μ g.; colecalfiferol 7-5 μ g.

|| La composición mineral fue (por Kg de dieta): CaCO₃ 15,75 g; CaH₂PO₄·2H₂O 3,35 g; K₂HPO₄ 16-40 g; NaCl 8,52 g; MgSO₄·7H₂O 5,18 g; citrato de hierro 0,51 g; MnSO₄·H₂O 0,25 g; CuSO₄·5H₂O 25,3 mg; ZnCl₂ 5,0 mg; KI 1-2 mg; selenito de sodio 5,0 mg; NaF 5,0 mg.

Todas las ratas tuvieron libre acceso al agua. A la sexta semana las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (40 mg/kg, intraperitoneal). Después de extraer muestras de sangre, se practicó una perfusión con solución (fría) de KCl 1.15% (40 ml/kg peso corporal/min), se extrajeron los riñones y fueron rápidamente congelados y almacenados en freezer a -80°C hasta practicar las determinaciones bioquímicas en un tiempo no mayor de 10 días posteriores al sacrificio del animal.

Ensayos bioquímicos

La capacidad antioxidante total del plasma (FRAP) fue medida a través de la habilidad de los componentes reductores del plasma de convertir el hierro férrico en hierro ferroso, el cual participa en una reacción colorimétrica y permite su determinación cuantitativa por espectrofotometría.

La actividad de las enzimas antioxidantes fue medida en homogenizados de corteza renal preparados en sacarosa 0.25 M, para la determinación de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y en 1.15% de KCl 0.01 M Tris pH 7.40, para la determinación de catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GSH-Px). La cuantificación de SOD se basó en la medición del aumento de la tasa de autooxidación de 5,6,6a,11b-tetrahidro-3,9,10-trihidrobenzo(e)fluoreno en solución acuosa alcalina la que produce un cromóforo con una absorbancia máxima a 525 nm (13). La unidad (U) de SOD fue definida como la actividad que dobla la autooxidación basal. Los resultados fueron expresados en U/mg de proteínas. La actividad de la CAT se midió en el sobrenadante de 2400 g mediante la cinética de degradación del peróxido de hidrógeno a 240 nm catalizada por el sobrenadante de 2400 g (14) y fue expresada basándose en la constante de la reacción de primer orden (k) /mg de proteína. La actividad de la GSH-Px fue medida en la fracción citosólica (sobrenadante de 100.000 g) por un método espectrofotométrico basado en la reducción de glutatión disulfuro acoplada a la oxidación NADPH por glutatión reductasa (15). La unidad de actividad de la GSH-Px fue definida como la actividad que oxida un μmol de NADPH por minuto. La actividad de la GSH-Px fue expresada en U/mg de proteína.

Lipoperoxidación

La peroxidación de los fosfolípidos de las membranas celulares se determinó espectrofotométricamente a 532 nm por la reacción del ácido tiobarbitúrico a pH 3.5, seguida

de una extracción con una mezcla de n-butanol / piridina (15/1, v/v) (16). Se utilizó tetrametoxipropano como estándar y el nivel de peróxidos de lípidos fue expresado como nmol de malondialdehído (MDA)/mg de proteínas

Glutatión

Las concentraciones tisulares de glutatión reducido (GSH) y glutatión oxidado (GSSG) fueron medidas en un fluorímetro. El resultado está expresado como $\mu\text{mol/g}$ tejido (17). Luego se determinó la relación GSH/GSSH.

Análisis estadísticos

Los resultados fueron expresados como promedios \pm SE (error estándar) para el número de ratas indicado. La fuente de las variaciones para las comparaciones múltiples fue establecida por el análisis de varianza unidireccional (ANOVA), complementado por el test de comparaciones de Bonferroni. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con un $p < 0.05$.

Materiales

Los reactivos fueron adquiridos de la compañía Sigma - Aldrich (St. Louis, MO, USA), Merck (Darmstadt, Alemania) y Riedel - de Haen (Alemania), y fueron de la más alta calidad disponible en el comercio.

Aspectos éticos

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. El manejo de las ratas en todo momento fue realizado de acuerdo a las normas éticas aceptadas internacionalmente.

RESULTADOS

La ganancia de peso corporal y la ingesta diaria de alimento, aceite y agua de las ratas durante el experimento no mostró diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla 2).

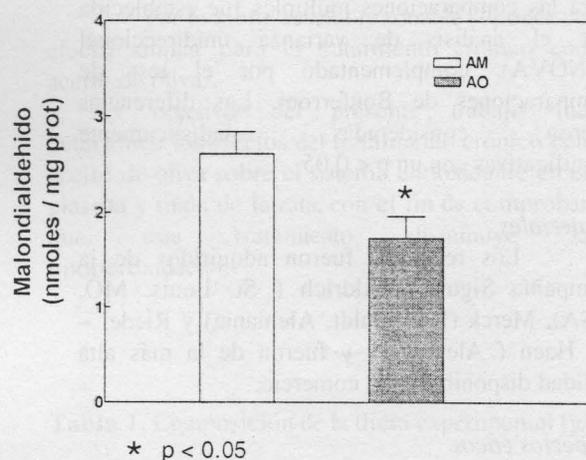
El tratamiento con aceite de oliva resultó en una elevación significativa de los niveles plasmáticos de FRAP (expresado en μM : 232.8 ± 8.1 (n = 6) vs. 291.0 ± 10.3 (n = 6) para los grupos AM y AO, respectivamente $p < 0.05$). La lipoperoxidación, expresada como producción de MDA (nmoles/mg proteína) en el tejido renal del grupo AO fue 33% menor que la del grupo AM ($p < 0.05$) (Fig. 1).

Tabla 2. Consumo energético diario y ganancia de peso

Variables	AM	AO
Ganancia de peso (g/día/100g rata)	3,6 ± 0,3	3,9 ± 0,2
Consumo de dieta (g/día/100g rata)	5,8 ± 0,4	5,7 ± 0,6
Consumo de aceite (kJ/día/100g rata)	8,4 ± 1,3	8,0 ± 2,0
Ingesta de líquido (ml/día/100g rata)	8,5 ± 1,0	7,9 ± 0,8

Los resultados están expresados como promedio ± error estándar de la media
AM, aceite de maravilla; AO, aceite de oliva

Figura 1. Concentración de malondialdehído (umoles/mg proteína), tejido renal, grupo de ratas tratadas con aceite de oliva v/s grupo de ratas tratadas con aceite de maravilla.



En la Fig. 2 se muestran los valores de actividad de las 3 enzimas antioxidantes que fueron determinadas. Las actividades de SOD y CAT no mostraron diferencias significativas entre los grupos AO y AM (Fig. 2); en cambio, la actividad de GSH-Px del grupo AO fue 12% mayor que la del grupo AM ($p < 0.05$) (Fig. 2). La relación GSH/GSSG en el riñón no resultó modificada por el tratamiento con aceite de oliva (Fig. 3).

Figura 2. Actividad de enzimas antioxidantes en tejido renal: Catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa (umoles/mg proteína), grupo de ratas tratadas con aceite de oliva v/s grupo de ratas tratadas con aceite de maravilla.

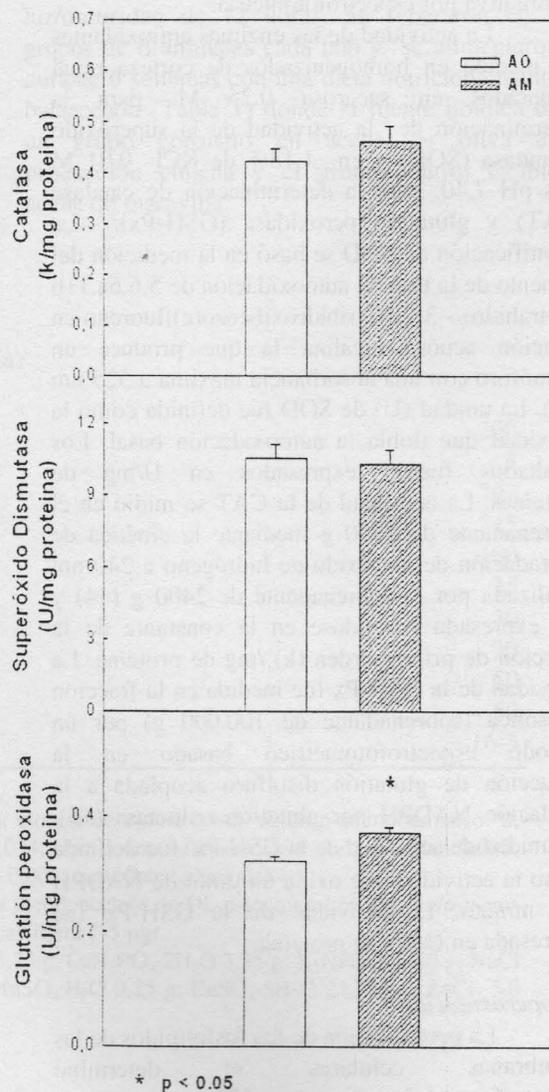
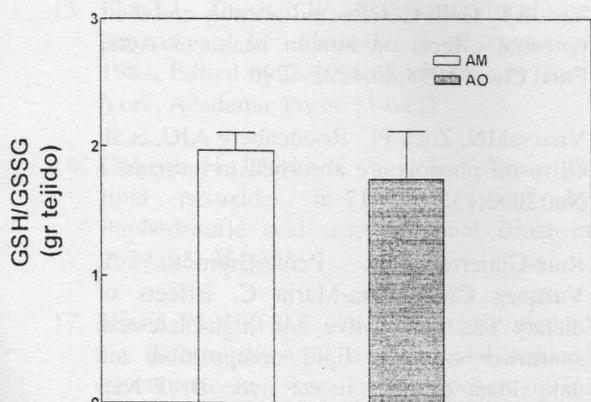


Figura 3. Relación entre glutatión reducido y glutatión oxidado, tejido renal, grupo de ratas tratadas con aceite de oliva v/s grupo de ratas tratadas con aceite de maravilla.



DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación proveen evidencia de que el tratamiento crónico con aceite de oliva disminuye la lipoperoxidación del riñón de la rata en comparación a lo observado con aceite de maravilla. También se observó que el aceite de oliva eleva la capacidad antioxidante total del plasma y la actividad de la enzima glutatión peroxidasa en el tejido renal, en tanto que la actividad de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa no se ve afectada. Un efecto similar se había observado previamente en el eritrocito de la rata (18), en el cual el consumo crónico de aceite de oliva y de pescado disminuye la concentración tisular de malondialdehído, un marcador de estrés oxidativo.

La elevación de la capacidad antioxidante total del plasma (FRAP) encontrada en las ratas tratadas con aceite de oliva, podría explicarse por la presencia en el plasma de los polifenoles que forman parte de los componentes de este aceite. Aunque no se practicaron determinaciones de niveles plasmáticos de polifenoles, se sabe que estos compuestos presentan una buena absorción intestinal y elevada vida media en la sangre (5), un efecto que podría contribuir a favorecer las defensas antioxidantes en forma sistémica. Estos resultados son concordantes con datos obtenidos en vino tinto, donde se demostró que las sustancias antioxidantes presentes son capaces de proteger al riñón contra el estrés oxidativo (9).

La ganancia de peso corporal, similar en ambos grupos, se correlacionó con la ingesta de aceite, lo que demuestra que el aceite de oliva no altera el peso corporal en comparación con el aceite de maravilla, dando lugar a la interpretación de que los cambios observados en este diseño experimental no podrían ser explicados sobre la base de un diferente aporte energético. Probablemente las propiedades de los polifenoles, de mayor abundancia en el aceite de oliva, podrían contribuir a explicar una mayor actividad de glutatión peroxidasa y capacidad antioxidante del plasma en el grupo que recibió dieta con este aceite.

Los antioxidantes se comportan como agentes reductores que permiten amortiguar el efecto de una eventual elevación de la tasa de producción de radicales libres, que de otra manera podrían producir un ataque a biomoléculas que forman parte de las estructuras celulares. Los ácidos grasos poliinsaturados, particularmente abundantes en el riñón, son blancos de los radicales libres, haciendo del riñón un órgano vulnerable al estrés oxidativo. Sin embargo, debido a que el aceite de oliva contiene ácido oleico, un ácido graso monoinsaturado, que podría esterificarse para pasar a constituir fosfolípidos de membranas, se podría esperar que esto confiriera una mayor resistencia a las membranas ante la injuria oxidativa ejercida por los radicales libres.

Queda por explicar el mecanismo por el cual el aceite de oliva eleva la actividad de la glutatión peroxidasa, lo que no se podría determinar con los resultados aquí obtenidos. Se ha comprobado que los aceites con alto contenido de ácido oleico, como el aceite de oliva, pueden modular las enzimas antioxidantes aumentando su actividad en el hígado de la rata (6,7). Por otro lado se sugiere que este efecto resulte de una "upregulation" de la enzima por la unión de los compuestos polifenólicos contenidos en el aceite de oliva a proteínas, activando la transcripción génica dependiente de un elemento de respuesta a los antioxidantes (19). De hecho, se ha demostrado previamente que los compuestos fenólicos activan la transcripción de los genes que codifican otras enzimas similares, tales como glutatión s-transferasa y NADPH: quinona reductasa a través de este elemento de respuesta (20, 21). En el caso del vino tinto la presencia del alcohol parece ser determinante en su efecto sobre las enzimas antioxidantes, observándose que la actividad enzimática no experimenta cambios cuando se realiza tratamiento crónico con vino desalcoholizado, a diferencia de lo que ocurría con el vino tinto nativo (9). Probablemente se deben

recolectar más datos para tener una idea más clara al respecto.

Se concluye que el aceite de oliva disminuye la lipoperoxidación renal en la rata, lo que se asocia a un aumento del FRAP y de la actividad de la enzima antioxidante GSH-Px. Estos efectos podrían atribuirse a las sustancias antioxidantes contenidas en el aceite de oliva.

RESUMEN

Antecedentes: El aceite de oliva (AO) contiene antioxidantes (polifenoles), que pueden proteger del estrés oxidativo a las membranas celulares en órganos como el riñón. El objetivo fue determinar si el AO tiene efectos antioxidantes sobre el riñón de la rata.

Materiales y método: Un grupo de Ratas Wistar machos recibió durante seis semanas, una dieta que contenía 10% de AO y el control, aceite de maravilla (AM). Se midió la capacidad antioxidante del plasma (FRAP) y en los riñones, lipoperoxidación (MDA), glutatión oxidado/glutatión reducido y actividad de las enzimas catalasa, superóxido dismutasa, y glutatión peroxidasa.

Resultados: El grupo AO mostró una lipoperoxidación 33% menor que el grupo AM. La actividad de glutatión peroxidasa y el valor de FRAP del grupo AO fueron 16% y 25% mayores, respectivamente, que los valores controles.

Conclusiones: AO disminuye la lipoperoxidación renal en la rata, asociado a un aumento del FRAP y de la actividad de la glutatión peroxidasa. Esto podría atribuirse a los antioxidantes contenidos en este aceite.

Palabras clave: Lipoperoxidación, Aceite de Oliva, Riñón, Enzimas antioxidantes, Glutatión peroxidasa.

REFERENCIAS

1. Trichopolou A, Vasilopou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000;84:205-209
2. Stark AH, Madar Z, Ph.D. Olive oil as a functional food: Epidemiology and Nutritional Approaches. *Nutrition Reviews* 2002; 60(6):170-176

3. Tuck KL, Hayball PJ. Major Phenolic compounds in olive oil: Metabolism and health effects. *J Nutr Biochem* 2002 Nov;13(11):636-644
4. Visioli F, Galli C. Olive oil phenols and their potential effects on human health. *J Agric Food Chem* 1998;46:4292-4296
5. VissersMN, Zock PL, Roodenberg AJC, et al. Olive oil phenols are absorbed in humans. *J Nutr*2002;132:409-417
6. Ruiz-Gutierrez V, Perez-Espinosa A, Vazquez CM, Santa-Maria C. Effects of dietary fats (fish, olive and high-oleic-acid sunflower oils) on lipid composition and antioxidant enzymes in rat liver. *Br J Nutr* 1999 Sep;82(3):233-241
7. Ruiz-Gutierrez V, Vazquez CM, Santa-Maria C. Liver lipid composition and antioxidant enzyme activities of spontaneously hypertensive rats after ingestion of dietary fat (fish, olive and high-oleic sunflower oils). *Biosci Rep* 2001 Jun;21(3):271-285
8. Visioli,F, Galli C. Olive oil: more than just oleic acid. *Am J Clin Nutr* 2000;835:872
9. Rodrigo R, Rivera G, Orellana M, Araya J, Bosco C. Rat kidney antioxidant response to long-term exposure to flavonol rich red wine. *Life Sciences* Jul 2002 71:2881-2895
10. Stefanovic V, Savic V, Vlahovic P, Cvetkovic T, Najman S. Reversal of experiment myoglobinuric acute renal failure with bioflavonoids from seed of grape. *Renal Failure* 2000;22:255-256
11. Giovannini,L.;Migliori,M.;Longoni,B.M. Resveratrol, a polyphenol found in wine, reducing ischemia reperfusion injury in rat kidneys *J Cardio. Pharma.*
12. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 1996;239:70-76
13. Nebot C, Moutet M, Huet P et al. Spectrophotometric assay of superoxide dismutase based activity based on the activated autoxidation of a tetracyclic catechol. *Anal Biochem* 1993; 214: 442-451

14. Aebi H. Catalase. In: Methods in Enzymatic Analisis 1974. Edited by Bergmeyer HU. New York, Academic Press, 29thed. 673-678
15. Flohé L, Günzler W. Assays of glutathione peroxidase. In: Methods in Enzymology 1984. Edited by Colowic S., Kaplan N. New York, Academic Press, 114-121
16. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95: 351-358
17. Hissin PJ, Hilf RA. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. Anal Biochem 1976; 74: 214-226
18. Xiao Y, Yan S, Wang J, Liang X. Effects of olive oil and fish oil on serum lipids and lipid peroxidation in rats. Wei Sheng Yan Jiu 2001; 30(4): 211-212
19. Wassermann WW, Fahl WE. Comprehensive analysis of protein which interacts with the antioxidant responsive element: correlation of ARE-BP-1 with the chemoprotective induction response. Arch Biochem Biophys 1997; 344: 387-396
20. Li Y, Jaiswal AK. Regulation of human NAD(P)H: quinone oxidoreductase gene. Role of API binding site contained within human antioxidant responsive element. J Biol Chem 1992; 267: 15097-15104
21. Nguyen T, Pickett CB. Regulation of rat glutathione-S-transferase Y a subunit gene expression DNA-protein interaction at the antioxidant responsive element. J Biol Chem 1992; 267: 13535-13539

AGRADECIMIENTOS

La Investigación fue financiada por el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONDECYT).

Agradecemos la asistencia técnica de Diego Soto Humeres.

Correspondencia:

Roberto Charles Carrasco
rochurrasco@hotmail.com

FENÓMENO DE ATENCIÓN LATERALIZADA ANTE ATROPELLOS Y COLISIONES. ESTUDIO DE SEXO Y PREFERENCIA MANUAL EN 425 ACCIDENTES DE TRÁNSITO

CÉSAR GABRIEL MORALES FIGUEROA, FRANCISCO ABOITIZ DOMÍNGUEZ

LATERALIZED ATTENTION PHENOMENON BEFORE RUN OVER AND COLLISION ACCIDENTS. SEX AND HAND PREFERENCE STUDY ON 425 TRAFFIC ACCIDENTS

Backgrounds. The prefrontal cortex is related to behavioural planning, execution and adjustment through assay and error. During driving, there is integration of such cortexes with the association cortex. Studies indicate lateralization of those cortex: interhemispheric and sexual differences, with hand preferente interaction associated to corpus callosum (interhemispheric connectivity).

Hypothesis. There will be no sex or hand preference differences on the run over and collision proportion, because its stimulus (pedestrian and vehicle respectively) do not require big interhemispheric connectivity, due to activation of basic alert systems (reticular formation), poorly lateralized.

Materials and Methods. Questionnaires were used to collect information about traffic accidents on the metropolitan area of Santiago de Chile. Collision: Run over proportion was compared for each group.

Results. There was twice of collisions than run over accidents. Left handed women had greater collision proportion than the rest of the drivers ($p=0.05$).

Conclusions. Results back the hypothesis in the sense that simple stimulus do not generate sex or hand preference differences on drivers.

Keywords: Traffic Accident; Hand Preference; Short-Term Memory; Visual Cortex

INTRODUCCIÓN

Este trabajo pertenece a una línea de investigación titulada "Influencia de la Lateralización Cerebral en la Incidencia de Accidentes de Tránsito", que fue iniciada el año 2000 en el Laboratorio de Neurociencia Cognitiva del programa de Morfología, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. El objetivo de esta línea es estudiar las implicancias epidemiológicas y científicas de la organización funcional cerebral en la génesis de los accidentes de tránsito, desde el punto de vista de la lateralización cerebral.

Antecedentes

A medida que se conduce un vehículo, el conductor se ve sometido a una actividad que paulatinamente se vuelve repetitiva, y va requiriendo menor capacidad de concentración. Sin embargo, existe un umbral de atención, bajo el cual el conductor aumenta enormemente el riesgo de cometer un accidente. El regulador del nivel de atención por excelencia es la formación reticular, que es el sistema activador del sistema nervioso central.

Un conductor mantiene un nivel de concentración relativamente constante y bajo durante la conducción, ya que es capaz de realizar otras tareas en forma simultánea (manejar el equipo de música del automóvil, conversar, hablar por celular, etc.). Sin embargo, hay ciertos momentos en los cuales se requiere un mayor nivel de concentración: aproximarse a un cruce regulado por semáforo o carabintero, enfrentarse a un disco pare, ceder el paso, o acercarse a un cruce de peatones. Por lo anterior, es necesaria una buena integración entre el sistema visual, la corteza de asociación visual, la memoria de trabajo, y la corteza motora secundaria durante todo el tiempo de conducción de un vehículo. Sin embargo, la estructura y funcionalidad de estas estructuras no es homogénea entre las personas.

Siendo la Neurociencia un área que integra clínica, fisiología y patología de las funciones cerebrales, la Neurociencia Cognitiva es un área de ella que integra estos conocimientos desde un punto de vista neuropsicológico (procesos mentales). En esta área se ha investigado las características y diferencias del procesamiento de cada hemisferio cerebral, llegando a concluir que existen diferencias interhemisféricas importantes en las funciones

corticales, siendo mayores en cortezas asociativas y especializadas (frontal, temporal y temporo-parietal). Evidencia de asimetrías estructurales en el cerebro fueron comprobadas primero por Geschwind, Levitzky, y Galaburda (1,2,3), aceptándose desde entonces que el cerebro también posee una lateralización anatómica. A este fenómeno se le conoce como lateralización cerebral, y partir de él se elaboró la teoría del hemisferio dominante, idea antigua que ahora contaba con una aproximación lógica. Sin embargo, no existe un hemisferio cerebral que domine al otro, sino que un hemisferio dominante para una determinada tarea. En sus investigaciones, Joseph B. Hellige encuentra que en el control de los movimientos de la mano es dominante el hemisferio izquierdo en la mayoría de los casos (4). Este dato concuerda con un estudio poblacional estadounidense (5), el cual indica que el 12,6 % de los hombres son zurdos, mientras que el 9,9 % de las mujeres son zurdas. Un aspecto interesante de esta información es la diferencia sexual en la frecuencia de zurdos. Por lo tanto, el 90% de la población ejecuta acciones preferentemente con la mano derecha, determinando que el hemisferio izquierdo se encarga en estos casos del control de la ejecución de secuencias de movimiento. Cabe recordar que este hemisferio es dominante también para las funciones de comprensión y ejecución del habla, mientras que el derecho se encargaría del contenido del lenguaje. Además, el hemisferio derecho se especializa en una variedad de tareas no verbales que demandan procesamiento visoespacial, siendo este capaz de percibir las propiedades que configuran cada estímulo visual, de localizarlo en un espacio coordinado y de reconocer además objetos tridimensionales en orientaciones inusuales (cortezas de asociación temporoparietales). Con respecto al control manual, las asimetrías estructurales diferían significativamente entre grupos de distinta preferencia manual (6). En diestros, existe mayor superficie de área motora en el hemisferio izquierdo, observadas al comparar el sulcus central. Sin embargo, las asimetrías anatómicas disminuían en los varones mientras mayor uso tenían de la mano izquierda. Un 62% de los hombres zurdos reveló un sulcus central más profundo en el hemisferio derecho que en el izquierdo. No se evidenció asimetría ínter hemisférica entre mujeres, concluyéndose que esta asimetría anatómica estaba relacionada con preferencia manual sólo en hombres, pero no en mujeres, sugiriendo también diferencias sexuales

en la organización cortical de los movimientos de la mano.

Witelson y Kigar demostraron mediante estudios del cuerpo calloso que existen asimetrías de tamaño de esa estructura en hombres, asociadas a preferencia manual; pero dichas asimetrías no se encontraban en mujeres (7,8); por tanto los diestros, exclusivamente hombres serían más lateralizados que el resto de las personas quienes utilizan, además, la mano izquierda, lo que estaría avalado por las diferencias en el cuerpo calloso, y por ende, en la cantidad de conexiones córtico-corticales entre los hemisferios.

Con estos antecedentes, podemos plantear la existencia de diferencias entre sujetos de diferente sexo o preferencia manual en la forma de reconocer a un peatón o a un vehículo, debido a su mayor o menor grado de lateralización cerebral, siendo el tamaño del cuerpo calloso la expresión anatómica de esta lateralización. Sin embargo, detectar un obstáculo en la vía es un procesamiento con muchos componentes de alerta (reconocer a una persona, inminencia de daño personal por aproximación de otro móvil), por lo que sus claves de reconocimiento no son complejas, y la lateralización cerebral no debería influir significativamente. Lo contrario ocurriría con reconocimiento de señales de tránsito, las cuales tienen información interpretable (figuras) o legible (ejemplo: velocidad máxima)

Objetivos

El objetivo de este trabajo en particular es estudiar las diferencias al detectar un peatón (atropello) o vehículo (colisión) entre los conductores diestros, zurdos, hombres y mujeres.

Hipótesis

1. A medida que un obstáculo en la vía tenga más claves para detectarlo (sea más complejo), su procesamiento cognitivo será más complejo, y aumentarán las diferencias entre los distintos grupos de conductores al momento de procesarlas.
2. Tanto un peatón como un vehículo atravesando un cruce son obstáculos simples, vale decir, sin muchas claves de reconocimiento a parte de las visoespaciales, por lo que su procesamiento será similar entre género y preferencia manual, y no generarán diferencias en el número de accidentes entre los distintos grupos de conductores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Recopilación de datos

Se analizaron accidentes de tránsito ocurridos en las provincias Santiago y Cordillera de la Región Metropolitana mediante un cuestionario denominado ILCIAT (Influencia de la Lateralización Cerebral en la Incidencia de Accidentes de Tránsito, ver figura 1), el cual consiste en una serie de ítem que recopilan información acerca de las circunstancias de un accidente de tránsito. Se obtuvo información de accidentes de tránsito ocurridos en calles de un solo sentido, recopilando información del sitio del accidente y del conductor responsable del accidente. La información obtenida abarca: señal o disposición de tránsito no respetada (pare, ceda el paso, luz roja, derecho preferente de paso, otras), lado de la señal (izquierda, derecha o ambos), género y preferencia manual del conductor, edad, ingesta de alcohol o fármacos, y circunstancias del accidente (atropello o colisión con otro vehículo).

Figura 1.

CUESTIONARIO I.L.C.I.A.T.

Este cuestionario está en castellano y en inglés. Si desea más información o el cuestionario en otro idioma, envíe un correo electrónico a: ilciat@med.uchile.cl o llame al teléfono 2214 4444. Este cuestionario es parte del programa de investigación de accidentes de tránsito de la Universidad de Chile.

De aquí en adelante responderá el encuestador, no el sujeto de la investigación.

EDAD <input type="text"/>	SEXO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
PREFERENCIA MANUAL (marque con una X en la casilla que mejor describa su preferencia)	DIESTRO(A) <input type="checkbox"/> ZURDO(A) <input type="checkbox"/> AMBIAO <input type="checkbox"/>
¿ESTA COMANDO MEDICAMENTOS?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<small>De aquí en adelante responderá el encuestador, no el sujeto de la investigación.</small>	
¿PRESENTA SEÑAL DE PASO A LA DERECHA?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
SEÑAL O DISPOSICIÓN DE TRÁNSITO NO RESPETADA (Luz Roja, Derecho Preferente de Paso, Ceda el Paso, etc.)	DIESTRO(A) <input type="checkbox"/> ZURDO(A) <input type="checkbox"/> AMBIAO <input type="checkbox"/>
TIPIFICACIÓN DEL ACCIDENTE	COLISIÓN CON OTRO VEHÍCULO <input type="checkbox"/> ATROPELLO DE PEATÓN <input type="checkbox"/>
SEÑAL	AFECTADO
<p><small>¿CÓMO SE PRESENTA LA SEÑAL DE TRÁNSITO? (Luz Roja, Derecho Preferente de Paso, Ceda el Paso, etc.)</small></p>	<p><small>¿CÓMO SE PRESENTA EL VEHÍCULO AFECTADO? (Luz Roja, Derecho Preferente de Paso, Ceda el Paso, etc.)</small></p>
Fecha <input type="text"/>	Fecha del encuestador <input type="text"/>
Hora <input type="text"/>	

Este cuestionario es un instrumento de Medición y de los Instrumentos de Laboratorio de Neurociencias Cognitivas del Programa de Neurociencias y Psicología de la Universidad de Chile.

De la aplicación de este cuestionario se construyó una base de datos con 647 accidentes de tránsito, de los cuales se seleccionaron aquellos en que el conductor no presentaba ingesta de alcohol o fármacos, y que además tuviesen completos los ítems de género y preferencia manual.

Análisis de datos

Se analizan todos los accidentes de tránsito seleccionados. Se descartan aquellos que no tengan completo el ítem "tipificación del accidente". También se descartan los accidentes de los ambidiestros, ya que su preferencia manual debe evaluarse en forma especial para poder categorizarlos.

A partir de los accidentes de tránsito validados, se obtiene una muestra universal. Se analiza la distribución por género y preferencia manual de la muestra, y se compara con la distribución del universo de conductores, con el objetivo de asegurar que la muestra es representativa del universo de conductores. Se aplicó una prueba de chi cuadrado con este fin. La distribución por género del universo de conductores se estimó a partir del número de licencias de conducir en la Región Metropolitana del año 2000 (10), que correspondió a 240333 hombres conductores y 65047 mujeres conductoras (Hombres : Mujeres = 3,69 : 1). La distribución por preferencia manual corresponde a la descrita en la bibliografía (7): Diestros : Zurdos = 9 : 1.

Se analizó la distribución de accidentes entre cada señal de tránsito. Esta distribución se denominó "patrón o distribución general".

Luego, se desglosó la distribución de accidentes entre los grupos de conductores (hombres diestros, hombres zurdos, mujeres diestras y mujeres zurdas). Se comparó esta distribución desglosada con la distribución general, buscando si algún grupo tenía una distribución diferente. Se aplicó una prueba chi-cuadrado al realizar esta comparación.

Finalmente, se analizó cada grupo de conductores por separado, comparando sus distribuciones con la distribución general mediante pruebas chi cuadrado.

Se compararon las distribuciones según número de accidentes y porcentajes de accidentes.

RESULTADOS

Análisis de la distribución general de accidentes.

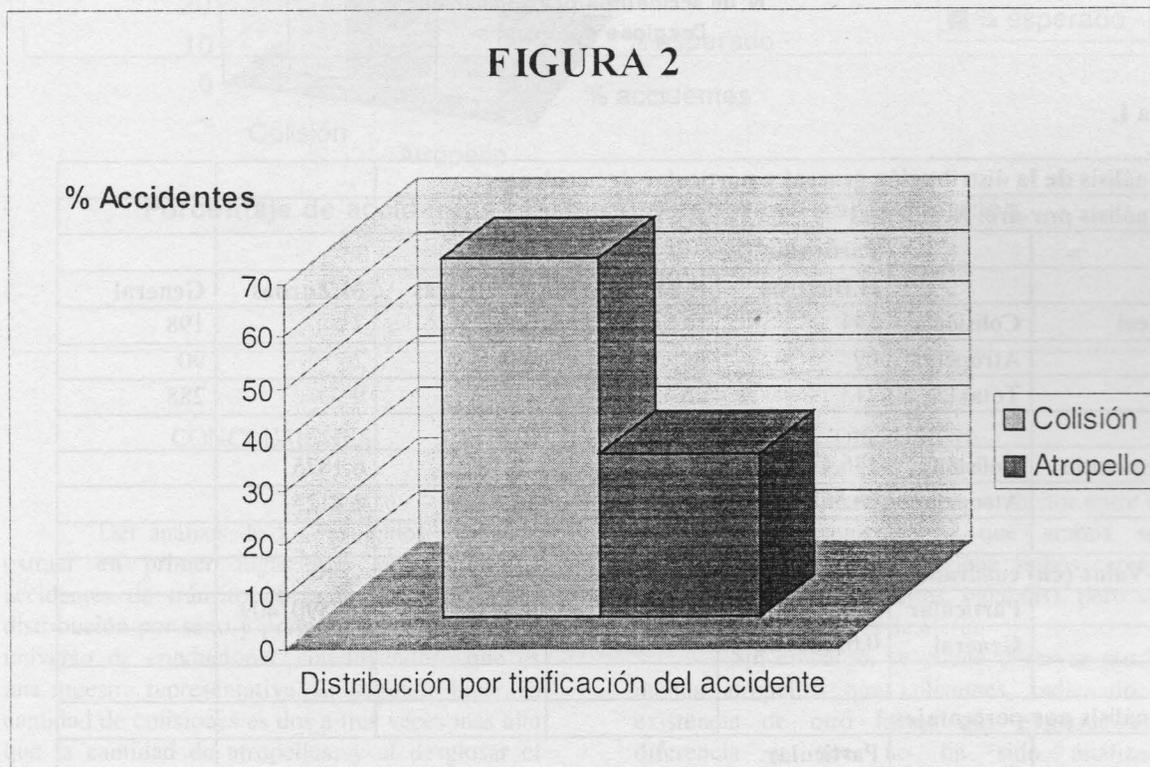
De la base de datos I.L.C.I.A.T. se seleccionaron 425 cuestionarios, que cumplieran con las condiciones descritas en la metodología. De los 425 accidentes de tránsito seleccionados, se validaron 355 para este análisis.

La cantidad de accidentes de tránsito total por conductores fue: 213 en los hombres diestros, 25 en hombres zurdos, 41 en mujeres diestras, y 9 en mujeres zurdas. Hubo 67 accidentes en ambidiestros, pero éstos no se consideraron en el análisis por las razones explicadas en la metodología del trabajo. En total se cuenta con un total de 288 accidentes incluidos en el análisis.

La distribución de accidentes de tránsito por género fue Hombre : Mujer = 4,8 : 1 (82,6 % versus 17,4 %), y por preferencia manual fue Diestro : Zurdo = 7,5 : 1 (88,2 % versus 11,8 %), siendo coincidentes con la distribución del universo de conductores para género ($p = 0,55$) y preferencia manual ($p = 0,34$).

Se realiza un desglose de los accidentes de tránsito por tipificación. Se calcularon porcentajes con el objetivo de describir la distribución de los accidentes por tipificación.

En el gráfico de la figura 2 se muestra la distribución de los 288 accidentes de tránsito según la tipificación. Lo que se aprecia es una distribución de 2,2 colisiones por cada atropello.



La distribución del total de accidentes se usó como patrón al momento de analizar las distribuciones de accidentes en cada grupo poblacional (patrón o distribución general).

Análisis de la distribución particular de accidentes.

La figura 3 muestra en gráfico las distribuciones de accidentes desglosadas. No se encontró diferencias significativas al analizar los número de accidentes ($p = 0,65$), ni los

porcentajes de accidentes ($p = 0,06$) al comparar los grupos de conductores entre ellos.

Al comparar cada grupo de conductores con la totalidad de conductores que sufrió accidentes, solo las mujeres zurdas se alejaron de la generalidad ($p = 0,05$). El resto de los grupos no presenta diferencias con el patrón general.

En la tabla 1 se detalla el análisis de la distribución de accidentes de cada grupo poblacional. A partir del análisis de esta tabla se observa en las mujeres zurdas una proporción

mayor de colisiones por atropello (3.5 colisiones por cada atropello, $p = 0.05$). En las mujeres diestras también se observa lo anterior (3,1

colisiones por cada atropello), pero este resultado no es significativo ($p = 0.14$).

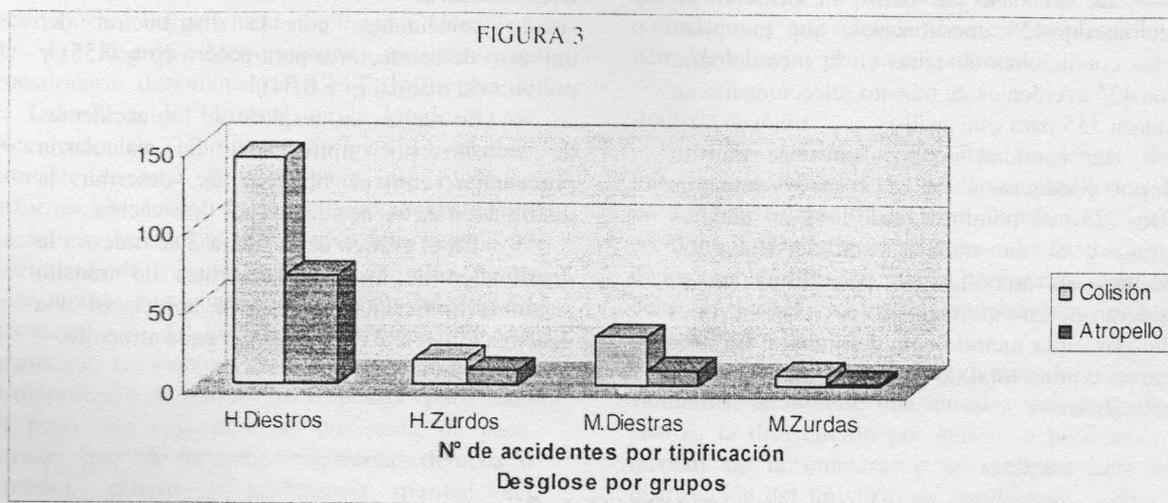
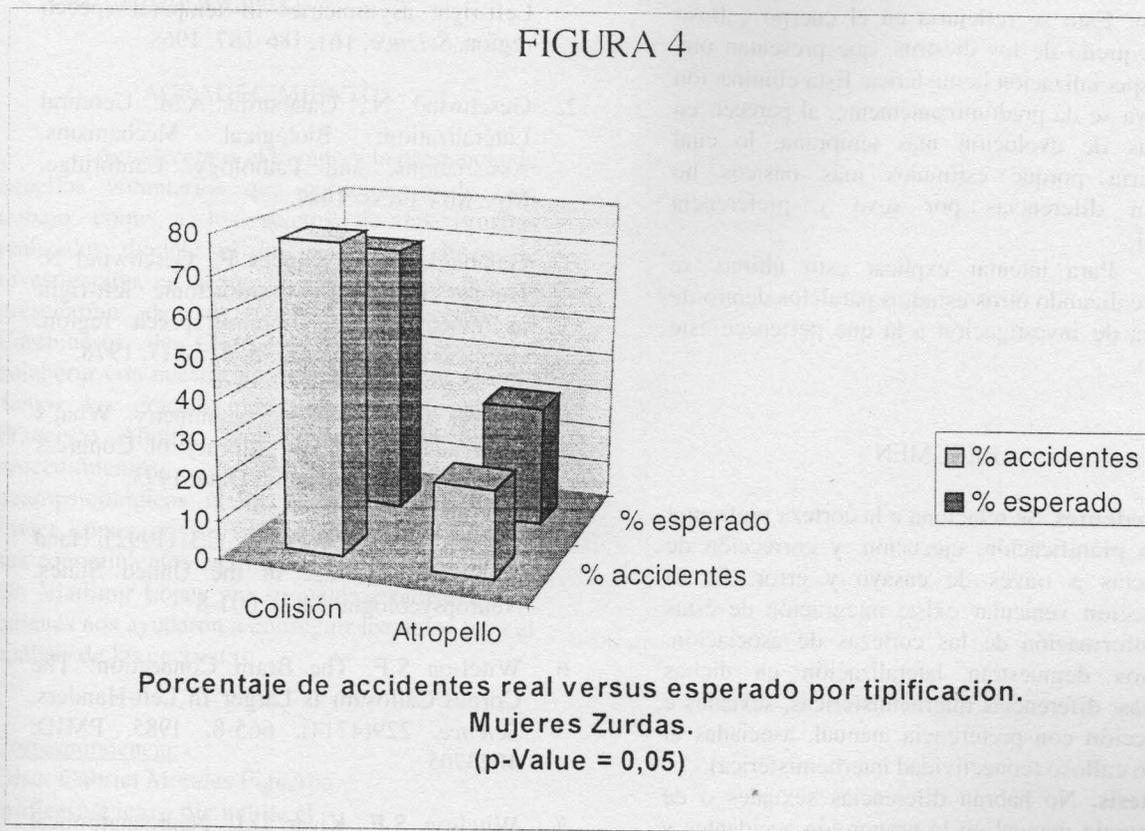


Tabla 1.

Análisis de la distribución general y particular de accidentes						
Análisis por nro. Accidentes						
		Particular				
		H.Diestros	H.Zurdos	M.Diestras	M.Zurdas	General
Real	Colisión	144	16	31	7	198
	Atropello	69	9	10	2	90
	Total	213	25	41	9	288
Esperado	Colisión	146,4375	17,1875	28,1875	6,1875	
	Atropello	66,5625	7,8125	12,8125	2,8125	
p-Value (chi cuadrado)						
	Particular	0,71860469	0,60837676	0,34331737	0,55901409	
	General	0,65220162				
Análisis por porcentajes						
		Particular				
		H.Diestros	H.Zurdos	M.Diestras	M.Zurdas	General
Real	Colisión	67,6056338	64	75,6097561	77,7777778	68,75
	Atropello	32,3943662	36	24,3902439	22,2222222	31,25
	Total	100	100	100	100	100
Esperado	Colisión	68,75	68,75	68,75	68,75	
	Atropello	31,25	31,25	31,25	31,25	
p-Value (chi cuadrado)						
	Particular	0,80499329	0,30546549	0,13888639	0,05145226	
	General	0,06893427				

En conclusión, existen diferencias significativas solamente entre el patrón de

accidentes por tipificación de las mujeres zurdas (gráfico de la figura 4).



CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados, se puede extraer en primer lugar que la muestra de accidentes de tránsito obtenida tiene la misma distribución por sexo y preferencia manual que el universo de conductores, concluyéndose que es una muestra representativa. En segundo lugar, la cantidad de colisiones es dos a tres veces más alta que la cantidad de atropellos, y al desglosar el análisis por grupos de conductores, se concluye que la distribución porcentual de colisiones y atropellos entre los grupos es homogénea, vale decir, se mantiene la proporción de dos a tres colisiones por atropello entre los grupos. Sin embargo, las mujeres zurdas tienen una proporción significativamente mayor de colisiones que el resto de los conductores, vale decir, tienen aún mayor riesgo de colisionar que de atropellar al compararlas con la población general. Los resultados avalarían la hipótesis de que obstáculos con pocas claves de reconocimiento no generan diferencias entre los grupos de conductores.

DISCUSIÓN

La semejanza para un conductor entre un peatón y un vehículo es que ambos son reconocidos como figuras, y que ambos carecen de claves lingüísticas (letras, palabras), pero son significativos en claves de alerta.

Sin embargo, se puede observar mucho menos atropellos que colisiones, indicando la existencia de otro factor que explique esta diferencia y que no ha sido analizado (reconocimiento de cara, importancia emocional de un ser humano por sobre un vehículo, mayor probabilidad estadística de colisión, etc).

La lateralización cerebral, al parecer, es más significativa con estímulos que requieran procesos cognitivos complejos (lectura, orientación espacial y otros), siendo su impacto insignificante al reconocer estímulos básicos que activen sistemas arcaicos de acción-reacción. La lateralización cerebral se produciría por una eliminación selectiva de neuronas en un hemisferio, para dar espacio a otras funciones, propiciando la especialización hemisférica. Esta

eliminación selectiva de neuronas eliminaría también las fibras inter hemisféricas que las conectan con su contraparte en el hemisferio opuesto. Esto se reflejaría en el cuerpo calloso más pequeño de los diestros, que presentan una gran especialización hemisférica. Esta eliminación selectiva se da predominantemente, al parecer, en cortezas de evolución más temprana, lo cual explicaría porqué estímulos más básicos no generan diferencias por sexo y preferencia manual.

Para intentar explicar esto último, se están realizando otros estudios paralelos dentro de la línea de investigación a la que pertenece este trabajo.

RESUMEN

Antecedentes. Se relaciona a la corteza prefrontal con la planificación, ejecución, y corrección de conductas a través de ensayo y error. En la conducción vehicular existe integración de éstas con información de las cortezas de asociación. Estudios demuestran lateralización en dichas cortezas: diferencias interhemisféricas, sexuales e interacción con preferencia manual, asociadas al cuerpo calloso (conectividad interhemisférica).

Hipótesis. No habrán diferencias sexuales o de preferencia manual en la proporción accidentes y atropellos, debido a que sus estímulos (peatón y vehículo respectivamente) no requieren gran conectividad interhemisférica, por activar sistemas básicos de alerta (formación reticular), poco lateralizados.

Métodos. Se utilizaron cuestionarios recopilando información de accidentes de tránsito en la Región Metropolitana. Se comparó la proporción accidente : atropello en cada grupo.

Resultados. Hubo el doble de colisiones que atropellos. Las mujeres zurdas tienen una proporción mayor de colisiones que el resto de los conductores ($p=0.05$).

Conclusiones. Los resultados avalan la hipótesis de que estímulos simples no generan diferencias sexuales o de preferencia manual en los conductores.

Palabras clave: Accidentes de tránsito; Lateralidad; Memoria de corto plazo; Corteza visual

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geschwind N., Levitsky W. Human Brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*, 161, 186-187, 1968.
2. Geschwind N., Galaburda A.M. Cerebral Lateralization: Biological Mechanisms, Associations, and Pathology. Cambridge, MA: MIT Press, 1987.
3. Galaburda A.M., Sanides F., Geschwind N. Human Brain: Cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region. *Archives of Neurology*, 35, 812-817, 1978.
4. Hellige J. Hemispheric asymmetry: What's right and what's left. Library of Congress Cataloging in Publication Data, 1993.
5. Gilbert, A. N., & Wysocki, C.J. (1992). Hand preference and age in the United States. *Neuropsychologia*, 30(7), 601-8
6. Witelson S.F. The Brain Connection: The Corpus Callosum Is Larger In Left-Handers. *Science*, 229(4714), 665-8, 1985. PMID: 4023705
7. Witelson, S.F., Kigar, D.L. Neuroanatomical aspects of hemisphere specialization in humans. En D. Ottoson (HRSG). Duality and Unity of the Brain. MacMillan, New York, 1989
8. Witelson S.F. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. *Brain*, 112, 799-835, 1989.
9. Witelson S.F. Sex and the Single Hemisphere: Specialization of the Right Hemisphere for Spatial Processing. *Science*, 193(4251), 425-27, 1976. PMID: 935879
10. Amunts K, Jancke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. C & O Vogt Brain Research Institute, Heinrich Heine University, Dusseldorf, Germany. *Neuropsychologia* 2000;38(3):304-12. PMID: 10678696, UI: 20142164
11. Kandel E. & cols. Neurociencia y Conducta. Prentice Hall Madrid, 1997.

12. Sitio Web Ministerio de Transporte y Telecomunicaciones de Chile. Dirección URL: <http://www.mtt.cl>

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el tiempo y la prestancia de aquellos voluntarios que participaron de este trabajo como a los sujetos de las pruebas realizadas durante el inicio de esta línea de investigación, en su mayor parte alumnos que no prescindían de su tiempo. Agradecemos a Carabineros de Chile por su disposición a colaborar con nuestra investigación, y por último, damos las gracias muy especialmente al Dr. Francisco Aboitiz, por su orientación en los procedimientos de investigación neuropsicológicos; al Ingeniero Civil Electrónico Javier López, por su valioso aporte profesional y sus conocimientos en el área de Neurociencias; al Dr. Vladimir López por su ayuda estadística y a quienes nos ayudaron a conseguir los datos para el análisis de las encuestas.

Correspondencia:

César Gabriel Morales Figueroa
moficesa@icaro.dic.uchile.cl

LA INJURIA OXIDATIVA EN HIGADO Y RIÑÓN DE RATA ES ATENUADA A TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DEL CYP 2E1 POR EL CONSUMO DE VINO TINTO.

PATRICIO HUERTA BUSTAMANTE¹, PATRICIO HENRIQUEZ HUERTA²,
RODRIGO CASTILLO PEÑALOZA³, RODRIGO CARRASCO LOZA⁴, DRA. MYRIAM ORELLANA⁵,
DR. RAMON SALINAS⁶.

THE DAMAGE OXIDATIVE IN LIVER AND KIDNEY RAT IS ATTENUATED ACROSS THE MODULATION OF THE CYP 2E1 BY THE CONSUMPTION OF RED WINE.

Backgrounds. The wine protects against illness chronic, thanks to yours antioxidant properties. Nevertheless the metabolism of the ethanol realized partly by the CYP 2E1 hepatic, generates species reactivate of oxygen (EROS).

The aim was analyzed if the consumption of wine, attenuates the induction of the isoenzima CYP 2E1 for ethanol in liver and kidney.

Materials and Methods. Rates were treated by water, ethanol, red wine or red wine unalcoholic for 10 weeks. The content of total CYP, CYP 2E1 was evaluated in the microsomal fraction hepatic and renal; and your activity by means of the oxidation of ethanol and p-nitrofenol.

Results. The ethanol increased the total CYP and CYP 2E1, as well as the hidroxilation of p-nitrophenol and the oxidation of ethanol in both organs, effects attenuated by the administration of wine.

Conclusions. The non alcoholic components of the wine attenuate the induction of CYP2E1 activity and the oxidative damage induced by EROS that provokes the ethanol on liver and kidney of rat.

Key words: Citochromo P450. Ethanol, Oxidative stress, Liver and Kidney

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo representa un punto de convergencia del mecanismo de daño de varios órganos (cerebro, corazón, pulmón y riñón) provocado por patologías de muy diversa etiología.(1,2,3,4,5,6,7). Si, la injuria que pueden sufrir estos órganos sometidos, por ejemplo, a isquemia, agentes tóxicos o infecciosos, etc. se asocia a un predominio pro - oxidante. Por lo tanto resulta válido plantear que una forma de protección contra la injuria podría operar a través de un mecanismo que reduzca el grado de estrés oxidativo que los puede afectar en estados patológicos.

A partir del año 1990 estudios epidemiológicos relacionaron la menor mortalidad cardiovascular en Francia con el consumo regular de vino. Desde entonces han surgido numerosas investigaciones para probar esta hipótesis. De estos resultados ha surgido información que

confirma las propiedades antioxidantes de algunos compuestos del vino en la prevención del daño cardiovascular, cerebral, sin embargo existen pocos estudios de sus efectos a nivel renal. En general se puede plantear que estos efectos obedecen tanto al etanol como a los componentes no alcohólicos del vino. Entre estos se encuentran diversas sustancias antioxidantes, tales como flavonoles y otros compuestos compuestos polifenólicos. Los polifenoles, que son particularmente abundantes en el vino chileno, son compuestos que se comportan como depuradores de radicales libres, quelantes de metales y moduladores enzimáticos. Por otra parte, el consumo crónico de etanol también ha demostrado provocar efectos antioxidantes al aumentar la actividad de las enzimas antioxidantes (8,9). Por lo tanto, el consumo moderado de vino tinto puede tener un efecto protector contra los agentes oxidantes, a pesar de la presencia de etanol (10,11,12,13).

^{1 2 3 4} Estudiante 4º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ^{5 6} Profesor Asociado Instituto de Ciencias Biomédicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Existen estudios experimentales que demuestran que aumenta las defensas antioxidantes a través del aumento de la relación HDL/ apoproteína A-1(14), disminución de la lipoperoxidación plasmática e inhibición de la oxidación de LDL in vivo (15). Ninguno de estos estudios mostró alguno de estos efectos protectores con el consumo moderado de alcohol.

Con respecto al etanol, múltiples estudios epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre el riesgo de enfermedad coronaria y el consumo moderado alcohol (16). Este efecto se ha sido atribuido principalmente al incremento en el plasma de los niveles de HDL.(15) y a una inhibición de la agregación plaquetaria que resulta en una menor tendencia a la trombosis (17). Además la ingesta de alcohol afecta la actividad de las plaquetas a través de la producción de prostaciclina, que actúan como potente vasodilatador y anti-agregante plaquetario (18). Sin embargo el etanol también sería responsable de la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) (19) aumentando la lipoperoxidación y disminuyendo los niveles de glutatión intrahepáticos.(20).

Además, el consumo crónico de etanol aumenta la actividad de la CYP P450 particularmente de la isoenzima CYP 2E1 (21, 22). El citocromo P450 (CYP) es una familia de isoenzimas que metabolizan xenobióticos y compuestos endógenos, como los ácidos grasos, colesterol, etc. El CYP se encuentra principalmente en hígado pero también en diversos tejidos extrahepáticos como el riñón. El contenido de CYP y el metabolismo de xenobióticos en el riñón de la rata son menores que en hígado, siendo la oxidación de ácidos grasos similar en ambos órganos (23, 24). En ambos tejidos, el etanol se oxida a acetaldehído mediante reacciones catalizadas principalmente por la enzima alcohol deshidrogenasa y por el sistema de oxidación microsomal del etanol (MEOS), dependiente del CYP (22). Se sabe que la contribución de CYP2E1 es la más importante de esta reacción (25). El CYP utiliza oxígeno como uno de sus substratos, y se describe como un generador eficaz del anión superóxido, una de las especies reactivas del oxígeno (ROS) implicada en la generación del estrés oxidativo (26). Los ROS pueden causar lipoperoxidación de las membranas de la célula y de los organelos, y por lo tanto, la alteración de su integridad estructural y sus propiedades funcionales (27,28,29).

Así se desconoce si el consumo crónico de vino tinto tendría un efecto injurioso a nivel hepático y renal, mediado por la inducción de la

CYP2E1, debido a la generación de EROS, o bien si este efecto sería atenuado por sus componentes no alcohólicos.

El propósito de nuestro estudio sería investigar el efecto del vino tinto en la expresión y actividad de la CYP2E1 en hígado y riñón de rata, una de las enzimas que contribuye en una proporción importante a la generación de EROS.

Por lo anteriormente expuesto, postulamos que el consumo crónico de vino tinto a través de sus componentes no alcohólicos atenúa el efecto del etanol de inducir una sobre-expresión de la actividad de la CYP450, disminuyendo a su vez la producción de EROS a nivel hepático y renal en la rata, debido a sus propiedades antioxidantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Ratas macho (cepa Wistar) que pesaban 200 ± 15 g recibieron una dieta balanceada y, durante 10 semanas se les administró como única bebida: agua (control), vino tinto (etanol de 12,5% v/v y 55,2 mg/l de flavonoles totales), etanol (12,5% v/v) o vino tinto libre de alcohol. A todos los animales se les dio acceso libre a la bebida y alimento. El vino tinto libre de alcohol se obtuvo del mismo líquido usado como bebida en el grupo vino tinto, al cual se les extrajo el alcohol por un procedimiento de evaporación al vacío y a temperatura de 25°C por 4 h. Para evitar la tensión mecánica, el vacío fue aplicado en forma progresiva y gradual e hasta -3 MPa (11).

Capacidad antioxidante total del plasma y niveles de etanol sanguíneos

Las muestras de la sangre de cada grupo fueron obtenidas a través de la arteria carótida después de anestesia usando 20% de uretano en una dosis de 1 mg/ g de peso corporal. Las muestras fueron recibidas en tubos plásticos con EDTA y centrifugadas inmediatamente. La capacidad antioxidante total del plasma fue determinada midiendo la capacidad reductora férrica del plasma (FRAP) descrito por Benzie y Strain (30) y expresada en μ M. Los niveles sanguíneos de etanol fueron determinados por un micrométodo enzimático descrito por Brink et al. (31).

Parámetros microsomales del hígado

Los microsomas fueron preparados por la ultracentrifugación como se describe en Orellana ,

(32) y la proteína microsomal fue medida por el método de Lowry (33) usando albúmina sérica de bovino (BSA) como estándar. El contenido total del citocromo P450 fue medido de acuerdo al método de Omura y Sato (34).

La hidroxilación del p-nitrofenol a 4-nitrocatecol fue medida espectrofotométricamente a 546 nm de acuerdo al método descrito de Reinke y Moyer (35). La oxidación microsomal del etanol fue determinada según el método descrito por Handler (36).

Western blots

El western immunoblotting fue realizado usando el gel de poliacrilamida SDS al 7.5% según lo descrito por Towbin. (37). Después de transferirlos a papel de nitrocelulosa, los blots fueron desarrollados usando anticuerpos policlonales contra citocromo P450 2E1 hepático de rata y las bandas fueron teñidas con solución de nitroblue tetrazolium /5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato (NBT/BCIP).

Materiales

El vino tinto Cabernet Sauvignon 1998 utilizado en este estudio fue una donación de Viña Lomas de Cauquenes, Chile. Los anticuerpos policlonales anti 2E1 manufacturados por Daichi Pure Chemicals Co (Tokio, Japón) fueron comprados de Gentest, E.E.U.U. El NADPH, isocitrato deshidrogenasa, isocitrato del sodio, NAD, FAD, ditiotreitól, p-nitrofenol, BSA fueron obtenidos de Sigma Chemical Co (St. Louis, Missouri, E.E.U.U. Todos los otros químicos fueron obtenidos desde Merck u otras fuentes comerciales y eran de la más alta pureza.

Tabla 1. Valores de nitrógeno ureico y creatinina en los grupos experimentales. Los valores son el promedio de 52 ratas \pm Error estándar. No existiendo diferencias estadísticamente significativas en los valores de función renal analizados.

Parámetro	Control	Etanol	Vino Tinto	Vino Desalcoholizado
CREATININA PLASMÁTICA (mg/dl)	0.41 \pm 0.03	0.47 \pm 0.01	0.43 \pm 0.02	0.39 \pm 0.07
NITRÓGENO UREICO (mg/dl)	19.8 \pm 0.92	17.7 \pm 0.85	18.5 \pm 0.70	17.1 \pm 0.65

Los niveles de etanol en la sangre de las ratas que recibieron el etanol o vino tinto fueron (mg/dl) 46.3 \pm 5.1 (n = 14) y 52.3 \pm 8.1 mg/dl (n

Análisis estadísticos

Los resultados se expresan como promedio \pm D.S., y la significación estadística de diferencias entre los valores promedios fue determinada por el análisis de la varianza (ANOVA) acoplado con la prueba de Newman-Keuls. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas en $P < 0.05$. Los resultados obtenidos por western blot fueron analizados bajo densitometría, utilizando el programa Scion Image y graficados utilizando el programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

El consumo diario de energía y líquido durante el periodo experimental fue similar para los diferentes grupos. En el grupo control el consumo diario de energía (kcal/día/100 g de peso corporal) fue de 21 \pm 1.8 (n = 15) y el consumo de líquido (ml/día/100 g de peso corporal) de 9.49 \pm 0.36 (n = 14). A pesar que la ganancia de peso en el grupo tratado con etanol fue menor que la de los otros grupos, estos valores no alcanzan una diferencia significativa [2.03 \pm 0.20 y 1.87 \pm 0.14 g/día/100 g (n = 14) fueron los valores para el control y el etanol, respectivamente.

La tabla 1 muestra la función renal a través de los parámetros de creatinina plasmática y nitrógeno ureico. En los cuatro grupos analizados no existieron diferencias estadísticamente significativas.

=14), respectivamente. Tal como muestra la Tabla 2, el tratamiento con vino elevó significativamente (54%) la capacidad antioxidante del plasma.

Tabla 2. Capacidad del plasma de reducir hierro (FRAP) y proteínas microsomales totales en hígado y riñón de rata y contenido total CYP450 en rata. Valores medidos correspondían a promedios \pm S.D. Numeros de experimentos en paréntesis. Diferencia significativa en $P < 0.05$: a del control, b del etanol, c del vino tinto o d de vino tinto desalcoholizado

Grupo	FRAP (μ M)	Proteína microsomal (mg/g tejido)		Citocromo P-450 total (nmol /mg proteína)	
	riñón	riñón	hígado	riñón	hígado
Control	240 \pm 15 (18)	9.70 \pm 0.65 (10)	10.20 \pm 1.10 (15)	0.10 \pm 0.03 (8)	0.47 \pm 0.12 (12)
Etanol	249 \pm 20 (13)	9.80 \pm 0.47 (10)	9.90 \pm 1.20 (16)	0.15 \pm 0.04 ^{a,c,d} (8)	0.79 \pm 0.10 ^{ac} (8)
Vino tinto	370 \pm 20 ^{a,b,d} (11)	10.50 \pm 0.49 ^{a,b} (5)	10.80 \pm 1.60 (15)	0.09 \pm 0.03 (9)	0.55 \pm 0.10 (8)
Vino tinto desalcoholizado	301 \pm 25 ^{a,b} (10)	10.70 \pm 0.14 ^{a,b} (5)	11.20 \pm 1.15 (15)	0.08 \pm 0.02 (6)	0.33 \pm 0.04 ^{abc} (8)

El contenido total del CYP fue aumentado por el etanol en un 68% en hígado y 50% en riñón con respecto a sus respectivos valores control, en ausencia de cambios significativos en la proteína microsomal tanto en hígado como en riñón. En tanto, el tratamiento con vino desalcoholizado disminuyó el contenido de CYP a un 70% de los valores del control en hígado y a un 90% de los del riñón, respectivamente. En el grupo tratado con vino tinto el contenido de CYP fue menor que el de las ratas tratadas con etanol, aún cuando ambos grupos tuvieron el mismo consumo de etanol.

El efecto de los diversos tratamientos sobre la actividad de oxidación de etanol y de hidroxilación de p-nitrofenol, catalizada por las fracciones microsomales del hígado, se muestra en la Tabla 3. La hidroxilación del p-nitrofenol en el hígado fue aumentada por consumo crónico de etanol y vino tinto un 181% y 155% de los valores del control, respectivamente. En riñón, estas actividades aumentaron hasta un 281 y 191% de los valores controles, respectivamente. A diferencia de los resultados anteriores, el

tratamiento con vino desalcoholizado tuvo un efecto disímil en hígado y riñón. Mientras que en hígado la hidroxilación del p-nitrofenol disminuyó un 82% de su valor de control, en riñón dicha actividad aumentó al 138%. Después del tratamiento con etanol, la oxidación microsomal del etanol a acetaldehído experimentó un aumento semejante en hígado y en riñón (179% y 154%, respectivamente). Por el contrario, tanto el vino como el vino desalcoholizado provocaron una caída de estas actividades microsomales en hígado y riñón. En hígado, el tratamiento con vino tinto sólo aumentó la oxidación del etanol a un 140%, mientras que en riñón este valor inclusive disminuyó bajo el control (a un 90%). De la misma manera, en el grupo del vino tinto desalcoholizado se observó que dicha actividad estaba disminuida a un 80% en el hígado y a un 91% en riñón. Es importante remarcar que en el grupo tratado con vino tinto, la oxidación del etanol y la hidroxilación del p-nitrofenol fue significativamente más baja que la del grupo tratado con etanol.

Tabla 3. Oxidación del etanol y del p-nitrofenol en microsoma de hígado y riñón de rata (nmol / min / mg proteína microsomal). Valores medidos correspondían a promedios \pm S.D. Números de experimentos en paréntesis. Diferencia significativa en $P < 0.05$: a del control, b del etanol, c del vino tinto o d de vino tinto desalcoholizado.

Grupo	Etanol		p-nitrofenol	
	Riñón	Hígado	Riñón	Hígado
Control	2.85 \pm 0.68 (6)	5.35 \pm 0.88 (15)	0.053 \pm 0.015 (8)	0.22 \pm 0.05 (6)
Etanol	4.38 \pm 0.85 ^{a,c,d} (6)	9.58 \pm 0.75 ^a (15)	0.149 \pm 0.040 ^{a,c,d} (9)	0.40 \pm 0.10 ^a (5)
Vino Tinto	2.60 \pm 0.68 (5)	7.51 \pm 0.72 ^{ab} (15)	0.101 \pm 0.025 ^a (5)	0.34 \pm 0.05 ^a (5)
Vino Desalcoholizado	2.38 \pm 0.8 (5)	4.27 \pm 0.22 ^{abc} (15)	0.073 \pm 0.025 (5)	0.18 \pm 0.12 ^{bc}

El análisis del Western blot (Figs. 1 y 2) mostró que la intensidad de las bandas para el contenido de CYP 2E1 era más alta en el grupo tratado con etanol que los tratados con vino tinto,

vino tinto desalcoholizado, o el grupo control, tanto en hígado como riñón.

Figura 1. Riñón CYP 2E1

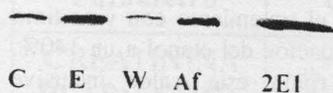
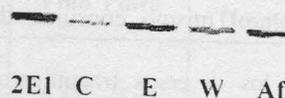


Figura 2. Hígado CYP 2E1



* Western immunoblotting se realizó usando gel de poliacrilamida 10% SDS y fue transferida a filtro de nitrocelulosa fue puesto en papel secante realizando la marcación mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra CYP 2E1. C: control; W: vino tinto; E: etanol; Af: vino desalcoholizado.

Las densitometrías (figs. 3 y 4), muestran que el contenido de CYP 2E1 en el grupo tratado con etanol tanto en hígado como riñón era alto, siendo en este último el triple respecto al control. En los grupos tratados con vino se observó que en hígado la expresión de CYP 2E1 aumentó levemente

respecto al control en tanto en riñón la expresión de CYP 2E1 fue levemente superior que el control; en tanto en ambos órganos el grupo con vino desalcoholizado presentó un contenido inferior respecto al control.

Figura 3. Densitometría del western immunoblotting usando anticuerpos policlonales contra citocromo P450 2E1 de hígado de rata. Los valores son expresados como la razón tratados/control de unidades densitométricas arbitrarias de cantidad de proteína y están expresadas como promedio \pm D.S. de al menos 3 western blot. Diferencia significativa del control en $P < 0.05$.

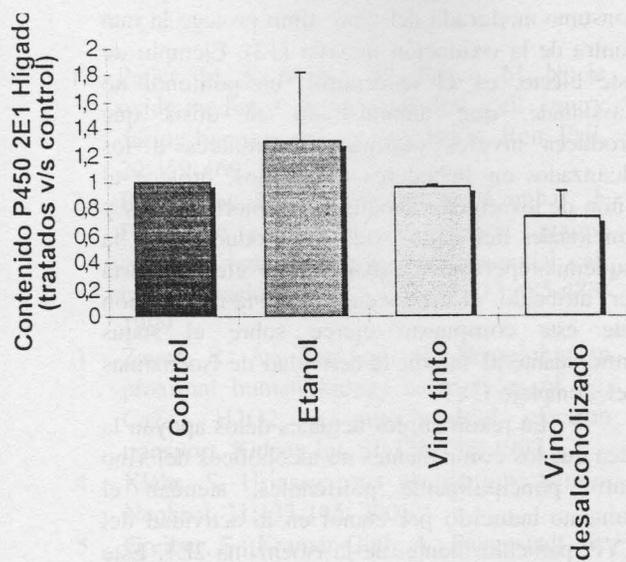
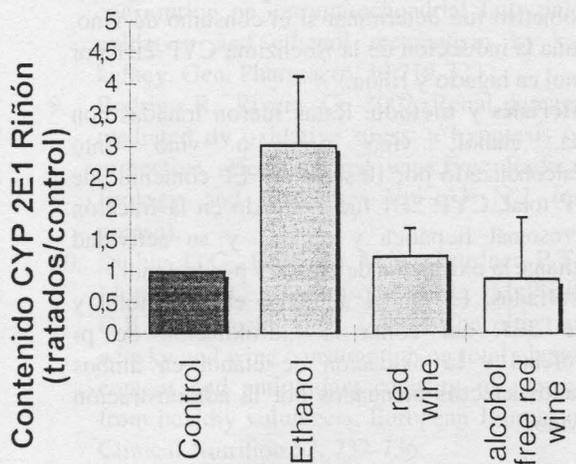


Figura 4. Densitometría del western immunoblotting usando anticuerpos policlonales contra citocromo P450 2E1 de riñón de rata. Los valores son expresados como la razón tratados/control de unidades densitométricas arbitrarias de cantidad de proteína y están expresadas como promedio \pm D.S. de al menos 3 western blot. Diferencia significativa del control en $P < 0.05$.



DISCUSIÓN

Los resultados aquí expuestos proporcionan evidencia que la administración crónica de etanol (12.5% v/v) aumenta el contenido total de CYP y de su isoenzima CYP 2E1, tanto en el hígado como en el riñón de rata. Estas modificaciones se vieron reflejadas además en los efectos funcionales, representados por los cambios en la actividad microsomal para catalizar la hidroxilación de p-nitrofenol y la oxidación de etanol. En hígado, el aumento en la actividad microsomal parece ser producto del aumento en el contenido de la isoenzima 2E1 inducida por el etanol (Fig. 1), y concuerda con los resultados comunicados en hígado (22). En riñón, se ha reportado que el aumento en la oxidación del etanol tras el consumo crónico de etanol se relacionaría con la inducción de la enzima alcohol deshidrogenasa (8) que se observa en estas condiciones lo que aumenta el acetaldehído produciendo peroxidación renal (38); no existiendo evidencia de la contribución relativa del CYP 2E1 en este órgano.

Sin embargo, la administración de vino tinto con una concentración comparable de etanol (12.5%) disminuyó significativamente el efecto del tratamiento con etanol sobre el contenido de CYP 2E1 y la actividad microsomal. Este hallazgo sugiere que los componentes no alcohólicos del vino tinto podrían estar modulando el efecto inductor de CYP ejercido por etanol sobre estos órganos. Esta observación se fundamenta en la acción que tuvo el tratamiento con vino tinto desalcoholizado, en que estos componentes se administraron en forma aislada. Así, en el hígado el vino tinto desalcoholizado disminuyó el contenido del CYP y la actividad microsomal a valores más bajos que el control. De estos datos, se podría sugerir que el efecto modulador del vino tinto sobre CYP, es debida a sus componentes no alcohólicos, principalmente los polifenoles que actúan como moduladores enzimáticos, entre sus propiedades antioxidantes (9,10,11,12).

Investigaciones recientes han aportado evidencias científicas acerca del beneficio para la salud del consumo moderado de vino tinto en la dieta del ser humano. De estos resultados ha surgido información que confirma las propiedades antioxidantes de algunos compuestos del vino y su posible manera de actuar. Se sabe que sus efectos antioxidantes pueden ser atribuidos tanto al etanol como a sus componentes no alcohólicos. Dentro de estos últimos encontramos los polifenoles, los cuales deben sus propiedades antioxidantes a sus

efectos de quelantes de metales, inactivadores de EROS y moduladores enzimáticos.

Con relación al etanol, durante los últimos años se ha acumulado gran cantidad de evidencias que reafirman la hipótesis que el consumo crónico de etanol produce una variedad de efectos deletéreos a nivel hepático y renal (39,40). La oxidación del etanol aumenta la producción de EROS, que son mediadores del daño tisular que sigue a la intoxicación aguda con etanol. Esta toxicidad se genera en parte debido a su metabolización por el complejo enzimático de la citocromo P450. Al respecto es conocido el efecto inductor sobre el metabolismo hepático del etanol durante un consumo agudo, el que se expresa en un aumento de la actividad de la isoenzima CYP2E1, principal generadora de EROS a nivel hepático. Recientes estudios revelan también un aumento en la expresión de esta enzima a nivel del túbulo proximal después de la intoxicación aguda con etanol (41). Sin embargo, son escasos los estudios que predicen el efecto del tratamiento crónico con etanol sobre la expresión de la CYP2E1 renal.

Dentro de los componentes no alcohólicos del vino, tenemos que los flavonoles (un tipo de polifenol) son los que tiene una mayor aporte a las propiedades antioxidantes del vino tinto, y se comportan como moduladores enzimáticos, incluyendo la regulación de las algunas actividades del CYP (42,43). Estos compuestos podrían mediar la inhibición de la actividad del CYP 2E1 y/o disminuir su contenido, como han demostrado los estudios de biología molecular realizados (Western blot), y de esta manera contribuir a la disminución de la generación de aniones superóxido, y por lo tanto a la potencial generación de estrés oxidativo. Estudios en que se determine el grado de peroxidación lipídica y/u oxidación proteica podrían servir para corroborar esta hipótesis.

Últimamente en múltiples enfermedades crónicas se ha encontrado un aumento de la CYP 2E1. Así se ha visto que ratas obesas (44) y diabéticas exhiben altos niveles de CYP 2E1 a nivel hepático comparado con ratas normales. Observándose un aumento de los parámetros oxidativos del etanol en las obesas (oxidación microsomal, hidroxilación del p-nitrofenol). En cambio en las diabéticas existe asociación del aumento de la CYP2E1 con la alta concentración de cetonas (β -hidroxibutirato), lo cual permite dar un fundamento más molecular a la presentación clínica de una cetoacidosis diabética y su vez asociar esta a estados pro-oxidantes (45).

Aunque el mecanismo del efecto protector de los compuestos polifenólicos aún no ha sido bien dilucidado, se sabe que podrían reforzar el sistema antioxidante responsable de contrarrestar los efectos del ROS. De hecho, se ha demostrado un aumento de la capacidad antioxidante del plasma en seres humanos después de la ingestión de cantidades moderadas de vino tinto (10) y de vino tinto desalcoholizado (11). Además se ha reportado recientemente que el consumo moderado del vino tinto protege la rata contra de la oxidación in vivo (12). Ejemplo de este efecto, es el resveratrol, un polifenol no flavonoide, que administrado en dosis que producen niveles plasmáticos similares a los alcanzados en bebedores moderados, protege al riñón de los efectos bioquímicos, morfológicos y funcionales del daño oxidativo producido por la isquemia-reperfusión (46,47). Este efecto podría ser atribuido, al menos en parte, a la modulación que este compuesto ejerce sobre el status antioxidante al inhibir la actividad de isoenzimas del complejo CYP.

En resumen, los actuales datos apoyan la idea que los componentes no alcohólicos del vino tinto, principalmente polifenoles, atenúan el aumento inducido por etanol en la actividad del CYP, particularmente de la isoenzima 2E1. Este efecto podría explicar en parte, el efecto antioxidante del consumo moderado del vino tinto rico en flavonoles.

RESUMEN

Antecedentes. El vino protege contra patologías crónicas, gracias a sus propiedades antioxidantes. Sin embargo la metabolización del etanol realizada en parte por la CYP 2E1 hepática, genera especies reactivas de oxígeno (EROS). El objetivo fue determinar si el consumo de vino, atenúa la inducción de la isoenzima CYP 2E1 por etanol en hígado y riñón.

Materiales y método. Ratas fueron tratadas con agua, etanol, vino tinto o vino tinto desalcoholizado por 10 semanas. El contenido de CYP total, CYP 2E1 fue evaluado en la fracción microsomal hepática y renal; y su actividad mediante la oxidación de etanol y p-nitrofenol.

Resultados. El etanol aumentó el CYP total y CYP 2E1, así como la hidroxilación de p-nitrofenol y la oxidación de etanol en ambos órganos, efectos atenuados por la administración de vino

Conclusiones. Los componentes no alcohólicos del vino atenúan la inducción de actividad de CYP 2E1 y el daño oxidativo por EROS que provoca el etanol sobre hígado y riñón de rata

Palabras claves: Citocromo P450, etanol, estrés oxidativo, hígado y riñón.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paller, M. S.; Weber, K.; Patten, M. Nitric oxide-mediated renal epithelial cell injury during hypoxia and reoxygenation. *Ren. Fail.* 20:459-469; 1998.
2. Barrouillet, M. P.; Moiret, A.; Cambar, J. Protective effects of polyphenols against cadmium-induced glomerular mesangial cell myocontracture. *Arch. Toxicol.* 73:485-488; 1999.
3. Zager, R. A.; Burkhardt, K. Myoglobin in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca²⁺, H₂O₂, a mitochondrial electron transport. *Kidney Int.* 51:728-738; 1997.
4. Klahr, S. Urinary tract obstruction. *Semin. Nephrol.* 21:133-145; 2001.
5. Greiber, S.; Kramer-Guth, A.; Pavenstadt, H.; Gutenskunt, M.; Schollmeyer, P.; Wanner, C. Effects of lipoprotein(a) on mesangial cell proliferation and viability. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11:778-785; 1996.
6. Kitamura, M.; Ishikawa, Y. Oxidant-induced apoptosis of glomerular cells: intracellular signaling and its intervention by bioflavonoid. *Kidney Int.* 56:1223-1229; 1999.
7. Fryer, M. J. Vitamin E may slow kidney failure owing to oxidative stress. *Redox. Rep.* 3:259-61; 1997.
8. Orellana, M.; Valdés, E. Fernández, J., Rodrigo, R (1998). Effects of chronic ethanol consumption on extramitochondrial fatty acid oxidation and ethanol metabolism by rat kidney. *Gen. Pharmacol.* 30:719-723.
9. Rodrigo R., Rivera, G., 2002. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Radical Biology and medicine*. Vol 33 N°2 (en prensa).
10. Duthie, G.G., Pedersen, M.W., Gardner, P.T., Morrice, P.C., Jenkinson, A.M., McPhail, D.B. and Steele, G.M. (1998) The effect of whisky and wine consumption on total phenol content and antioxidant capacity of plasma from healthy volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition* 52, 733-736.
11. Serafini, M., Malani, G. and Ferro-Luzzi, A. (1998) Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J. Nutr.* 128, 1003-1007.
12. Roig, R., Cascón, E., Arola, L., Bladé, C. and Salvadó, M.J. (1999) Moderate red wine consumption protects against oxidation in vivo. *Life Sci* 64, 1517-1524.
13. Sveglati, B., Jezequel, A.M., Orlandi, F., (1999). Wine: risk factors for liver disease and antifibrotic compounds. *Drugs Exp. Clin. Res.* 25,143-145.
14. Lavy, A., Fuhrman, B., Markel, A., Danker, G., Ben-Amotz, A., Presser, D. & Aviram M. (1994) Effect of dietary supplementation of red or white wine on human blood chemistry, haematology and coagulation: favourable effect of red wine on plasma high-density lipoprotein. *Ann. Nutr. Metab.* 38: 287-294.
15. Gaziano, J M., Buring J. E., Breslow, J. L., Goldhaber, S. Z., Rosner, B. (1993) Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its sub fractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 329:1829-33.
16. Rimm, E. B., Givannucci, E. L., Willet, W. C., Colditz, G. A., Ascherio, A., Rosner, B. (1991) Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 338:464-86.
17. Renaud, S. & de Lorgeril, M. (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339:1523-1526.
18. Guivernau, M., Baraona, E., Soong, J. & Lieber, C. S. (1989) Enhanced stimulatory effect of high density lipoproteins (HDL) and other agonists on vascular prostacyclin production in rats fed alcohol-containing diets. *Biochem. Pharmacol.* 38:503-508.
19. Situyanake, R., Crump, B. J., Thurnham, D. I., Davies, J. A., Gearty, J. & Davis, M (1990) Lipid peroxidation and hepatic antioxidants in alcoholic liver disease. *Gut* 31: 1311-17.
20. Videla, L. A. & Valenzuela, A. (1982) Alcohol ingestion, liver glutathione and lipoperoxidation: metabolic interrelation and pathological implications. *Life Sci.* 31: 2395-2407.
21. Ronis, M.J.J., Huang, J., Crouch, J., Mercado, C., Irby, D., Valentine, C.R., Lumpkin, C.K., Ingelmen-Sundberg, M. and Badger, T.M.J. (1993) Cytochrome P450 CYP2E1 induction during alcohol exposure occurs by a two-step mechanism associated with blood alcohol

- concentrations in rats. *J Pharm Exp Ther.* 264, 944-950.
22. Lieber, C.S. (1999) Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): The first 30 years (1968-1998) *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 23, 991-1007.
 23. Philpot R. M. (1991) Characterization of cytochrome P450 in extrahepatic tissues. In: *Methods in Enzymology, Cytochrome P450* (Waterman and Johnson EF, Eds) Vol 206 pp 623-631. New York, Academic press.
 24. Amet, Y., Berthou, F., Goasduff, T., Salaun, J.P., Le Berton, L., Menez, J.F., (1994). Evidence that cytochrome P450 2E1 is involved in the (ω 1)-hydroxylation of lauric acid in rat liver microsomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 203, 1168-1174.
 25. Hirohide, A., Imaoka, S., Kuroki, T., Monna, T., Funae, Y., (1996). Microsomal ethanol oxidizing System activity by human hepatic cytochrome P450s. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 277, 1004-1009.
 26. Lieber, C.S. (1997) Cytochrome P450 2E1: its physiological and pathological Role. *Physiological Reviews*: 77, 517-544.
 27. Halliwell, B., Hu, M.L., Louie, S., et al., (1992). Interaction of nitrogen dioxide with human plasma. Antioxidant depletion and oxidative damage. *FEBS Lett.* 16, 62-66.
 28. Baliga, R., Ueda, N., Walker, R.R., and Shah, S.V. (1997) Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *American Journal of Kidney Diseases* 29, 465-477.
 29. Fryer, M. J., 1997. Vitamin E may slow kidney failure owing to oxidative stress. *Redox Rep.* 3, 259-261.
 30. Benzie, I. F. F. and Strain, J. J., (1996) The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry.* 239, 70-76.
 31. Brink, N., Bonnicksen, R. and Theorell, H. (1954). A modified method for the enzymatic microdetermination of ethanol. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 10, 223-226.
 32. Orellana, M., Fuentes, O., Rosenbluth, H., Lara, M. and Valdés, E. (1992) Modulation of rat liver peroxisomal and microsomal fatty acid oxidation by starvation. *FEBS Lett.* 310, 193-196.
 33. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193, 265-275.
 34. Omura, T., Sato, R., (1964). The carbon monoxide-binding pigment by liver microsomes. *J. Biol. Chem.* 239, 2379-2385.
 35. Reinke, L.A. and Moyer, M.J. (1985) p-Nitrophenol hydroxylation. A microsomal oxidation which is highly inducible by ethanol. *Drug. Metab. Dispos.* 13, 548-552.
 36. Handler, J.A., Bradford, B.U., Glassman, E., Ladine, J.K., Thurman, R.G., (1986). Catalase-dependent ethanol metabolism in vivo in deer mice lacking alcohol dehydrogenase. *Biochem. Pharmacol.* 35: 4487-4492.
 37. Towbin, H., Staehelin, T. and Gordon, J. (1979) Electroforetic transfer of proteins from polyacrilamide gels to nitrocellulose sheets. Procedure and some applications. *Proc. Natl. acad. Sci. USA* 76, 4350-4355.
 38. Kera, Y.; Ohbora, Y.; Komura, S. (1988) The metabolism of acetaldehyde and not acetaldehyde itself is responsible for in vivo ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Biochem. Pharmacol.* 37:3633-3638.
 39. Lieber, C.S. (1996) Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and non-alcoholic liver disease. In: *Advances in Pharmacol.* vol.38, 601-628.
 40. Cecchin, E and De Marchi, S. (1996). Alcohol misuse and renal damage. *Addiction Biol.* 1, 7-17.
 41. Lucas, D., C. Menez, C. Girre, P. Bodenez, E. Hispard, and J.F. Menez. Decrease in cytochrome p-450 2E1 as assessed by the rate of chlorzoxazone hydroxylation in alcoholics during the withdrawal phase. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 19:362-366, 1995.
 42. Chan, W.K., Nguyen, L.T., Miller, V.P., Harris, R.Z. (1998) Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci.* 62, 135-142.
 43. Chun, Y.J., Kim, M.Y., Guengerich, F.P. (1999) Resveratrol is a selective human cytochrome P450 1A1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 262, 20-24.
 44. Salazar, D. E., C. L. Sorge, and G. B. Corcoran. Obesity as risk factor for drug-inducing organ injury. VI. Increased hepatic P-450 concentration and microsomal ethanol oxidizing activity in the obese overfed rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 157: 315-320, 1988.
 45. Bellward, G. D., T. Chang, J. H. Rodriguez, J. H. McNeil, S. Maines, D. E. Ryan, W. Levin, and P. E. Thomas. Hepatic cytochrome P-450 induction in the spontaneously diabetic BB rat. *Mol. Pharmacol.* 33:140-143, 1987.
 46. Giovaninni L, Miglioni M, Longoni BM, Dast DK, Verteli AA, Panichi V. Resveratrol, a

- polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidney. *J Cardiovas Pharmacol* 2001 Mar;37(3):262-70.
47. Bertelli A., Panichi V., Fillipi C., Bertelli A., (2001) Resveratrol, a polyphenol found in wine; reduces ischemia reperfusion injury in rat kidney. *J Cardiovas Pharmacol*, Vol 37, 267-270.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada por el Fondo de Ciencias y Tecnología (FONDECYT, proyecto N°1990784). Los autores agradecen la asistencia de los técnicos Diego Soto y Claudio Vilches.

Correspondencia:
Rodrigo Castillo Peñaloza
r_castillo_p@hotmail.com

LOS INICIOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA EN EL INSTITUTO NACIONAL

FERNANDO VALENZUELA AHUMADA ¹, DANIELA SAAVEDRA RUIZ ²,
DR. RICARDO CRUZ-COKE M ³.

THE BEGINNING OF MEDICINE SCHOOL IN THE NATIONAL INSTITUTE

Abstract. The medicine school of the University of Chile has reach 170 years, for that we have soared to her beginning, in the National Institute. This is the oldest school of Chile, it was founded on 1813, by the fusion of the existing establishments. It was closed during the reconquest, and reopen on 1819, and it is still open on our days.

There were intentions to open the medicine school since the beginning, but only in 1833 was inaugurated joined of the exceptional Dr. Blest. It continued working between the National Institute and the San Juan de Dios Hospital, till 1939 when it's moved completely to the hospital.

During 9 years keep depending from the National Institute, when the president Prieto on 1842, after close the University of San Felipe, he created the University of Chile, whose first governing was Andrés Bello. In this way the history of the first medicine school was born.

Key words: Medicine school, National Institute, University of Chile.

Los 170 años que cumplió nuestra Facultad de Medicina el 19 de abril de este año, es motivo de orgullo para todos los que hemos formado parte de esta institución, la más antigua y gloriosa de Chile. Es por este motivo, que quisimos remontarnos a los inicios de la Facultad que van incluso más allá de los inicios de la propia Universidad de Chile, para encontrar nuestras raíces, y así encontramos al Instituto Nacional de donde partió todo. En el presente trabajo analizaremos el nacimiento de dicho colegio (el más antiguo de Chile), los antecedentes históricos de su fundación y funcionamiento, cómo desde su seno se creó la Facultad de Medicina y como siguió todo...

Fundación del Instituto Nacional

En la década de 1810 tanto juntistas como separatistas hacían notar la carencia de estudios prácticos y profesionales en Chile. Culpaban a la corona española y a la Inquisición de mantener sus posesiones privadas del avance de la ciencia y la cultura, en el llamado

"oscurantismo colonial". Por eso se veía con urgencia la necesidad de reformar el sistema de educación ⁽¹⁾

Brillantes de la época como Camilo Henríquez y Juan Egaña tuvieron la idea de crear un único establecimiento de enseñanza y cultivo de las "ciencias útiles" por medio de la unión de los pocos establecimientos que ya existían. Un expediente con ese y otros proyectos relativos a la enseñanza fueron propuestos al congreso en 1811, pero dado el golpe militar de Carrera en diciembre, se suprimió el congreso y con él esta idea. ⁽¹⁾

Juan Egaña siguió con esa idea en mente, y ya se perfilaba como político influyente en su época. Fue miembro del senado en 1812, y su hijo Mariano era Ministro de la Junta de Gobierno. Iniciando 1813, la Junta de Gobierno, presidida por Carrera, se preocupó de la instrucción pública y había decidido reparar los edificios del Convictorio Carolino y dar un nuevo empuje a ese colegio. Pero Carrera debió partir al norte a dirigir la defensa frente al virrey del Perú, y la Junta ahora compuesta por Francisco Perez, Agustín de

¹ Estudiante 5º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Estudiante 5º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³ Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Eyzaguirre y José Miguel Infante, y el secretario Mariano Egaña, decidió la creación del Instituto Nacional. Ese nombre lo había propuesto su impulsor, Fray Camilo Henríquez. Se encargó de la realización a Juan Egaña, acompañado del rector del Convictorio Carolingio. ^(1,2)

El plan de Egaña era colosal, quería instalar en el Instituto Nacional una serie de cursos. Los catedráticos de la Universidad de San Felipe se desempeñarían en el Instituto o podrían jubilar. Además, contarían con un Museo de Historia Natural, Jardín Botánico, Biblioteca y "laboratorios" de Física y Química. También estaba contemplada la creación de la "Sociedad de Amigos del País" que colaboraría con el establecimiento, y el cuerpo académico de la Universidad de San Felipe, considerado "academia de los sabios y museo de las ciencias" ⁽¹⁾

El decreto de la creación del Instituto es del 27 de julio de 1813, y su instalación fue el 10 de agosto de ese mismo año. En él se fundió la enseñanza primaria del Cabildo, la humanística del Convictorio Carolino, la técnica de la Academia de San Luis, la eclesiástica del Seminario Conciliar y la superior de la Universidad de San Felipe ⁽²⁾ La inauguración se hizo con gran solemnidad en la sala principal de la Universidad y luego los actos religiosos en la capilla del Instituto. Mariano Egaña pronunció el discurso oficial. Después de tanta pompa, el Instituto funcionó solo unos meses, pues la reconquista española sellada en la derrota de Rancagua en Octubre de 1814, puso un paréntesis a su existencia.

Después de declarada la Independencia, el Senado establecido por la Constitución de 1818 estableció la reapertura. Se necesitaron medios económicos para solventar al establecimiento. El local, que hasta entonces había sido ocupado como cuartel y una parte de él como teatro, fue desocupado (hoy es el teatro municipal de Santiago). Como en 1813, hubo problemas para unir el Seminario al Instituto, pero como antes se logró acuerdo gracias a la actuación de José Ignacio Cienfuegos. Se reabrieron sus puertas el 20 de Julio de 1819 bajo el gobierno de O'Higgins, conservando casi íntegramente la organización y los planes de estudio ideados en 1813. ^(1,2)

El Instituto había sido ideado como el único establecimiento docente que abarcaba todos los grados de enseñanza, incluidos los estudios superiores, con sus certificados de aprobación de los cursos se obtenían los grados respectivos de Universidad ⁽¹⁾. En el Instituto Nacional, según los

planes, existiría una escuela elemental, una de gramática, estudios técnicos varios, dibujo y química para forjar los metales. Las 5 facultades de la Universidad de San Felipe sufrieron diversas transformaciones. La Facultad Menor de Filosofía casi desapareció, quedando en un principio sólo Física. La Facultad de Teología se redujo a estudios elementales para seminaristas, la Facultad de Leyes que era la más concurrida, sufrió la supresión de sus cátedras "estrella" como eran derecho romano y canónico. La Facultad de Matemáticas mantuvo su curso de matemáticas puras y la Facultad de Medicina renovó completamente sus cursos, sin embargo no funcionó por muchos años. Se normó que toda la enseñanza sería en Castellano, excepto algunas clases que por fuerza mayor se harían en Latín. ⁽¹⁾

A pesar de las grandes expectativas de los reformadores del sistema educacional y de las autoridades de la patria vieja y de 1819, los estudios universitarios quedaron reducidos a una miserable expresión. Así, las ideas de Egaña resultaron en algo mucho peor de lo que existía antes. ⁽¹⁾

Los Egaña no se quedaron de brazos cruzados, y formaron en 1823 la "Academia Chilena" que sería el cuerpo académico del establecimiento. Empero, esta academia no tuvo ninguna existencia real, igual suerte corrió para la "Academia de Leyes y Práctica Forense" creada por decreto ese año.

En 1824, Juan Egaña publicó el "*Almanak nacional para el Estado de Chile en el año bisiesto de 1824*" donde, en sus 256 páginas, describía al país y a sus instituciones. 10 de sus páginas fueron destinadas a hablar del Instituto Nacional, citando en él 26 cátedras (muchas inexistentes) la Universidad de San Felipe, academias, el jardín botánico, anfiteatro anatómico (que no estaba en funcionamiento), museo, escuela de artes, etc. Por decreto a Juan Egaña primero (1823) y luego a Joaquín Campino y Ambrosio Lozier (1825) se les encargó un plan de modernización del colegio para transformarlo en lo que hoy sería un Liceo politécnico industrial. ⁽¹⁾ Con ello dossier se hizo rector, pero solo duró unos meses. Bajo su mandato el Instituto cayó en un completo desorden, además no cambio en nada el plan de estudios.

En 1826 el vicepresidente Agustín de Eyzaguirre ordenó la reorganización del Instituto, nombró rector a Juan Francisco Meneses y dispuso el cese de funciones de todos los docentes y el cierre de matriculas para el alumnado. Solo así se reestableció el orden y se produjo una gran producción intelectual destacándose una

publicación del curso de Lógica de Juan Egaña. Lecciones elementales de moral de José Miguel Varas, etc. ⁽¹⁾

En 1829 se fundaron nuevos centros educacionales por iniciativas privadas extranjeras, el Liceo de Chile y el Colegio de Santiago. Su presencia, a veces considerada conflictiva, ayudo a aumentar el nivel del propio Instituto. El español José Joaquín de Mora creó el Liceo de Chile, que poseía desde enseñanza elemental hasta universitaria, teniendo derecho, comercio y oratoria. Su idea no resultó y sus cursos ni siquiera fueron llenados por alumnos, a duras penas su Liceo sobrevivió hasta 1830. El periodista francés Pedro Chapuis consiguió gracias a sus amigos-entre los que se contaba Portales, Francisco Alejo del Río, miembro de la Universidad de Paris- y teniendo la protección de Carlos X, estructuró un equipo de docentes del mas alto nivel, fundando en enero de 1829 el Colegio de Santiago que contaría con estudios básicos y universitarios, pero que al igual que el Liceo de Chile no tendría Medicina. La idea agradó a los habitantes de Santiago, teniendo mas de cien inscritos (menos de lo que presupuestaban) pero también sucumbió en 1831 dejando, eso sí, innovadoras formas de enseñanza traídas de Europa.

Las novedades implementadas en los colegios privados repercutieron en la organización de la enseñanza del Instituto. En 1831, el Gobierno designó una comisión para que propusiera un nuevo reglamento interno y que bosquejase un nuevo plan de estudios. El plan estuvo listo en un año y se ocupó de la enseñanza secundaria y de los estudios superiores. Organizó la enseñanza secundaria en seis años (llamados Humanidades) donde se estudiaban conjuntamente 2 ó 3 ramos que había que aprobar para ingresar al curso siguiente. En lo que toca a las Facultades, se complementó el estudio de Leyes y Matemáticas se amplió a 6 años. En cuanto a Medicina, se ordenó la carrera que ahora duraría 5 años, lo que permitió la inauguración de los estudios el **17 de abril de 1833**. Sin embargo los alumnos miraban con desprecio a las ciencias médicas y la enseñanza fue en principio irregular e incompleta por el escaso número de catedráticos (aproximadamente 4) ⁽¹⁾ Teología también fue tocada por la reforma, la que fue prácticamente abolida.

La formación de la Facultad de Medicina

En 1833, don Guillermo Blest, médico de la Universidad de Edimburgo y en aquella época Protomédico de la República, en unión con Diego

Portales, Andrés Bello y Manuel Montt dieron forma al proyecto de la formación de la Facultad de Medicina. El texto Decreto que crea los estudios médicos bajo la tutela del Estado es el siguiente

"Santiago, 12 de Marzo de 1833. Deseando el Gobierno promover el estudio de la ciencia médica que aunque reconocida, en todas las naciones del mundo, como la primera necesidad para la conservación de la vida, ha sido descuidada en Chile a influjo de una preocupación vulgar; y anhelando igualmente, abrir una nueva y brillante carrera a la juventud estudiosa, he venido a decretar y decreto:

Se abrirá en el Instituto Nacional un curso de ciencias médicas que durará seis años, distribuidos en la forma que sigue...

Comuníquese a quien corresponda. PRIETO.-Tocornal" ⁽²⁾

El 17 de abril de 1833 es inaugurado el primer Curso de Medicina ⁽³⁾. El ministro Diego Portales impulsó la nueva escuela y nombró como Director al irlandés Guillermo Cunningham Blest. ⁽³⁾. El primer cuerpo docente fue el siguiente:

1.- Guillermo Blest, protomédico y profesor de medicina, terapéutica y materia médica.

2.- Pedro Morán, secretario del protomedicato y profesor de anatomía fisiología e higiene.

3.- José Vicente Bustillos, profesor de farmacia.

4.- Lorenzo Sazié, profesor de obstetricia.

El 19 de abril, el Dr. Blest pronunció un discurso que debería quedar inscrito en nuestra memoria con motivo de la inauguración del primer curso de medicina. "el constante y ardiente deseo de mi vida ha sido el coadyuvar a la benéfica tendencia, dignidad, importancia y respeto de la profesión a la que pertenezco..." ⁽³⁾, este discurso se dio en la capilla del Instituto Nacional, lugar que también servía de Salón de Honor ⁽²⁾ y a ella asistió el presidente Prieto, su ministro Tocornal y otros notables de la época.

El nacimiento de la escuela causó revuelo en los círculos mas influyentes de la

capital, puesto que hasta entonces la medicina era ejercida por sangradores, barberos y parteras, y el pueblo acudía a ellos con una mezcla de terror y repugnancia. Esos eran la mayoría, sin embargo existían médicos titulados en España o en alguna universidad colonial y que habían rendido su examen ante el Protomedicato. Aun así, su fama era bastante mala por lo que optaban por cambiar de oficio al de boticario, mucho mejor visto en la sociedad.

Por esto, Blest ya notaba las epidemias que azotaban las ciudades, el alcoholismo, las riñas, etc. Por eso señaló en el discurso inaugural "El ejercicio de la profesión exige paciencia y prudencia... jamás se guíen por la indigna y pusilánime doctrina de la conveniencia individual" (2)

El personal de la Escuela funcionaba en un local anexo al Instituto Nacional, de cuya autoridad dependía. Allí se dictaron las clases orales por 6 años. El curso de Anatomía se hacía en el patio del Hospital San Juan de Dios. El profesorado era exiguo, pero de calidad sobresaliente. (2) En 1939 las cátedras de ciencias médicas se trasladaron al hospital San Juan de Dios. Esto no llevo a una mejora en la enseñanza dada la pobreza del lugar y la insalubridad del galpón de anatomía que quedó al lado de las caballerizas.

Durante sus nueve años de existencia, la Facultad de Medicina del Instituto Nacional llegó a tener una matrícula de 22 alumnos, de los 11 que formaron el primer curso, solo se graduaron cuatro: Javier Tocornal, Luis Ballester, Francisco Rodríguez y Juan Mackenna. Por las pésimas condiciones higiénicas del pabellón de anatomía murieron otros cuatro alumnos: Martín Avello, Juan Cruz Carmona, Vicente Mesías y Enrique Salmón. El resto, desertó (2)

En 1842 la Facultad de Medicina pasó a manos de la recién fundada Universidad de Chile, nacida de la Universidad de San Felipe.

La formación de la Universidad de Chile

En sus últimos años, la Universidad de San Felipe estaba en franca decadencia, desde 1810 venía perdiendo atribuciones y recursos económicos, por lo que su existencia se hacía insostenible. En 1829 asume su dirección Juan Francisco Meneses, quien dirige un extenso informe al ministro del Interior en 1833 donde culpaba la crisis a la fundación del Instituto Nacional. Después de esto, sus escasas atribuciones eran otorgar el grado de bachiller (tras cursar ramos en el Instituto) y las del rector a

asistir a ciertas funciones públicas. (2) Por otro lado, se le despojó de su biblioteca en 1823.

En 1833 ocurrió un serio incidente, cuando se puso de manifiesto que la Universidad otorgaba el grado de Bachiller sin haber rendido un solo examen en el Instituto. Meneses respondió que era solo un alumno y que había rendido exámenes en la Universidad, y pidió se restituyeran las antiguas facultades a su institución. (2)

Lejos de superar el aprieto, en 1837, Montt, rector del Instituto envió una nota al Ministro del Interior protestando que la Universidad confería grados por exámenes rendidos en el extranjero, contraviniendo lo dispuesto en el decreto del 13 de marzo de 1823.

Por todo esto.. El presidente Prieto dictó en decreto con fecha 17 de abril de 1939, extinta la Universidad, allí se estableció la formación de una casa de estudios generales, llamada Universidad de Chile. La universidad de San Felipe siguió funcionando hasta 1843, cuando Bulnes y el congreso adoptaron la medida de cerrarla completamente.

El proyecto de ley que establecería la Universidad de Chile fue presentado al congreso el 4 de Julio de 1842 y fue promulgado el 21 de julio del año siguiente. Ese mismo día se nombran las autoridades siendo el primer rector Andrés Bello. La universidad quedó compuesta por 5 Facultades: Filosofía y Humanidades, Ciencias Matemáticas y Física, Medicina, Leyes y Ciencias Políticas y Teología. El primer decano de la Facultad de Medicina fue el Dr. Lorenzo Sazié. (2)

Finalmente, hemos visto cómo nuestra Facultad es aún más antigua que la Universidad de Chile, remontándose sus orígenes a los del Instituto Nacional, que dicho sea de paso, también es el colegio más antiguo de la República.

RESUMEN

La Facultad de Medicina de la Universidad de Chile ha cumplido 170 años, por ello nos hemos remontado a sus inicios, en el Instituto Nacional. Éste, el colegio más antiguo de Chile, se fundó en 1813 mediante la fusión de los establecimientos existentes. Fue cerrado en la Reconquista, y reabierto en 1819, hasta nuestros días. Hubo intentos de abrir la Facultad de Medicina desde un principio, pero solo en 1833 se inauguró de la mano del excelso Dr. Blest. Siguió funcionando entre el Instituto Nacional y el Hospital San Juan de Dios hasta 1839 cuando se

traslada todo al hospital. Duró nueve años dependiendo del Instituto Nacional, hasta que el presidente Prieto en 1842 después de haber cerrado la Universidad de San Felipe, creó la Universidad de Chile, cuyo primer rector fue Andrés Bello. Así nace la historia de la primera facultad de Chile.

Palabras claves: Facultad de Medicina, Instituto Nacional, Universidad de Chile.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rolando Mellafe, Antonia Rebolledo, Mario Cardenas. Historia de la Universidad de Chile, Santiago: Ediciones Universidad de Chile, 1992; 38-73.
2. Dr Jaime Perez Olea. La Escuela de Blest. Sazie, Aguirre 1833-1993, Santiago: Editorial Universitaria 1993, 1ª edición; 17-34
3. Hene Maffet. El cuerpo médico y la medicina en Chile. Santiago. 1939; 9 y 10.

Correspondencia:

Fernando Valenzuela A.

fa_valenzuela@med.uchile.cl

INSTRUCCIONES PARA LA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS

La Revista Chilena de Estudiantes de Medicina publica artículos originales e inéditos, producto de trabajos de investigación realizados por estudiantes de Medicina y otras carreras afines.

Los artículos deberán ser presentados de acuerdo a las siguientes normas:

1. Se aceptarán un máximo de cuatro (4) autores por trabajo.
2. Todos los trabajos deberán realizarse con un director o asesor de línea, permitiéndose un máximo de dos (2).
3. Se deberán enviar los trabajos en triplicado, en hojas tamaño carta (21.5 x 27.5 cm), letra *Times New Roman* 12 y espacio simple, con márgenes de 3 cm (superior, inferior, interno y externo), y una extensión máxima de 15 páginas (incluidas las referencias, tablas, figuras y gráficos).
4. Toda contribución deberá guardar la siguiente forma:

Página inicial:

- Título del artículo que debe dar idea exacta de su contenido.
- Nombre completo de los autores, Universidad, carrera y curso.
- Nombre completo de los asesores, profesión, lugar de trabajo, y grado académico.
- Dirección postal, teléfono, Fax y correo electrónico del primer autor.

Página dos:

- Resumen del trabajo con una extensión que no exceda las 150 palabras. Debe tener cuatro párrafos nominados Antecedentes, Métodos, Resultados y Conclusiones. Deben describir brevemente el problema tratado y propósito de la investigación, la forma de realizarla, los resultados obtenidos, y las conclusiones sobre los resultados, respectivamente.
- Palabras claves (o frases cortas) en español, entre tres y diez escogidas en la lista del *Index Medicus (Medical Subjects Headings)*, para su indización. Disponibles en el sitio Web: www.bvs.br (terminología en salud).

Página tres y siguientes, en el orden descrito a continuación:

a) Texto:

- **Introducción:** Breve relación de los antecedentes que motivan el estudio, sin revisar el tema extensamente. Enunciado de los objetivos e hipótesis de trabajo.
- **Material y método:** Descripción detallada de manera de permitir su reproducción o aplicación a otros estudios o la cita bibliográfica correspondiente. Herramientas estadísticas aplicadas al análisis de resultados.
- **Resultados:** Presentarlos en una secuencia lógica al igual que las tablas, figuras e ilustraciones. Evitar repetir los contenidos de las tablas y figuras en el texto, destacando o resumiendo los principales hallazgos en este último.
- **Discusión:** Destaque los aspectos más novedosos y trascendentes del estudio. Cuando se justifique comente las implicancias y/o limitaciones de sus resultados y relacione sus hallazgos con otros estudios previamente publicados. Evite aseveraciones que sus datos no respalden. Plantee nuevas hipótesis cuando sea necesario.

b) Agradecimientos

c) Referencias bibliográficas:

- Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante números arábigos colocados entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se las alude.
- Al alistar las referencias, su orden debe ser el siguiente:
A) **Artículos de revistas:** **APELLIDO E INICIAL DEL NOMBRE** del o los autores, en mayúsculas, separados por una **coma**. Mencione todos los autores cuando sean seis, o menos; sí son siete o más, incluya los seis primeros y agregue, "et al". Continuar con el **título del trabajo** y un **punto**. Luego el **nombre abreviado de la revista**, abreviado según el estilo usado por el *Index Medicus* (sitio Web US National

Library of Medicine: www.nlm.nih.gov), el año y un punto y coma. Finalmente el volumen, dos puntos y la página inicial y final del texto.

Ejemplo: 14. OTAIZA F, BRENNER P. Infecciones en cirugía de artroplastía de cadera: Resultados del sistema de vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, 1996-1999. Rev Chil Infect 2000; 17: 109-114.

B) Capítulos en libros:

Ejemplo: 18. CROXATTO H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H. ed. Endocrinología y Metabolismo. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823-840.

- Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.
- d) **Tablas:** Deben ser hechas en hojas separadas y numeradas con números arábigos secuencialmente en el mismo orden en que son referenciadas en el texto. Deberán ser identificadas en la parte inferior con un título descriptivo breve. No deben duplicar los resultados presentados en gráficos.
 - e) **Figuras y gráficos:** Deben ser hechos en hojas separadas y numerados con números arábigos secuencialmente en el mismo orden en que son referenciados en el texto. Deberán ser identificados en la parte inferior con un título descriptivo breve.
5. Se deberá enviar en un sobre cerrado, junto al trabajo, la siguiente documentación:
- Formulario de inscripción de trabajos (con datos de autores, asesores, y número del comprobante de depósito).
 - Carta de asesores, que certifique la autoría, originalidad y la calidad inédita del trabajo.
 - Certificado de alumno regular de cada autor emitido por la Universidad o Sociedad Científica respectiva.
6. El sobre deberá ser entregado en la oficina de partes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile o enviado por correo, a la siguiente dirección:

Editor Revista Chilena de Estudiantes de Medicina
Academia Científica de Estudiantes de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Independencia 1027
Independencia
Santiago-Chile

7. En caso de ser seleccionado un trabajo, se le cobrará un monto por publicación a cada autor, el cual será comunicado oportunamente.
8. El Comité Editorial se reserva el derecho de aceptar o rechazar las contribuciones enviadas para publicación, además de hacer modificaciones de forma al texto original. El orden de publicación de los mismos queda a criterio del Comité.

PAUTA DE EVALUACIÓN REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

A: Sobresaliente; B: Bueno; C: No se destaca; D: Con deficiencias; E: Malo; Si no se aplica dejar en blanco

CALIFICACIÓN	A	B	C	D	E
TÍTULO					
Extensión y formulación adecuada					
Coherente con el contenido					
RESUMEN					
Indica objetivos y alcances de la investigación					
Informa sobre modelos y métodos empleados					
Destaca los principales resultados					
Plantea conclusiones					
Se remite a los aspectos relevantes					
INTRODUCCIÓN					
Motiva a leer el trabajo					
Justifica el trabajo realizado					
Informa lo que se sabe sobre el tema					
Destaca lo que aún se desconoce sobre el tema					
Plantea una hipótesis original o innovadora en el contexto internacional o nacional					
Plantea objetivos concretos y precisos					
MATERIALES Y MÉTODOS					
El modelo escogido es adecuado a la hipótesis y objetivos					
Si involucra la obtención de una muestra, ésta es representativa y se justifica su tamaño					
Utiliza instrumentos adecuados para la medición de las variables					
Estima el error (sistemático y aleatorio) involucrado en mediciones					
Los métodos estadísticos son adecuados al problema					
RESULTADOS					
Se orientan a responder a los objetivos e hipótesis planteados					
Se presentan en forma ordenada y clara en tablas o gráficos, proporcionando números y porcentajes					
Destaca lo más importante en el texto					
El manejo estadístico es adecuado					
DISCUSION					
Plantea principios, relaciones, generalizaciones y consecuencias teóricas que se derivan de los resultados					
Señala aspectos no resueltos sin ocultar datos que no encajan bien					
Compara resultados e interpretaciones con otros trabajos publicados					
Resume los principales hallazgos					
Las conclusiones se sustentan en los resultados y responden a los objetivos e hipótesis					



Academia Científica de Estudiantes de Medicina Universidad de Chile

Estamos aquí con el fin de:

❖ Promover y fomentar:

- **investigación, estudio y difusión de las ciencias.**
- **actividades científicas y de historia de la medicina.**

❖ Elaborar:

- **charlas, cursos y/o exposiciones, por médicos, alumnos y otros.**
- **boletines y revistas de difusión (publicación de trabajos científicos desarrollados por Estudiantes de Medicina).**

❖ Gestionar:

- **pro investigación estudiantil, ante las autoridades universitarias nacionales**