

REVISTA DE CHILENA ESTUDIANTES DE MEDICINA

Editorial:

Comentarios sobre historia de la medicina.

- **Efectos de la lidocaína (lesión cortical reversible) sobre los errores de memoria de corto y largo plazo en ratas.**
- **El tratamiento crónico con vino tinto disminuye el daño renal por rabiomolisis.**
- **Diferencias en el score de Gleason entre biopsias pre y post quirúrgicas en el adenocarcinoma prostático.**
- **Influencia de la civilización Inca en la medicina chilena.**

N° 2

Volumen 2 - pp 31 - 62

2002

ISSN 0717-6074

REVISTA DE CHILENA ESTUDIANTES DE MEDICINA

ISSN 0717-6074

VOLUMEN 2

Nº2

2002

EDITOR

Gonzalo Urrejola S.

COMITE EDITORIAL

Judith Betti B.
Claudio Escudero S.
Miguel Hervé C.
Alejandra Reyes R.
Paula Segura H.
Tomás Stamm M.

Karina Chahuán I.
Catalina Farías A.
Julio Jiménez G.
Pablo Sabat O.
Felipe Solar T.
Gregorio Verschae T.

DOCENTES REVISORES

Dr. Hernán Aguilera
Dr. Eugenio Audisio
Dr. José Manuel Borgoño
Dr. Rodrigo Donoso
Dr. Jorge Ferreira
Dr. Fernando Hidalgo
Dr. Mauricio López
Dra. María Teresa Molina
Dr. Elías Motles
Dr. Carlos Polanco
Dra. Tirza Saavedra

Dr. Francisco Andrighetti
Dr. Raúl Berríos
Dra. Ana María Cabezas
Dra. Virginia Fernández
Dra. Christel Hanne
Dra. María Isabel Jirón
Dr. Juan De la Maza
Dr. Juan Enrique Morgado
Dr. Héctor Parra
Dr. Alejandro Repenning
Dr. Allan White

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).**

Independencia 1027, Independencia, Santiago, Chile.

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

Ejemplar de libre distribución.

CONTENIDO

Editorial: Comentarios sobre historia de la medicina 34
Dr. Hernán Arancibia Ortúzar

Efectos de la lidocaína (lesión cortical reversible) sobre los errores de memoria..... 38
de corto y largo plazo en ratas.
Jorge Briceño F., Ana Díaz F., Esteban Fuentes G., Dra. Teresa Pinto H.

El tratamiento crónico con vino tinto disminuye el daño renal por rhabdmiolisis..... 44
*Rodrigo Castillo P., Matías House S., Rodrigo Carrasco L.,
Yalda Lucero A., Dr. Ramón Rodrigo S.*

Diferencias en el score de Gleason entre biopsias pre y post quirúrgicas 51
en el adenocarcinoma prostático.
Rodrigo Ledezma R., Magdalena Mira O., Juan Rojas B., Dr. Juan Cabezas C.

Influencia de la civilización Inca en la medicina chilena..... 55
*Luis Fabregas S., Carolina Farías P., Catalina Farías A.,
Dr. Ricardo Cruz-Coke M.*

CONTENTS

Editorial: Commentaries about the history of medicine.....	34
<i>Dr. Hernán Arancibia Ortúzar</i>	
Effects of lidocaine use on short and long term memory mistakes in rats.....	38
<i>Jorge Briceño F., Ana Díaz F., Esteban Fuentes G., Dra. Teresa Pinto H.</i>	
Chronic treatment with red wine lowers renal damage secondary to rbdomyolysis.....	44
<i>Rodrigo Castillo P., Matías House S., Rodrigo Carrasco L., Yalda Lucero A., Dr. Ramón Rodrigo S.</i>	
Differences in Gleason scores between pre and post surgery biopsies in prostatic adenocarcinoma.....	51
<i>Rodrigo Ledezma R., Magdalena Mira O., Juan Rojas B., Dr. Juan Cabezas C.</i>	
The influence of the Incan civilization in chilean medicine.....	55
<i>Luis Fabregas S., Carolina Farías P., Catalina Farías A., Dr. Ricardo Cruz-Coke M.</i>	

EDITORIAL

COMENTARIOS SOBRE HISTORIA DE LA MEDICINA

COMMENTARIES ABOUT THE HISTORY OF MEDICINE

Cuando me encargaron escribir una Editorial para la Revista de los estudiantes de Medicina, al definir los conceptos que me parecieron mas interesantes, llegué a la conclusión que elementos ligados a la historia de la medicina podrían ser tema adecuado. El conocimiento de la historia de la medicina puede ser realmente útil para la formación intelectual del médico, si este no quiere limitarse a un ejercicio puramente rutinario, y desea conocer los fundamentos teóricos, prácticos, científicos e incluso mágicos en los que se apoya su rol de sanador.

La historia de la medicina adecuadamente aprendida ofrece al médico:

1.- De alguna manera es un camino, hacia la integridad de su saber. Por muy rico que sea el puro presente de una disciplina, no agota todo lo que dice relación con el tema de ésta. La vía para alcanzar ese todo, no es otra que la historia. Un clínico de 1880, bien informado acerca de la Patología contemporánea vigente sabe, sin duda mucho mas que Galeno. Pero el recto conocimiento de la medicina galénica, le hubiese mostrado algo que la medicina de su tiempo apenas acertaba a tener en cuenta, la necesidad de conocer el "temperamento" del paciente, y "constitución". Elementos importantes, para entender íntegramente la génesis y la expresión sintomática de la enfermedad.

2.- En medicina, nadie es y nadie puede ser "self made man" absoluto, el médico se ve obligado a manejar saberes y técnicas inventadas por otros, la noción de Diabetes-sacarina, la percusión, la auscultación, la colecistectomía, a modo de ejemplos. Pues bien, el clínico que gana su vida, utilizando conceptos, medicamentos o procedimientos creados con anterioridad a su existencia, moralmente tiene la responsabilidad de conocer, siquiera los nombres de los investigadores, las circunstancias que llevaron a la génesis de los descubrimientos. No se es "bien nacido", si desconocemos lo que es parte de nuestra propia historia y lo que posibilita nuestro accionar.

3.- La historia de la medicina es una poderosa ayuda para el logro de la claridad intelectual que necesitamos, por ejemplo, para el diagnóstico de una estenosis mitral, sus posibilidades de tratamiento y la comprensión de su cirugía. Conocer los nombres de quienes han hecho posible nuestro trabajo, las investigaciones y el esfuerzo que costó, posibilitar una cirugía de la estenosis mitral, proporciona al clínico una dimensión de profundidad y de saber.

4.- La historia de la medicina ofrece al médico una sutil y radical instancia para el ejercicio de la libertad de la mente. Muchas veces los hombres de ciencia han confundido "lo actualmente en vigor" con lo "definitivamente válido". Nada hay mas liberador que el acto de contemplar como el curso de la historia, es el piso sobre el que arraigan el descubrimiento o la creación de hechos y conceptos de vigencia perdurable. También es la historia, la atmósfera en que surgen y se esfuman doctrinas o saberes que en un momento parecieron desafiar al erosivo tránsito del tiempo. El "antidogmatismo", que contra la tiranía de los sistemas, tan oportunamente propuso a los médicos Gregorio Marañón, tiene en el saber histórico su principal recurso.

5.- La formación histórica entrega cierta opción a la originalidad, por no pocas razones:

A.- Toda investigación científica seria supone un dominio intelectual solvente de los antecedentes y de la historia del tema en cuestión.

B.- El conocimiento del pasado enseña no solo "lo que en ese pasado fue", sino también "lo que pudo ser y no fue". En un nivel histórico de antaño encontraremos posibilidades intelectuales o técnicas, no convenientes utilizadas entonces, como la sicoterapia verbal, valga este ejemplo, durante los años subsiguientes a la redacción de los diálogos de Platón.

C.- Pensemos en la actitud mental del renacentista Vesalio ante el antiguo y formidable Galeno, la lectura de las reglas y consejos para la investigación científica de Ramón y Cajal, ellas pueden suscitar en el alma del lector ambicioso el propósito de emularlas o superarlas por sí mismo.

D.- Determinados hallazgos y saberes del pasado pueden haber sido olvidados por la ciencia ulterior a ellos. Ejemplo: la auscultación del tórax, desconocida por los médicos hasta comienzos del Siglo XIX, tras haber sido claramente descrita en uno de los tratados del Corpus Hippocraticum, la circulación menor, explícitamente mencionada por el médico árabe Ibn-An-Nafis, es total y universalmente desconocida hasta la publicación en el Siglo XIII del famoso texto de Miguel Serveto. Finalmente la variolización preventiva practicada por los chinos varios siglos A.C. e indudablemente muy anterior a los descubrimientos de Jenner (el polvo de las costras se raspaba y se colocaba en la mucosa nasal).

Es considerable la cantidad de hechos, ideas y técnicas que han dormido sueño de biblioteca a lo largo de la historia. "Vosotras civilizaciones, sabed que sois mortales" escribió el poeta Paul Valery. Todas lo son aunque sus creaciones parezcan a veces perdurables. Ante la imposibilidad de abarcar todas las culturas arcaicas extinguidas, sólo analizaré someramente algunas de ellas.

La medicina asirio-babilónica: La zona geográfica comprendida entre el Tigris y el Eufrates, por esta razón llamada Mesopotamia "tierra entre ríos" ha sido desde el neolítico escenario de varias culturas totales y definitivamente extinguidas: la Sumeria, la Acadia, la Asiria y la Babilónica. A lo largo de tres milenios y medio, desde que en las tierras bajas próximas al Golfo Pérsico, aparecen las primeras ciudades sumerias (hacia el año 4000 A.C.) hasta que el imperio babilónico es destruido por los Persas (año 539 A.C.). Los pueblos mesopotámicos viven un destino histórico cuya continuidad permite analizar la medicina de estos tres largos milenios. Podemos distinguir en ella la idea del hombre, la concepción de la enfermedad, el tratamiento de los enfermos y la figura social del sanador.

La idea del hombre: Pocas veces la condición humana ha sido sentida como esencial y permanentemente sometida a la divinidad, con tanta fuerza como en Asiria y Babilonia. Una densa malla de tabúes y obligaciones religiosas y morales, frente a los dioses como ante quienes humanamente los representan sean, Sacerdotes, Reyes o Señores, envolvía opresivamente la existencia del individuo desde su nacimiento hasta su muerte. Para que los dioses habitasen en una morada capaz de alegrar su corazón, Marduk creó la humanidad, dice una tablilla asiria. El corazón de los dioses solo se alegraba, cuando los hombres cumplían fielmente los múltiples mandatos que ellos les habían impuesto. De no ser así pronto enviaban sobre los mortales, su castigo en forma de infortunio, dolor, angustia y especialmente como enfermedades.

En la historia moderna hasta los albores del siglo XIX las cosas no habían cambiado tan substantivamente. Afortunadamente la historia de las religiones ha ido lentamente, tal vez muy lentamente, evolucionando con ella los conceptos de salud y enfermedad.

Concepción de la enfermedad: En la cultura asirio-babilónica la enfermedad fue básica y primariamente entendida como un castigo de los dioses, a causa de pecados cometidos por el paciente. En rigor la interpretación de la enfermedad como castigo aparece en todas las formas de las culturas primitivas. Sin embargo, esta interpretación se vivió en forma particularmente fuerte entre los Asirios y Babilónicos.

No puede así extrañar que una misma palabra asiria Sheter, signifique a la vez cólera de los dioses, pecado, castigo, y especialmente enfermedad. Pese al anacronismo que ello implica, no es ilícito decir que el enfermo era un "excomulgado" por impureza moral, de la cual el síntoma corporal, fiebre, úlcera, parálisis y tumores, sería una penosa manifestación sensible. Después de muchos milenios en la medicina practicada en los monasterios de la Edad Media, estos conceptos tenían cierta vigencia.

Así entendidos la esencia y la causación de la enfermedad, el "diagnóstico" de ella quedaba coherentemente integrado por las siguientes prácticas y nociones.

1.- El interrogatorio a que ritualmente era sometido el enfermo con el objetivo de saber que pecado había cometido era mas o menos así "¿Has excitado al padre contra el hijo?, ¿al hijo contra el padre?, ¿al amigo contra el amigo? ¿has dicho sí por no? ¿has usado falsas balanzas?". Esta pregunta de la cultura babilónica, tiene una terrible vigencia en actividades comerciales actuales.

En suma era un "examen de consciencia", el que se encuentra contenido en tablillas cuneiformes descifradas posteriormente y que abarcaba aspectos de la conducta moral, de la conducta social, infracciones de mitos, tabúes, etc.

2.- La adivinación, toda la extensa gama de los ritos mágicos, que daban a conocer, bajo forma de presagio, la índole y el pronóstico de la dolencia. La Empiromancia o adivinación por fuego y la llama, la lecanomancia o comportamiento de sustancias polvorientas vertidas sobre el agua de una taza. Actualmente las adivinas criollas hacen sus presagios con las hojas de té y las manchas de café. La Orinomancia, o presagios por los sueños. A este respecto recordemos la actuación de José en la corte del Faraón, ciertos aspectos de la medicina chamánica colombiana y la presencia de curanderos actuales que gozan de gran prestigio. Los sacerdotes asirios practicaron la hepatoscopia, cuidadoso examen del hígado de un animal sacrificado. Si en la cima del Na, ante el surco del Na (Na: cierta región del hígado) hay una depresión, el hijo del hombre morirá. Afortunadamente desde la época Asiria, al trasplante hepático actual ha habido un notorio progreso.

3.- Como es obvio las enfermedades copiosamente mencionadas en las tablillas de contenido médico, nunca pasaron mas allá de la denominación de los síntomas morbosos mas llamativos.

Si los datos obtenidos merced al interrogatorio ritual eran positivos, y sí la adivinación no indicaba que la muerte era una decisión inexorable de los dioses, se procedía al tratamiento. Este era coherente con esta concepción primitiva, religiosa y moral de la enfermedad. Elementos destacados del mismo fueron el exorcismo, no tan alejado de nuestros tiempos, la ofrenda a los dioses, la plegaria, el sacrificio ritual, que encontramos en la religión azteca así como la astrología y las ceremonias mágicas.

Todo esto no quiere decir que el sanador babilónico no recurriese también al medicamento y a la intervención quirúrgica. Se conocían hasta 250 plantas medicinales, 120 sustancias minerales y 180 de origen animal, las que son mencionadas en las tablillas mesopotámicas, según los pacientes trabajos de Thomson. En una de ellas se menciona el tratamiento para las enfermedades del corazón, "harina de Dátiles, hojas de Digital, corteza de Tebesu". No estaban tan lejos los Babilónicos del manejo actual de la insuficiencia cardíaca. Además de estas curas farmacológicas, existían el empleo del baño, el calor, el masaje y ciertos procedimientos como la evacuación de los abscesos, operación de cataratas, extracciones dentarias, flebotomías, etc. No debemos pensar que existían una yuxtaposición de remedios mágicos y de procedimientos, estos últimos los procedimientos, sólo se usaban si los dioses lo permitían y el comportamiento de las divinidades era por decir lo menos, caprichoso. El sanador cobraba honorarios y se hallaba sometido a fuertes sanciones y a una responsabilidad social perfectamente regulada por las leyes. Hasta 13 artículos del cuerpo legal de la antigua Mesopotamia, EL CÓDIGO DE HAMMURABI (hacia el año 1800 A.C.) se hallan consagrados a la práctica de la profesión médica. Definitivamente las cosas no han cambiado sustancialmente para los médicos.

Pero que ocurría, si el paciente pese a su mejor voluntad autoanalítica, no descubría en su conducta pecado alguno. La convicción de que el hombre puede pecar sin quererlo ni saberlo, fue en tales casos una de las actitudes que adoptó el Asirio.

De alguna manera la acongojada perplejidad contenida en el poema del Justo Doliente "Al que ha jurado en vano el nombre de Dios, he sido yo asimilado. Pero yo sólo he pensado en la súplica y en la plegaria, la plegaria ha sido mi regla; la ofrenda mi ley". Es el insondable problema del dolor no merecido,

serían formas posteriores el libro de Job y la tragedia Griega. Surgió así en el alma del hombre de Asiria y Babilonia el concepto del dolor no merecido, este concepto será olvidado sucesivamente a lo largo de la historia, con las Guerras, los Pogrom y los Gulag.

Dr. Hernán Arancibia Ortúzar,
Profesor asociado de Cirugía,
Departamento de Cirugía,
Campus Oriente,
Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.

EFFECTOS DE LA LIDOCAÍNA (LESIÓN CORTICAL REVERSIBLE) SOBRE LOS ERRORES DE MEMORIA DE CORTO Y LARGO PLAZO EN RATAS

JORGE BRICEÑO F.¹, ANA DÍAZ F.¹, ESTEBAN FUENTES G.¹, DRA. TERESA PINTO H.²

EFFECTS OF LIDOCAINE USE ON SHORT AND LONG TERM MEMORY MISTAKES IN RATAS

Background. Spatial memory in rats has been widely studied in Olton octagonal maze (OM) and Morris water maze to investigate its structure in working and long term memory. Previous studies, with a non reversible lesion, show the magnitude of the extrastriated-anteromedial visual cortex (EAVC) in long term memory (LTM). Our goal is to elucidate, by means of reversible cortical lesion (lidocaína), this area's function within LTM and working memory (WM) using the modified (OM).

Methods. We trained n experimental group of 6 and a control group of 4 Hooded Machos rats in modified OM during 20 sessions. We injected lidocaine in the experimental group with microdialysis probes implanted with stereotaxic surgery.

Results. Comparing WM and LTM mistakes under the effect of lidocaine, we found significant differences in the experimental group only such as WM and LTM.

Conclusions. EAVC is relevant in both types of memory.

Key Words: memory, lidocaine, rats, visual cortex, octagonal maze.

INTRODUCCIÓN

El comportamiento espacial de los roedores en su medio natural, muestra que algunas especies utilizan una estrategia de gana-cambia (win shift) para obtener su alimento, es decir, no vuelven al sitio donde se han alimentado previamente. Este tipo de estrategia les permite protegerse del medio, de los predadores, ahorrar tiempo y energía.

Los hábitos espaciales tienen gran importancia biológica para los seres vivos, permiten encontrar la fuente de alimentación y por lo tanto aseguran su supervivencia. Es sabido que los predadores esconden bajo tierra parte de la presa y más tarde pueden ubicar el lugar con precisión. La posibilidades de lograrlo en el ambiente natural, que es complejo y cambiante, no sería posible usando claves proximales o kinestésicas. Muchos autores coinciden en que es necesario integrar señales distales en un mapa representacional y cognitivo. En la ontogenia aparecerían primero las estrategias con claves proximales (egocéntricas) olfatorias, táctiles y kinestésicas; y posteriormente las que utilizan estímulos distales (alocéntricas) como las visuales

y auditivas. Las situaciones experimentales más usadas en el estudio de la memoria espacial han sido los laberintos, especialmente el de Morris y el de Olton.

El laberinto octogonal de Olton (1, 2) exige del animal para su solución la estrategia gana-cambia. El animal debe recorrer los ocho brazos sin repetir ninguno. Todos los autores coinciden que está involucrada una memoria de corta huella pues debe recordar las vías ya recorridas y cuales les falta por recorrer. La huella mnémica debe permanecer activa hasta terminar la tarea, esta se denomina Memoria de Trabajo (MT), que es un tipo de memoria de corta huella. Posteriormente otros autores modificaron el Laberinto Olton de 8 brazos por uno llamado de Olton 4 x 4 (3). Este último permite medir tanto la Memoria de Corto (MCP) como la de Largo Plazo (MLP) (4, 5).

En cuanto a las estructuras neurológicas involucradas, el hipocampo (5) y las áreas corticales extraestriadas antero-medial (CVEAM) son relevantes en los hábitos visuoespaciales y tendrían un rol en la Memoria de Largo Plazo. En este laboratorio se ha demostrado, que lesiones irreversibles de CVEAM con ácido iboténico, en ratas experimentales en el Laberinto de Agua de

¹ Estudiante 3º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Profesora Titular de Fisiología y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Morris, provocarían en estas ratas, un déficit significativo en la latencia para encontrar la plataforma de escape (6).

Objetivos:

El papel de la corteza cerebral en memoria de corto plazo en roedores ha sido escasamente estudiado, por esto nos propusimos investigar el rol que jugaría la corteza extraestriada antero-medial tanto en la Memoria de Corto plazo (MCP) como en la Memoria de Largo plazo (MLP) en la resolución de una tarea visuoespacial, en el Laberinto Octogonal de Olton Modificado (4 X 4). Se aplicó localmente lidocaína en CVEAM, (lesión reversible (3)), tratando de confirmar nuestra hipótesis de que esta área juega un rol importante tanto en la MLP como en la MCP.

MATERIAL Y MÉTODO

Aparato:

Laberinto de Olton modificado (4 x 4) (Figura 1), tiene una plataforma central octogonal de 34 cm de diámetro de la que salen 8 brazos, con dimensiones de 71 cm de largo por 7,5 de ancho cada uno. Los brazos en su extremo distal presentan un depósito circular para el alimento (recompensa) que está oculto a la vista de la rata. El laberinto tiene una elevación de 96 cm desde el suelo (Figura 1).

Sujetos:

Se utilizaron 10 ratas Hooded (Long-Evans) machos, entre 265-280 g, criadas en vivero bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido de 12:12 horas. Las ratas fueron deprivadas de comida hasta tener el 95% de su peso inicial.

Se formaron 2 grupos: un grupo control (n = 4) que fue operado pero no fue inyectado y un grupo experimental (n = 6).

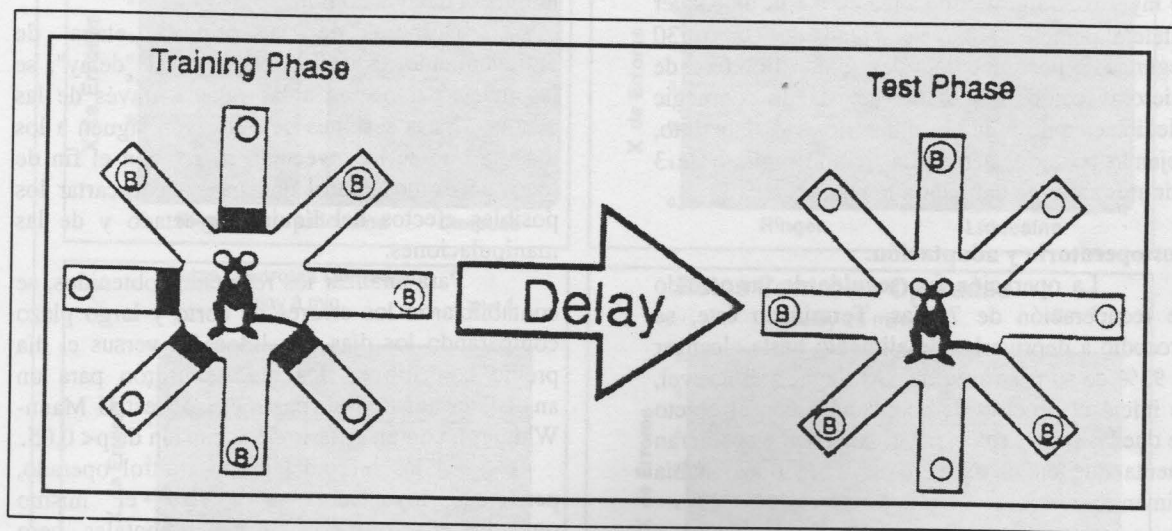


Figura 1. En la fase de entrenamiento (training phase), se bloquean 4 brazos al azar. Una vez dentro del laberinto la rata debe explorar los 4 brazos restantes, y debe comer el alimento (refuerzo) que hay en su extremo distal. En la exploración la rata no debe entrar a un brazo ya visitado, esto constituye un error en la MCP. Una vez terminada la tarea, la rata es retirada. Luego de un delay (de 8 o 25 min), la rata es devuelta al laberinto (test phase), esta vez sin bloqueos. En este caso la rata debe explorar solo los brazos que anteriormente estaban bloqueados (estrategia win-shift), en los cuales hay refuerzo. Si la rata vuelve a un brazo en el que ya había estado en la fase de entrenamiento, se considera como error en la MLP.

Cirugía Estereotáxica:

Se realizó una pre-anestesia con 0,5 ml de una solución de hidrato de cloral 7% con el

objeto de ubicarlas adecuadamente en el equipo estereotáxico de Knof; una vez posicionadas se les administró Halotano 1,5-2%, durante todo el

procedimiento. Luego se aplicó lidocaína 2% sobre la piel. Se hizo una pequeña incisión en la línea media del cráneo, una vez expuesto el hueso se determinaron las coordenadas del área a canular utilizando Bregma como punto de referencia. Los parámetros estereotáxicos fueron -4,2 mm eje AP, +3,4 mm ML y 0,5 mm eje DV. Mediante una pequeña perforación en el cráneo se tuvo acceso a la duramadre. En ésta se hizo una incisión tangencial que permitió la implantación de la cánula guía CMA/7, a una profundidad de 0,07 mm desde la duramadre. Estas se fijaron al cráneo por medio de cemento dental que se "ancló" a dos tornillos, previamente instalados a cada lado del Bregma, para evitar el desplazamiento de la estructura.

Método de inyección:

Las sondas de microdiálisis CMA/12 (cat n° 8309561 marca CMA/microdiálisis AB) fueron modificadas, cortando su porción dializante para transformarla en cánula de inyección, ésta fue introducida en la cánula guía (VCMA 17) 0,2 mm más allá de la punta.

En una sala vecina a la del entrenamiento se inyectó 20 µgr de lidocaína en 0,5 µl de Ringer bilateralmente, a una velocidad de 0,5 µl/30 segundos por medio de una Bomba de microinyección CMA/100 n° 1 de Carnegic Medicine antes de introducirlos al laberinto, dejando posteriormente un tiempo mínimo de 3 minutos antes de entrenar a la rata.

Postoperatorio y adaptación:

La operación fue seguida de un período de recuperación de 7 días. Terminado éste, se procedió a privarlas de alimento hasta alcanzar el 95% de su peso original. Al llegar a este nivel, se inició el proceso de adaptación, con el objeto de que las ratas exploraran el laberinto y se dieran cuenta que en el extremo de cada brazo había alimento.

Entrenamiento:

Este consiste en 20 sesiones consecutivas, 1 diaria. Cada sesión consta de 2 etapas:

- Primera Etapa de entrenamiento: Se bloquea la entrada de 4 brazos elegidos al azar y en los 4 brazos libres se coloca el alimento. Las ratas son puestas dentro del laberinto por un período máximo de 10 minutos. Si las ratas se comen el alimento en los 4 brazos antes del tiempo máximo, son sacadas del laberinto.

- Segunda Etapa de prueba o Test: Se quita el bloqueo de los 4 brazos y se coloca el alimento en

los brazos bloqueados en la etapa control. Las ratas son puestas en el laberinto, esta vez no deben visitar los cuatro brazos ya recorridos. El tiempo que una rata puede permanecer en el laberinto es de 10 minutos, concluido éste, la rata es retirada aunque no haya completado la tarea.

Entre ambas etapas del entrenamiento hay un retardo (delay) de 8 minutos, exceptuando las dos últimas sesiones que tuvieron un delay de 25 min.

Los errores cometidos por las ratas pueden ser de 2 tipos:

- Error A o de MLP: Se produce cuando la rata vuelve a entrar a un brazo en el que ya había comido en la primera etapa.

- Error B o de MCP: Se produce cuando durante el test (segunda etapa), la rata entra a un brazo que ya había visitado.

El criterio de aprendizaje se definió como el momento en que los errores promedio de las ratas no sobrepasaban un error en la Etapa de Test. El número total de sesiones depende por lo tanto, del tiempo que demoren en alcanzar este promedio, una vez alcanzado, se comprueba que la rata realmente emplea MLP, para lo cual se amplía el delay a 25 min.

Después de la primera etapa de entrenamiento, específicamente en el "delay", se les inyectó lidocaína a las ratas a través de las cánulas. Estas sesiones de inyección siguen a los días en que se ha inyectado suero, con el fin de tener un grupo control que permita descartar los posibles efectos del líquido inyectado y de las manipulaciones.

Para analizar los resultados obtenidos, se contabilizaron los errores de corto y largo plazo comparando los días con lidocaína versus el día previo con Ringer, los que se usaron para un análisis estadístico no paramétrico (test U Mann-Whitney), con un criterio de exclusión de $p < 0,05$.

En las ratas del grupo control operado, pero no inyectado, se realizó el mismo procedimiento que con las experimentales, pero estas se utilizarán solo para evaluar los efectos de la cirugía e implantación de cánulas, en el comportamiento de las ratas.

Finalmente, después de sacrificar a las ratas, se realizaron cortes histológicos del cerebro, para controlar el lugar de implantación de las cánulas.

RESULTADOS

Una vez terminado el entrenamiento, se procedió a comparar los errores cometidos por el Grupo Experimental de ratas en dos de las sesiones con lidocaína, con respecto a los cometidos el día anterior y posterior a esta. Los resultados (Figura 2A) evidencian un significativo aumento de los errores que involucran tanto MCP como MLP en los días de inyección, con respecto al día anterior (Ringer) y al día post-inyección. Este estudio se hizo a nivel de la octava sesión (Figura 2A) y en la última (Figura 2B), con retardo de 8 min. y 25 min. respectivamente.

Para las ratas experimentales los resultados de las sesiones con delay de 8 minutos fueron de $p = 0,016$ para MCP y de $p = 0,008$ para

MLP; y los de las sesiones con delay de 25 minutos fueron de $p = 0,016$ para MCP y de $p = 0,048$ para MLP.

En la figura 2C se muestra el comportamiento del grupo control operado y no inyectado en los mismos días en que se evaluó el efecto de la lidocaína en el comportamiento del grupo experimental. No hay cambios significativos en los errores de MLP, pero se ve un descenso progresivo de los errores de corto plazo.

La última sesión de entrenamiento se realizó con un delay de 25 min. con el propósito de comprobar que los sujetos realmente estaban ocupando MLP en la solución de la tarea (Figuras 2B y 2D), esta arrojó resultados positivos, confirmando la utilización de esta.

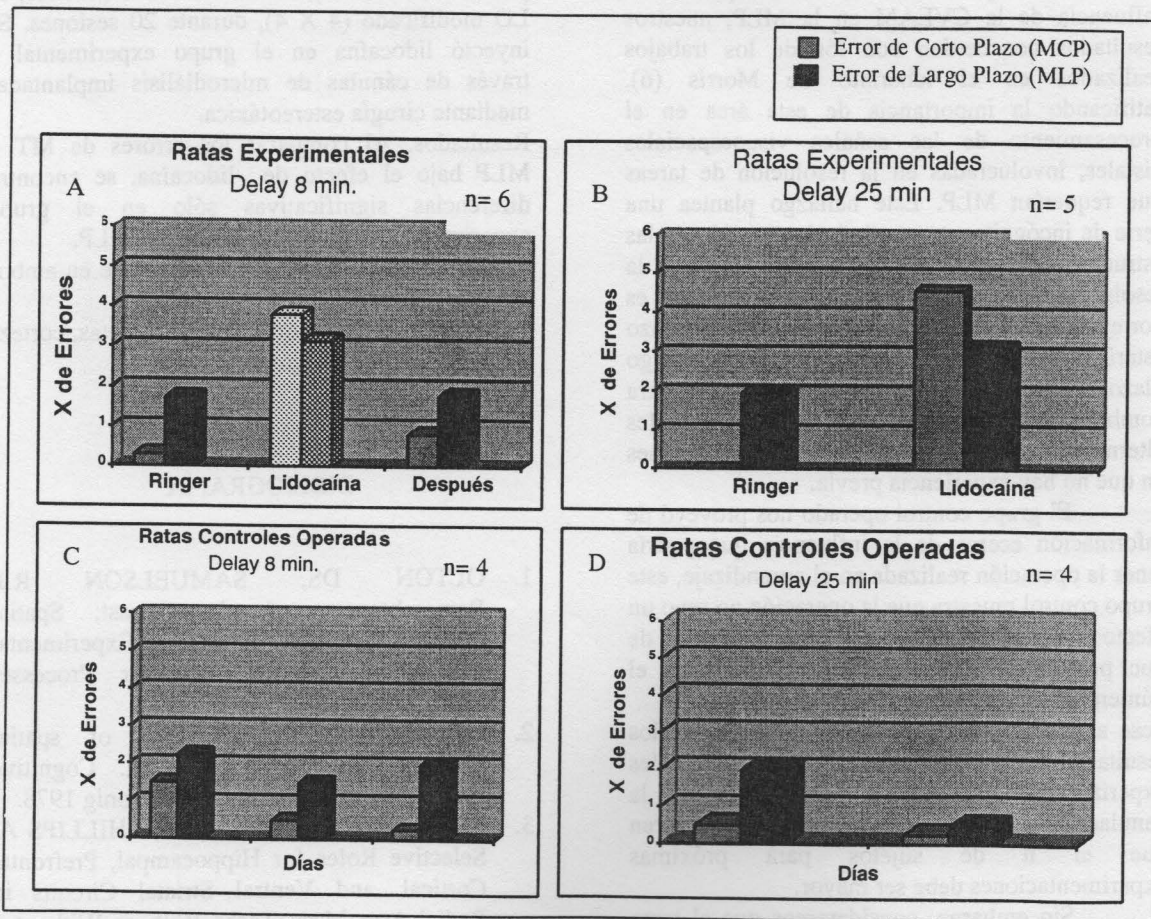


Figura 2. Efectos de la lidocaína sobre los errores de MCP y MLP. En la parte superior se muestra el comportamiento de las ratas experimentales en dos etapas del entrenamiento. En A y B se compara el promedio de errores de MCP (■) y MLP (■) en tres días consecutivos: ringer – lidocaína – día después de la inyección con lidocaína, con un retardo de 8 min. en A y 25 min. en B. En esta última, aparecen sólo dos días: ringer y lidocaína. En los gráficos inferiores, C y D, se muestra el comportamiento del grupo control operado pero no inyectado, en las sesiones de los días correspondientes a la de los grupos experimentales representados en A y B. Nótese el descenso progresivo en los errores MCP en los gráficos C y D.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, inhibiciones transientes bilaterales con lidocaína en la CVEAM mostraron el rol de esta área en la resolución de tareas que involucraban memorias tanto de corto como largo plazo. Esto constituye un hallazgo, ya que se había considerado que la resolución de tareas que involucraban MCP dependía fundamentalmente del lóbulo frontal y estructuras subcorticales (3). En estudios realizados en este laboratorio en los cuales se lesionaba esta área en forma irreversible con ácido iboténico, no se encontraron cambios significativos en los errores que cometían las ratas dentro del laberinto (comunicación personal T.P.). Con respecto a la influencia de la CVEAM en la MLP, nuestros resultados concuerdan con los de los trabajos realizados en el laberinto de Morris (6), ratificando la importancia de esta área en el procesamiento de las señales visuoespaciales distales, involucradas en la resolución de tareas que requerían MLP. Este hallazgo plantea una serie de incógnitas acerca de la interacción de las estructuras cognitivas involucradas en la resolución de este tipo de tareas. Una de éstas es por ejemplo, conocer si la memoria de corto plazo estaría siendo "corticalizada" por la de Largo plazo, cuando ambas actúan de manera combinada. O bien, que otros circuitos neurales alternativos estarían involucrados en situaciones en que no hay experiencia previa.

El grupo control operado nos proveyó de información acerca de la influencia que podría tener la operación realizada en el aprendizaje, este grupo control muestra que la operación no tuvo un efecto observable, ya que las ratas a medida de que progresaba el entrenamiento disminuían el número de errores cometidos.

Pese a que el estudio estadístico mostró que los resultados son significativos, dificultades experimentales, como la exactitud de la canulación y la permanencia de estas, sugieren que el n de sujetos para próximas experimentaciones debe ser mayor.

Sin embargo, consideramos que el tema no esta agotado y que futuras investigaciones podrían, dilucidar cómo y cuando la CVEAM se involucra en memoria de corto plazo.

RESUMEN

Antecedentes. La memoria espacial en ratas ha sido ampliamente estudiada en el laberinto octogonal de Olton (LO) y el de agua de Morris, lo que ha permitido conocer mejor la estructura de esta, tanto en la de trabajo (MT) como en la de largo plazo (MLP). Estudios previos, mediante lesión no reversible, demuestran la importancia de la Corteza visual extraestriada-anteromedial (CVEAM) en MLP (5). Nos propusimos dilucidar mediante lesiones corticales reversibles (lidocaína), la función de esta área en la MLP y MT empleando el LO modificado (4 x 4).

Métodos. Se entrenó un grupo experimental (n=6) y uno control (n=4), de ratas Hooded Machos, en LO modificado (4 X 4), durante 20 sesiones. Se inyectó lidocaína en el grupo experimental a través de cánulas de microdiálisis implantadas mediante cirugía estereotáxica.

Resultados. Al comparar los errores de MT y MLP bajo el efecto de lidocaína, se encontró diferencias significativas sólo en el grupo experimental, tanto en MT como en MLP.

Conclusiones. La CVEAM es relevante en ambos tipos de memoria.

Palabras claves: memoria, lidocaína, ratas, corteza visual, laberinto octogonal.

BIBLIOGRAFÍA

1. OLTON DS, SAMUELSON R.J. Remembrances of places past: Spatial memory in the rat. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 1976; 2: 97-116.
2. OLTON DS. Characteristics of spatial memory. En: Hulse S et al. *Cognitive Processes in Animal Behavior*. Honig 1978.
3. FLORESCO S, SEAMANS J, PHILLIPS A. Selective Roles for Hippocampal, Prefrontal Cortical, and Ventral Striatal Circuits in Radial-Arm Maze Tasks With or Without a Delay. *The Journal of Neuroscience* 1997; 17(5): 1880-1890.
4. SEAMANS J, PHILLIPS A. Selective Memory Impairments Produced by Transient Lidocaine-Induced Lesions of Nucleus Accumbens in Rats. *Behavioral Neuroscience* 1994; 108 (3): 456-468.

5. O'KEEFE J, NADEL L. The hippocampus as a cognitive map. Oxford University Press 1978.
6. ESPINOZA S, PINTO T, PASSING C, CARREÑO F, MARCHANT F, URZÚA C. Deficit in the Anteromedial Extrastriate Cortex in Rats. *Physiology & Behavior* 1999; 66 (3); 493-496.

AGRADECIMIENTOS

Nuestros agradecimientos a la Dra. Teresa Pinto quien nos dirigió, por su paciencia y dedicación y a su asistente el Sr. Aníbal Martínez. También debemos nuestro agradecimiento a los doctores Mario Herrera- Marschitz y Diego Bustamante gracias a los cuales fue posible implantar las cánulas de microdiálisis.

Correspondencia:
Jorge Briceño F.
jacobri@hotmail.com

EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON VINO TINTO DISMINUYE EL DAÑO RENAL POR RABDOMIOLISIS

RODRIGO CASTILLO P.¹, MATÍAS HOUSE S.², RODRIGO CARRASCO L.¹,
YALDA LUCERO A.³, DR. RAMÓN RODRIGO S.⁴

CHRONIC TREATMENT WITH RED WINE LOWERS RENAL DAMAGE SECONDARY TO RABDOMYOLISIS

Background. Mioglobinuric renal failure is associated to oxidative stress, which may be lowered with red wine.

Methods. Rats received red wine for 10 weeks, and a control group received only water. Rbdomyolisis was stimulated with a i.m. administration of glycerol 50% (10 ml/Kg). We evaluated the plasma antioxidant capacity (Ferric Reducing Ability of Plasma, FRAP), creatinemia, BUN and renal oxidative stress (lipoperoxidation, protein carbonilation, and antioxidant enzyme activity)

Results. In control group, rbdomyolisis raised lipoperoxidation, protein carbonilation, creatinie and BUN. These effects were lowered with the use of red wine, and raised FRAP in basal conditions. After the administration of glycerol, catalase and peroxide glutation activities were significantly higher than controls with glycerol.

Conclusions. Red wine protects the kidney against myoglobinuric oxidative damage raising the FRAP and renal antioxidant enzymes activity.

Key Words: rbdomyolisis, oxidative stress, kidney, wine, antioxidants.

INTRODUCCIÓN

La lisis de la fibra muscular, o rbdomyolisis, produce la liberación de elementos tóxicos del miocito a la circulación. La consecuencia para el riñón de esta alteración ha sido atribuida a una intensa vasoconstricción con necrosis del túbulo renal (1). Es sabido que la mioglobina juega un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia renal aguda en variadas situaciones clínicas (2), siendo remedada experimentalmente mediante el modelo del glicerol (3). La mioglobina filtra fácilmente a través del glomérulo y a nivel tubular se concentra y precipita, causando la obstrucción del lumen y citotoxicidad directa al epitelio debida en parte al grupo heme, el cual produce lipoperoxidación de la membrana celular (4). La degradación intratubular de la mioglobina resulta en una liberación de hierro iónico (Fe^{+2}), el cual cataliza la producción de especies reactivas del oxígeno (EROS), a través de la reacción de Fenton, mecanismo que ha sido implicado en la patogenia

de numerosas enfermedades renales. Sin embargo, el riñón posee un sistema de defensa antioxidante que inactiva las EROS, el cual es desafiado por el estado pro-oxidante que ocurre durante la mioglobinuria.

En la actualidad se dispone de pruebas fehacientes que señalan que los vegetales, entre ellos algunas frutas, el te, y particularmente el vino tinto son una fuente natural de antioxidantes que complementan a los sistemas endógenos inactivadores de EROS (5). Estudios epidemiológicos han demostrado que estas sustancias disminuyen el riesgo de aterosclerosis y cardiopatía coronaria (6), sin embargo la protección a nivel renal se ha abordado muy recientemente (7). En relación al vino tinto, estos efectos pueden ser atribuibles tanto al etanol como a los componentes no alcohólicos del vino. Entre estos últimos se encuentran diversas biomoléculas, tales como flavonoides y polifenoles. Recientes estudios han señalado que el contenido de flavonoles de los vinos tintos chilenos Cabernet Sauvignon, Merlot y Pinot

¹ Estudiante 4º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Estudiante 7º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³ Estudiante 5º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁴ Químico Farmacéutico, Profesor Asociado, Instituto de Ciencias Biomédicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Noir, es más alto que el de sus homólogos procedentes de regiones geográficas diferentes (8). A su vez, los polifenoles estarían involucrados en el reforzamiento de los sistemas antioxidantes a través de sus propiedades de inactivadores de EROS, quelantes de metales y moduladores enzimáticos (9). Varios de ellos, tales como el resveratrol y la quercetina han demostrado protección renal ante el daño oxidativo (10). La quercetina es uno de los más importantes, ya que entre sus acciones se encuentran la quelación intracelular del hierro y la mantención de las propiedades antioxidantes del plasma (11).

A pesar de que el etanol a dosis elevadas (5g/kg) puede inducir estrés oxidativo en el riñón (12, 13), también se ha demostrado que ratas que consumen dosis moderadas de solución acuosa de etanol (20%) durante 10 semanas ad libitum, no experimentan trastornos de la función renal reflejados en la velocidad de filtración glomerular (14). Sin embargo, se eleva en forma significativa la actividad renal de la catalasa (CAT, EC 1.11.1.6) (15), efecto que puede contribuir al aumento de las defensas antioxidantes. También se ha comunicado que la actividad de la superóxido dismutasa (SOD, EC 1.15.1.1) se eleva significativamente en el riñón de ratas que reciben dosis moderadas de etanol (20%) durante 32 semanas (16). La respuesta de la glutatión peroxidasa (GSH-Px) no ha sido evaluada en consumo crónico de etanol y solo se conocen los efectos de la exposición aguda que eleva la actividad de esta enzima en forma dosis dependiente (17).

El propósito del presente estudio fue probar la hipótesis que el consumo crónico de vino tinto disminuye el daño renal por mioglobulinuria, lo que se refleja en una atenuación del estrés oxidativo y de los efectos funcionales observados en el riñón.

MATERIAL Y MÉTODO

Animales de experimentación:

Ratas Wistar adultas macho, con peso de 210 ± 10 g, fueron seleccionadas del Bioterio del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Los animales fueron separados en dos grupos, cada uno con 24 ratas, colocadas en jaulas individuales y mantenidas a 24° C con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y alimentadas con una dieta balanceada. Un primer grupo (grupo caso) bebió vino tinto (Cabernet Sauvignon, Cosecha 1998,

Lomas de Cauquenes, Valle de Cauquenes, Chile) como único fluido por un período de diez semanas. El otro (grupo control) sólo bebió agua potable. El vino tinto utilizado tenía una concentración de etanol de 12,5% (v/v) y un contenido de flavonoles de 55,2 mg/dl, calculado a partir de la medición de mirecetina y quercetina (18).

El volumen de líquido ingerido diariamente se midió utilizando tubos Richter graduados, y el alimento consumido se cuantificó gravimétricamente.

Falla renal aguda inducida por rabdomiólisis:

A los dos grupos de ratas se las privó de fluidos 24 horas antes de la inyección y bajo anestesia con éter, se les inyectó, en ambas extremidades inferiores, solución de glicerol al 50% (10 ml/kg, intramuscular), lo que produce una forma de falla renal aguda mioglobínica subletal (3). El grupo control fue inyectado con igual volumen de solución de NaCl 0,9%. Luego, los animales fueron colocados en jaulas metabólicas para obtener muestras de orina, permitiéndoles el libre acceso a agua o vino tinto. Seis horas después de la inyección de glicerol las ratas fueron anestesiadas con Ketamina (4mg/Kg) y se obtuvo muestras de sangre de la arteria carótida. Las muestras de sangre fueron guardadas en tubos plásticos que contenían EDTA al 5%, y se utilizaron para medir la capacidad antioxidante del plasma (FRAP, ferric reducing ability of plasma) (19), y niveles plasmáticos de creatinina y nitrógeno ureico.

Estudios bioquímicos:

Después de obtener las muestras de sangre y orina, los riñones de las ratas anestesiadas se perfundieron con solución salina balanceada de Earle's (pH 7,40) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA). La actividad de las enzimas antioxidantes fue medida en homogenizados de corteza renal preparados en 0,25 M de sacarosa, para la determinación de la actividad de la SOD y en 1,15% de KCl - 0,010 M Tris pH 7,40, para la determinación de CAT y 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 trihidroxibenzo(c)fluoreno en solución acuosa alcalina la que produce un cromóforo con una absorbancia máxima a 525 nm (20). La unidad 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 2400g

mediante la cinética de degradación del peróxido de hidrógeno a 240 nm (21) catalizada por el sobrenadante de 2400 g; ésta 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 (22). 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:

El método fue desarrollado espectrofotométricamente a 532 nm por la reacción del ácido tiobarbitúrico a pH 3,5, seguida de la extracción con solvente mediante una mezcla de n-butanol/piridina (15/1, v/v) (23). Se utilizó tetrametoxipropano como estándar y el nivel de peróxidos de lípidos fue expresado como nmoles de malondialdehído (MDA)/mg de proteínas.

Carbonilación de proteínas:

La medición de la oxidación de proteínas fue desarrollada por la determinación espectrofotométrica del contenido de carbonilos, basada en la reacción de 2,4-dinitrofenilhidrazina con los grupos carbonilo de las proteínas. El resultado se expresó en nmol de carbonilos/mg de proteína.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

El manejo de las ratas fue llevado de acuerdo con las normas éticas aceptadas internacionalmente.

Análisis estadísticos:

Los resultados fueron expresados como promedios \pm EE (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 Bonferroni. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas con un $p < 0,05$.

RESULTADOS

Consumo:

La Tabla 1 muestra los datos con respecto a ganancia de peso y consumo de fluidos en los grupos caso y control durante el período experimental. La ganancia de peso observada en el grupo de ratas que consumieron vino tinto no mostró diferencias significativas respecto a aquellas que bebieron sólo agua. A su vez, la ingesta de fluido no mostró diferencias significativas en ningún grupo.

Efecto de la rhabdomiólisis sobre la función renal:

La Tabla 2 muestra los niveles plasmáticos de creatinina y nitrógeno ureico (BUN). Seis horas después de la inyección de glicerol, la creatininemia y el BUN en el grupo control aumentaron 2,16 y 1,7 veces, respectivamente ($p < 0,05$). La administración de vino tinto disminuyó este efecto a 1,1 y 1,2 veces, respectivamente.

Tabla 1. Ganancia de peso y consumo de líquido de los grupos caso y control durante el período experimental.

Parámetro	Control	Caso
Ganancia de peso corporal (g/día/100g de PC)	2,84 \pm 0,17	2,69 \pm 0,15
Consumo de líquido (ml/día/100g de PC)	9,9 \pm 0,32	8,95 \pm 1,5

Los resultados corresponden al promedio \pm error estándar de la media (EE) para 18 a 20 ratas PC, peso corporal. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos con $p < 0,05$.

Tabla 2. Efectos de la rhabdomiólisis en la creatinina y el nitrógeno ureico plasmáticos de los grupos caso y control.

Parámetro mg/dl	Grupo caso		Grupo control	
	Basal	Glicerol ^{a,b}	Basal	Glicerol ^a
Creat.	0,56 \pm 0,02	0,62 \pm 0,027	0,5 \pm 0,04	1,08 \pm 0,02
BUN	20 \pm 1	24 \pm 1	19 \pm 1	34 \pm 2

Los resultados corresponden al promedio \pm error estándar de la media (EE) para 12 a 14 ratas. Las diferencias estadísticamente significativas, con $p < 0,05$, son indicadas en letras superíndice: ^av/s basal, ^b v/s control-glicerol.

Medición del estrés oxidativo:

Capacidad antioxidante del plasma: Los valores basales para la capacidad antioxidante del plasma expresada en el parámetro FRAP (ferric reducing

ability of plasma) (μM) para el grupo caso y el grupo control fueron $358,2 \pm 12$ y $251,7 \pm 8$ ($n = 20$), respectivamente, siendo significativamente mayores los valores del grupo caso.

Enzimas antioxidantes: La Tabla 3 muestra el efecto de la rabiomiólisis sobre la actividad de CAT, SOD y GSH-Px en corteza renal. Los valores basales de CAT y GSH-Px en el grupo caso, fueron significativamente más altos que en el grupo control. A su vez la actividad de SOD no resultó afectada por el tratamiento con vino tinto. Después de la inyección de glicerol, la actividad de las tres enzimas antioxidantes disminuyó en ambos grupos, pero en el grupo caso sometido a rabiomiólisis, esta actividad no fue significativamente diferente del valor basal del grupo control.

Liperoxidación y carbonilación de proteínas: La producción de MDA y el contenido de carbonilos (nmol/mg de proteínas) de la corteza renal del grupo control y el grupo caso, se muestran en la Tabla 4. En condiciones basales, la producción de MDA en el grupo caso fue significativamente más baja que en el grupo control ($p < 0,05$) y el contenido de carbonilos no fue diferente entre ambos grupos. Después de la inyección de glicerol, en el grupo control la producción de MDA y carbonilación de proteínas se incrementaron en forma significativa, mientras que en el grupo caso el MDA aumentó pero no así la carbonilación. Se puede decir que los valores de MDA y carbonilos de grupo caso sometido a inyección de glicerol, no fueron estadísticamente diferentes de los valores basales del grupo control.

Tabla 3. Efectos de la rabiomiólisis en la actividad de las enzimas catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y superóxido dismutasa (SOD) en la corteza renal de los grupos caso y control.

Parámetro	Grupo caso		Grupo control	
	Basal	Glicerol	Basal	Glicerol
CAT (k/mg prot)	$0,71 \pm 0,024^b$	$0,41 \pm 0,012^a$	$0,42 \pm 0,018^*$	$0,29 \pm 0,06^{a,*}$
GSH-Px (U/mg prot)	$0,47 \pm 0,021^b$	$0,35 \pm 0,022^a$	$0,30 \pm 0,026^*$	$0,16 \pm 0,012^{a,*}$
SOD (U/mg prot)	$11,36 \pm 0,84^*$	$9,89 \pm 0,63$	$10,31 \pm 0,82^*$	$8,63 \pm 0,42^{a,*}$

Los resultados corresponden al promedio \pm error estándar de la media (EE) para 15 a 17 ratas. Las diferencias estadísticamente significativas, con $p < 0,05$, son indicadas en letras superíndices: ^a v/s basal, ^b v/s control-basal. No significativamente diferente: * v/s caso, * v/s glicerol.

Tabla 4. Efectos de la rabiomiólisis en la liperoxidación (producción de MDA) y oxidación de proteínas (carbonilos) en la corteza renal de los grupos caso y control.

Parámetro (Mmol/mg prot)	Grupo caso		Grupo control	
	Basal	Glicerol	Basal	Glicerol
MDA	$2,10 \pm 0,1^b$	$3,50 \pm 0,20^a$	$3,56 \pm 0,2^*$	$6,02 \pm 0,30^{a,*}$
Carbonilos	$1,20 \pm 0,1^*$	$1,53 \pm 0,25$	$1,32 \pm 0,1^*$	$2,14 \pm 0,32^{a,*}$

En condiciones basales y a las seis horas siguientes de la inyección intramuscular de glicerol. Los resultados corresponden al promedio \pm error estándar de la media (EE) para 16 a 18 ratas. Las diferencias estadísticamente significativas, con $p < 0,05$, son indicadas en letras superíndices: ^a v/s basal, ^b v/s control-basal. No significativamente diferente: * v/s caso, * v/s glicerol.

DISCUSIÓN

La rabiomiólisis se reconoce como causa de falla renal aguda (2), siendo en parte atribuida a la ocurrencia de estrés oxidativo. El aumento del estrés oxidativo, a nivel renal, llevaría a daño tisular por liperoxidación de membranas celulares y carbonilación de proteínas, reflejándose en un incremento de MDA y carbonilos respectivamente. Esto se traduciría en

una disminución de la función glomerular y tubular llevando a un alza en los niveles plasmáticos de creatinina y nitrógeno ureico (Tabla 2).

Otro de los elementos importantes en el daño renal por rabiomiólisis es el aumento en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las que generan un ambiente pro-oxidante a nivel renal (24) y estimulan la liberación del

grupo heme de la mioglobina por un mecanismo indirecto (25).

El mecanismo molecular de la injuria renal secundaria a mioglobinuria ocurre por dos vías. Una directa atribuida al efecto pro-oxidante del grupo heme y otra indirecta causada por la liberación de hierro conduciendo a la generación de EROS por la reacción de Fenton. La capacidad prooxidante del hierro estaría demostrada por la disminución de la lipoperoxidación y la mantención de la velocidad de filtración glomerular al administrar quelantes del hierro en conjunto con la inyección intramuscular de glicerol (24).

Dado que el riñón es un órgano altamente perfundido, recibiendo aproximadamente el 20% del gasto cardiaco (26), se podría esperar que la elevación de la capacidad antioxidante del plasma (FRAP) contribuyera a un aumento de las defensas del sistema antioxidante renal. Por otra parte el aumento del FRAP disminuiría la oxidación de LDL debido a que los polifenoles del vino tinto al adsorberse sobre la superficie de las partículas de LDL protegen a los grupos oxidables de éstas biomoléculas al interceptar la acción de los radicales libres sobre ellas. Este efecto debiera ser esperado a partir de nuestros resultados que indican una elevación significativa del FRAP en el grupo caso en relación al grupo control en condiciones basales (ver resultados).

Se sabe que la exposición aguda a etanol induce estrés oxidativo en el riñón de rata (12, 13), lo que se refleja en una caída de la relación GSH/GSSG (glutación reducido/glutación oxidado) y en un aumento de la actividad de GSH-Px, ambos efectos se ejercen en forma dosis dependiente cuando se administran dosis de etanol de 2 a 6 g/Kg (17). Por otra parte, en nuestro laboratorio, hemos encontrado que la exposición crónica de etanol (12,5%) ad libitum durante 10 semanas, resulta en una elevación de la actividad de GSH-Px y CAT en 61 y 165 % respectivamente (27). Sin embargo la actividad de SOD no resultó modificada en estas condiciones experimentales, lo que es concordante con estudios previos que revelaron que era necesario prolongar la exposición a 32 semanas para observar un incremento significativo de la actividad renal de SOD (16).

El aumento observado en la actividad de las enzimas antioxidantes debiera resultar en una mayor inactivación de EROS atenuando de esta manera los efectos deletéreos de los agentes pro-oxidantes. Esta observación concuerda con el menor efecto que tuvo la inyección de glicerol tanto en la función renal (Tabla 2) como en la

lipoperoxidación de membranas (Tabla 4) observadas las ratas previamente expuestas a etanol. A esta protección, en el caso de las ratas que recibieron vino, se debiera agregar el efecto renoprotector de los polifenoles del vino tinto de reconocido efecto antioxidante.

Los polifenoles son un grupo de biomoléculas antioxidantes que actúan aumentando los sistemas de defensa antioxidante a través de sus propiedades inactivadoras de EROS, quelantes de metales y moduladores enzimáticos (9). Ejemplos de esto incluyen sustancias como las antocianinas, el ácido gálico, las catequinas, miricetina y quercetina, entre otras. Otra acción de los polifenoles sería la capacidad de reducir la susceptibilidad de las LDL a la oxidación *in vitro* (28) e *in vivo* (29), este efecto se debería probablemente a la propiedad de inactivación de EROS. Además, los polifenoles son probablemente responsables de un aumento de la capacidad antioxidante del plasma (29 y 30). Por otra parte, el etanol contenido en el vino tinto facilita la absorción intestinal de polifenoles (31).

Como conclusión, podríamos decir que el tratamiento crónico con vino tinto disminuiría la severidad del daño renal secundario a estrés oxidativo en el modelo de mioglobinuria inducida por rabiomíolisis. Este efecto se debería al aumento de los sistemas antioxidantes, tanto extracelular (FRAP) como intracelular (enzimas antioxidantes). Debiendo atribuirse tanto al etanol como a los componentes no alcohólicos, antioxidantes particularmente abundantes en el vino tinto.

RESUMEN

Antecedentes. La falla renal mioglobinúrica se asocia a estrés oxidativo, lo que podría atenuarse por ingesta de vino..

Métodos. Ratas recibieron vino tinto por 10 semanas, los controles sólo bebieron agua. La rabiomíolisis fue causada por inyección intramuscular de glicerol al 50% (10 ml/Kg). Se evaluó la capacidad antioxidante del plasma (FRAP, ferric reducing ability of plasma), creatinemia y nitrógeno ureico (BUN) y estrés oxidativo en riñón (lipoperoxidación, carbonilación de proteínas y actividad de enzimas antioxidantes)

Resultados. En el grupo control, la rabiomíolisis aumentó la lipoperoxidación, carbonilación de proteínas, creatinina y BUN. Estos efectos fueron atenuados por vino tinto, que elevó el FRAP en condiciones basales. Después de la inyección de glicerol, las actividades de catalasa y glutación

peroxidasa fueron significativamente mayores que los controles inyectados con glicerol.

Conclusiones. El vino tinto protege al riñón contra el daño oxidativo mioglobinúrico aumentando el FRAP y la actividad de enzimas antioxidantes renales.

Palabras claves: rabdomiolisis, estrés oxidativo, riñón, vino, antioxidantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. SLATER M S, AND MULLINS R J. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients. A review. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 693-716.
2. VANHOLDER R, SEVER M S, EREK E, AND LAMEIRE N. RHABDOMYOLYSIS. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-1561.
3. ZAGER R A. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989; 60: 619-629.
4. MOORE K P, HOLT S G, PATEL R P, SVISTUNENKO D A, ZACKERT W, GOODIER D, et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 1998; 273: 31731-31737.
5. JACOB R A, AND BURRI B J. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985S-990S.
6. GIUGLIANO D. Dietary antioxidants for cardiovascular prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 38-44.
7. RODRIGO R Y RIVERA G. Renal damage mediated by oxidative stress: A hypothesis of protective effects of red wine. *Free Rad Biol Med* 2002; 33: 409 - 422.
8. MCDONAL'D M S, HUGHES M, BURNS J, LEAN M E J, MATTHEWS D, AND CROZIE A. Survey of the free and conjugated myricetin and quercetin content of red wines of different geographical origins. *J Agric Food Chem* 1998; 46: 368-375.
9. PIETTA P, SIMONETTI P, GARDANA C, BRUSAMOLINO A, MORAZZONI P, AND BOMBARDELLI E. Relationship between rate and extent of catechin absorption and plasma antioxidant status. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 895-903.
10. GIOVANNINI L, MIGLIORI M, LONGONI B M, DAS D K, BERTELLI A A, PANICHI V, et al. Resveratrol, a polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidneys. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 262-270.
11. SHOSKES D A. (1998). Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury: a new class of renoprotective agents. *Transplantation* 1998; 66: 147-152.
12. FERNÁNDEZ V, AND VIDELA L A. Effect of acute and chronic ethanol ingestion on the content of reduced glutathione of various tissues of the rat. *Experientia* 1981; 37: 392-394.
13. KERA Y, OHBORA Y, AND KOMURA S. The metabolism of acetaldehyde and not acetaldehyde itself is responsible for in vivo ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 3633-3638.
14. RODRIGO R, NOVOA E, AND GRANATA P. Effects of chronic ethanol consumption on renal clearance of electrolytes in the rat. *Med Sci Res* 1993; 21: 47-49.
15. ORELLANA M, VALDÉS E, FERNÁNDEZ J, AND RODRIGO R. Effects of chronic ethanol consumption on extramitochondrial fatty acid oxidation and ethanol metabolism by rat kidney. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 719-723.
16. DREOSTI I E, MANUEL S J, AND BUCKLEY R A. Superoxide dismutase (EC 1.15.1.1), manganese and the effect of ethanol in adult and foetal rats. *Br J Nutr* 1998; 48: 205-210.
17. SCOTT RR, REDDY K S, HUSAIN K, SCHLORFF E C, RYBAK L P, AND SOMANI S M. Dose response of ethanol on antioxidant defense system of liver, lung, and kidney in the rat. *Pathophysiology* 2000; 7: 25-32.
18. ARAYA J, RODRIGO R, ORELLANA M, AND RIVERA G. Red wine raises plasma HDL and preserves long-chain polyunsaturated fatty acids in rat kidney and erythrocytes. *Br J Nutr* 2001; 86: 189-195.
19. BENZIE I F F, AND STRAIN J J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239: 70-76.
20. NEBOT C, MOUTET M, HUET P, XU J Z, YADAN J C, AND CHAUDIERE J. Spectrophotometric assay of superoxide dismutase activity based on the activated autoxidation of a tetracyclic catechol. *Anal Biochem* 1993; 214: 442-451.
21. AEBI H. CATALASE. In *Methods in Enzymatic Analysis*. (H.U. Bergmeyer Ed.).

- New York: Ed. Academic Press 1974; 673-678.
22. FLOHÉ L, AND GUNZLER W A. Assays of glutathione peroxidase. In: *Methods in Enzymology*, (S.P. Colowic and N.O. Kaplan Eds.). New York: Ed Academic Press. 1984; 105: 114-121.
 23. OHKAWA H, OHISHI N, AND YAGI K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.
 24. PALLER M S. Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol*. 1988; 255: F539-F544.
 25. ZAGER R A, BURKHART K. Mioglobin in proximal human kidney cells: roles of Fe⁺⁺, Ca²⁺, H₂O₂, a mitochondrial electron transport. *Kidney Int*. 1997; 51:728 – 738.
 26. STEINER A, MIDDLETON S. Circulación periférica. *Aparato Circulatorio. Fisiología Humana*. Santiago: Editorial Universitaria, 1983; 91– 94.
 27. RODRIGO R, ORELLANA M, ARAYA J, BOSCO C. Rat kidney antioxidant response to long – term exposure to flavonol rich red wine. *Life Sci*. 2002. En prensa.
 28. KERRY N L, ABBEY M. Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis* 1997; 135: 93-102.
 29. DURAK I, CIMEN M Y, BÜYÜKKOÇAK S, CIMEN M Y, KAÇMAZ M, OMEROGLU E, Omeroglu E, Ozturk H S. The effect of red wine on blood antioxidant potential. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 208-213.
 30. FERRALI M, SIGNORINI C, CACIOTTI B, SUGHERINI L, CICCOLI L, GIACHETTI D, et al. Protection against damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelatin activity. *Febs Lett* 1997; 416: 123-129.
 31. DUTHIE G G, PEDERSEN M W, GARDNER P T, MORRICE P C, JENKINSON A M, McPhail D B, Steele G M. The effect of whisky and wine consumption on total phenol content and antioxidant capacity of plasma from healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 733-736.

AGRADECIMIENTOS

A los funcionarios del Laboratorio de Fisiopatología Renal de la Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile y al Dr. Ramón Rodrigo.

Esta investigación fue financiada por el Fondo de Ciencia y Tecnología (FONDECYT, proyecto 1990784).

Correspondencia:

Rodrigo Castillo P.

dcoco@mapcity.com

DIFERENCIAS EN EL SCORE DE GLEASON ENTRE BIOPSIAS PRE Y POST QUIRÚRGICAS EN EL ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO

RODRIGO LEDEZMA R.¹, MAGDALENA MIRA O.¹, JUAN ROJAS B.¹, DR. JUAN CABEZAS C.²

DIFFERENCES IN GLEASON SCORES BETWEEN PRE AND POST SURGERY BIOPSIES IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA

Background. Our goal is to determine the difference between pre and post radical prostatectomy Gleason score, specially in the poorly differentiated cancer, which may orient us to indicate an associated treatment to radical prostatectomy.

Methods. A retrospective study with 49 patients with localized prostate cancer, that underwent a radical prostatectomy. We evaluated the difference between pre and post surgery biopsies.

Results. 49,7% had no difference on Gleason score, Postop Gleason score was higher 1, 2, and 3 degrees in 16,6%, 12,5%, and 10,4% respectively, while 12,6% was lower. 4,08% of the postop biopsies had a Gleason higher or equal to 8 and from these half of them had an intermediate score.

Conclusions. The best treatment for poorly differentiated prostate cancer is still a debate. We found 4.08% of poorly differentiated cancer. We didn't find significant differences in preop and postop biopsies Gleason scores, but 2.04% changed from intermediate to high group, that would benefit with associated treatments.

Key Words: Gleason, biopsies, prostatic adenocarcinoma, prostatectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático es actualmente en Estados Unidos el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado (95,1 nuevos por 100.000) y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres (1). En Chile en tanto, en las últimas 5 décadas los egresos hospitalarios han aumentado 9,5 veces y las tasas se han cuadruplicado. Chile tiene una frecuencia de mortalidad por cáncer de próstata de nivel intermedio en la comparación internacional. En el conjunto de la mortalidad global por cáncer en Chile, el cáncer de próstata aparece con el mayor aumento del número absoluto de muertes y un ascenso anual de las tasas de 7,8% cifra que supera 8 veces el aumento global de la mortalidad por cáncer(2).

El diagnóstico de cáncer prostático se hace en base al tacto rectal, el antígeno prostático específico (APE) y la ecografía transrectal. Por décadas, el tacto rectal ha sido el eje para el diagnóstico del cáncer de próstata. Young describió la detección de cáncer de próstata quirúrgicamente resecable a través del examen rectal a principios de 1900 (3). Este examen, en dos grandes estudios de tamizaje realizados en Chile presenta una sensibilidad de 72,40% y 72,27%, una especificidad de 46,6% y 47,56%, y un valor predictivo positivo de 43,3% y 15,68%

(4, 5). La introducción del APE a la práctica clínica por el grupo Roswell Park ha inspirado nuevos esfuerzos en la detección precoz del cáncer de próstata (3), siendo actualmente el más importante de todos los marcadores tumorales utilizándose en diversos aspectos de esta patología, incluyendo diagnóstico, etapificación, seguimiento y monitorización post tratamiento (2). El APE es una glicoproteína de 34kd sólo producida por las células del epitelio prostático, cuya función fisiológica es la licuefacción del coágulo seminal (2,3). El valor de corte considerado normal es menor a 4,0 ng/ml. Sin embargo, varios estudios han sugerido bajar el punto de corte a 2,5 ng/ml, ya que tres grandes programas de screening coinciden en reportar hasta un 20% de cáncer en pacientes con APE entre 2,5 y 4,0 ng/ml (1). El APE mayor a 4ng/ml tiene una sensibilidad de 91% y 100%, una especificidad de 25,20% y 18,64%, y valor predictivo positivo es de 40,7% y 18,64% respectivamente en los dos estudios chilenos citados anteriormente (4, 5). La ecografía transrectal (Eco TR) se utiliza hace aproximadamente 3 décadas. En 1986, Lee et al. reportó que las lesiones hipoeoicas en la zona periférica fueron la forma más común de presentación del cáncer de próstata. En el estudio del paciente con patología prostática, la Eco TR

¹ Estudiante 6º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Urólogo, Hospital J.J. Aguirre. Ayudante Urología.

permite la medición del volumen prostático total y de la zona de transición, además de que permite dirigir la biopsia en forma randomizada o en zonas sospechosas (6).

En aquellos pacientes con sospecha de cáncer prostático, el estudio se completa con una biopsia de próstata, fundamental para el diagnóstico definitivo. Actualmente, se prefiere la biopsia por punción rápida ecodirigida durante una Eco TR; deben obtenerse como mínimo 6 muestras de los dos lóbulos, especialmente en las zonas hipoecoicas (7). En el análisis histopatológico se utiliza el Score de Gleason que es actualmente el "Gold Standard" en la graduación del cáncer de próstata. Este índice divide las biopsias en 3 grupos, cada uno con un pronóstico distinto, estos son Gleason 2-4 (Bajo grado), Gleason 5-7 (Intermedio) y Gleason 8-10 (Alto grado) (5, 6).

El Score de Gleason describe el nivel de actividad histológica en 5 grados, desde muy diferenciados hasta completamente indiferenciados. Se basa en la descripción de 2 sectores, uno que comprende las muestras fundamentales, y otro las partes secundarias. Al sumar ambos se obtiene el Score de Gleason (7).

Existen diferencias en la literatura entre el índice de Gleason de la biopsia y el obtenido a partir de la pieza quirúrgica post prostatectomía radical. Esto es relevante cuando se obtiene un Score ≥ 8 en la pieza quirúrgica, requiriendo este grupo de pacientes algún tratamiento complementario y seguimiento más estrecho. Se describe que los pacientes cuyo Gleason es ≥ 8 , presentan tumores significativos que tienen un comportamiento más agresivo y de peor pronóstico, que aquellos cuyo Gleason es < 8 (8, 9).

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de discordancia entre el Gleason de la biopsia y el de la pieza quirúrgica post prostatectomía radical y la frecuencia de discordancia en casos de Gleason ≥ 8 , grupo más agresivo, lo que pudiera determinar cambios en la conducta terapéutica en el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudió en forma retrospectiva una muestra de 49 pacientes con diagnóstico de cáncer prostático localizado (estadios T1-T2 o A-B), pertenecientes al grupo etario entre 50 y 75 años; quienes fueron sometidos a prostatectomía radical entre los años 1994 y 1999. Estos pacientes forman parte de los registros de la Corporación Nacional del Cáncer (CONAC).

Todos los pacientes fueron sometidos a tacto rectal y medición del APE. Se realizó Eco TR y biopsia prostática en los pacientes con tacto rectal sospechoso o APE elevado (mayor a 4,0ng/ml). La indicación de cirugía prostática se hizo basándose en una etapificación compatible con un estadio clínicamente localizado. Se analizaron los informes anatomopatológicos de las biopsias preoperatorias y de la pieza quirúrgica, en las cuales se evaluó la discordancia de la Clasificación de Gleason entre ellas.

Los datos obtenidos fueron almacenados y analizados en el programa estadístico Epi Info versión 6.

RESULTADOS

Se analizó un total de 49 pacientes en los cuales la edad promedio fue $64,6 \pm 4,9$ años y la mediana fue de 66 años.

El tacto rectal fue positivo (sugere de cáncer) en el 82,2% de los pacientes. El promedio del APE fue $10,4 \pm 8,9$ ng/ml, con un mínimo de 1,1 ng/ml y un máximo de 55,8 ng/ml, el p25 está en 4,7 ng/ml y el p75 en 12,3 ng/ml. Se encontraron zonas hipoecoicas sospechosas de cáncer en el 56,5% de las Eco TR.

En los resultados de las biopsias preoperatorias se encontró un 14,3% (7/49) de Gleason de bajo grado, un 81,6% (40/49) de Gleason intermedio y un 4,1% (2/49) de Gleason de alto grado. Las biopsias de la pieza operatoria arrojaron un 2% (1/49) de bajo grado, un 93,9% (46/49) de grado intermedio y 4% (2/49) de alto grado (Tabla 1).

Tabla 1. Gleason (grado) encontrado en biopsias pre y postoperatorias.

	Alto Grado	Intermedio	Bajo grado
Biopsia Preoperatoria	4,10%	81,60%	14,30%
Biopsia Postoperatoria	4,00%	93,90%	2,00%

Las variaciones encontradas entre los Gleason pre y postoperatorios (de la pieza quirúrgica) se clasificaron según el número de grados de diferencia entre ellos, encontrándose que en el 47,9% de los casos no hubo diferencia en el score, mientras que el resultado del Gleason de la pieza quirúrgica fue en un 16,6% 1 grado mayor, en un 12,5% 2 grados mayor y un 10,4% fue 3 grados mayor. Por otra parte, en un 12,6% se encontró un score menor en la biopsia de la pieza

quirúrgica que fue de 1 a 2 grados menos. En nuestra serie encontramos un 4,08% (2/49) de los informes anatomopatológicos con Gleason ≥ 8 en las biopsias de la pieza quirúrgica; sin embargo, de estas solo un en la mitad de los casos (1/49) la biopsia preoperatoria presentaba un score intermedio.

DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer de próstata se decide basándose en el estado de infiltración o propagación de la enfermedad. El tratamiento de elección en los cánceres localizados (T1-2 y A-B) en la actualidad es la prostatectomía radical la cual ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de esta patología (10); si bien la prostatectomía radical es el tratamiento de elección en el cáncer clínicamente localizado, se cuenta con herramientas clínicas como la hormonoterapia neoadyuvante durante 3 meses previo a la prostatectomía radical. Esta ha demostrado una reducción de los márgenes quirúrgicos positivos de hasta un 50% (12). Esto sería beneficioso en los pacientes con APE elevado y Gleason de alto grado, de importancia en un grupo de pacientes que presentó Gleason de alto grado en la biopsia de la pieza operatoria.

El mejor tratamiento de los pacientes con cáncer prostático pobremente diferenciado (Gleason de alto grado) siempre ha sido discutido. Distintos grupos han propuesto cirugía, radioterapia, hormoterapia, solos o en combinación y en todos los casos el pronóstico es peor que en los tumores de mejor diferenciación. Se ha descrito que en casos de Gleason ≥ 8 cuyo APE es < 4 ng/ml en un 65% de los casos presentan invasión extraprostática, lo que sube al 90% si el APE está entre 10 y 20 ng/ml (9).

Encontramos en esta revisión que un 95,91% de las biopsias preoperatorias tuvieron un score de Gleason bajo e intermedio en los cuales el tratamiento de elección es la cirugía radical, restando un 4,1% de pacientes que tendrían un cáncer pobremente diferenciado, grupo que previo a la cirugía radical, se beneficiaría con otros tratamientos asociados, como la hormonoterapia neoadyuvante.

De acuerdo a los objetivos no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en los valores del Gleason entre las biopsias pre y postoperatorias, ya que si bien en los resultados tenemos un 38,7% de pacientes cuyo score de Gleason fue subestimado en la biopsia preoperatoria; en la mayoría de estos pacientes no

hubo progresión desde un Gleason intermedio hacia uno de alto grado. Con respecto a la frecuencia de discordancia en Gleason ≥ 8 se encontró que sólo un 2,04% tuvo un cambio desde un score de Gleason intermedio a uno de alto grado. El único caso que tuvimos fue un score Gleason 7 (moderadamente diferenciado), que en la pieza quirúrgica fue evaluado como Gleason 9 (mal diferenciado).

Si bien es cierto nuestra muestra es reducida, creemos que los resultados son destacables de comentar de manera preliminar, esperando sumar un grupo mayor de pacientes para una segunda etapa, agregando un seguimiento adecuado de ellos. De acuerdo a los resultados sería recomendable realizar un seguimiento de pacientes con cáncer prostático localizado, tratados por cirugía radical, cuyo score de Gleason sea intermedio o alto grado; para analizar en estos la recidiva de la enfermedad. Sería importante precisar si los pacientes en que hubo discordancia entre los Gleason y que pasaron de un grupo intermedio a uno de alto grado, se beneficiarían con terapia asociada previa a la cirugía, comparándolo con un grupo con score de Gleason alto grado preoperatorio que si reciba para evaluar incidencia en la recidiva.

RESUMEN

Antecedentes. El objetivo es determinar la discordancia entre el Gleason pre y post prostatectomía radical, especialmente los pobremente diferenciados, lo que podría indicar tratamientos asociados a la prostatectomía radical. **Métodos.** Estudio retrospectivo de 49 pacientes con cáncer prostático localizado, sometidos a prostatectomía radical. Se evaluó discordancia anatomopatológica entre biopsias pre y postquirúrgicas.

Resultados. Se observó que 47,9% no tuvo diferencia en el score, el Gleason postoperatorio fue mayor 1,2,3 grados en 16,6%, 12,5% y 10,4% de los pacientes respectivamente, mientras que en un 12,6% fue menor. El 4,08% de las biopsias postoperatorias presentó Gleason ≥ 8 y de estas, en la mitad la biopsia preoperatoria presentaba score intermedio.

Conclusiones. El mejor tratamiento del cáncer prostático pobremente diferenciado es discutido. Encontramos un 4,08% de cáncer pobremente diferenciado. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en los valores del Gleason entre las biopsias pre y postoperatorias, pero 2,04% presentó cambio desde grupo intermedio a

alto, grupo que se beneficiaría con tratamientos asociados.

Palabras claves: Gleason, biopsias, adenocarcinoma prostático, prostatectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. RAMOS C. Antígeno Prostático Específico y detección precoz del Cáncer Prostático. Rev Med Clin Condes. 2002; 13 (2): 77-79.
2. MEDINA E, KAEMPFER R. Aspectos epidemiológicos de la patología prostática en Chile. Rev Chil Salud Pública. 2000; 4 (1): 7-14.
3. ELLIS W, CHETNER M, PRESTON S, BRAWER M. Diagnosis of Prostatic Carcinoma: The Yield of Serum Prostate Specific Antigen, Digital Rectal Examination and Transrectal ultrasonography. J. Urol. 1994; 152: 1520-1525.
4. HUIDOBRO C, CABEZAS J, VARGAS R, SUSAEETA R, RIFFO C, CUEVAS M, ESPINOZA A, ACEVEDO C. Evaluación del programa prospectivo de detección precoz del cáncer de la próstata en Chile: "Semana de la Próstata 1996". Rev. Chil.Urol. 1998; 63:172-174.
5. TRUCCO C, QUIROGA T, VALDIVIA G, SOLARI S, BUSTAMANTE A, DEL CAMPO F, MARTINEZ P, MARTINEZ F. Tamizaje de cáncer prostático en 1000 hombres de Santiago de Chile. Rev. Chil. Urol. 1998; 63: 166-171.
6. CABEZAS J, ACEVEDO C, HUIDOBRO C, VARGAS R. Utilidad de la Ecografía transrectal como método de Screening Prostático. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 226-229.
7. Medwave. Edición Julio 2001. [Internet]. VARGAS F. Cáncer de Próstata: Diagnóstico. Disponible en: www.Medwave.cl/perpectivas/urología/caprostata1.
8. SILVA M, LEYTON R, VALERO G, ESCALONA A, CABEZON A, VALENZUELA A. Correlación del Gleason entre biopsia prostática por punción versus prostatectomía radical y su valor predictivo para la etapificación anatomopatológica. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 253-257.
9. MARTINEZ L, GUZMAN S, ROSEMBERG H, MARTINEZ P, VELASCO A, DEL CAMPO F, MARTINEZ C. Cáncer de Próstata pobremente diferenciado (Gleason Score > o = 8 tratado con prostatectomía radical. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 266-270.
10. MARTINEZ L, GUZMAN S, MARTINEZ P, VELASCO A, DEL CAMPO F, ROSEMBERG H, MARZARI A, KOMPATZKY A, BERTRÁN M, MARTINEZ C. Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata: experiencia en 449 prostatectomías radicales. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 271-276.
11. LAU W, BLUTE M, BOSTWICK D, WEAVER A, SEBO T, ZINCKE H. Prognostic factors for survival of patients with pathological gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary gleason grades 3 and 4. J. Urol 2001; 166: 1692-1697.
12. GLEAVE M, LA BIANCA S, GOLDEMBERG L, JONES E, BRUCHOVSKY N, SULLIVAN L. Long-term Neoadyuvant Hormone Therapy Prior to Radical Prostatectomy: Evaluation of Risk for Biochemical Recurrence at 5-year Follow-Up. Urology 2000; 56 (2): 289-294.

Correspondencia:

Rodrigo Ledezma R.

rledezma@chilesat.net

INFLUENCIA DE LA CIVILIZACIÓN INCA EN LA MEDICINA CHILENA

LUIS FABREGA S.¹, CAROLINA FARÍAS P.¹, CATALINA FARÍAS A.²,
DR. RICARDO CRUZ-COKE M.³

THE INFLUENCE OF THE INCAN CIVILIZATION IN CHILEAN MEDICINE

La dominación Inca se impuso alrededor del siglo XIII de nuestra Era. Su establecimiento cubrió la culturas Chimú en el Norte y la de Paracas y Nazca en el Sur. Por su parte, en la región de la sierra también quedó sepultada la cultura Chavín.

Los elementos característicos de estos primeros estadios de la civilización estuvieron dados por la dedicación preferente a la agricultura del maíz. Los Incas destacaron igualmente por sus construcciones religiosas y su alto sentido urbanístico. Alcanzaron un elevado nivel de desarrollo en el cultivo del arte, expresado en forma particular en la cerámica y en los tejidos. Sin embargo, uno de los elementos más sorprendentes de esta cultura fue la temprana existencia de una estratificación social vinculada a la especialización de funciones. Destacan, de este modo, la clase dirigente, el grupo trabajador y el testamento de sacerdotes.

No obstante, los Incas prefirieron recurrir a sus dioses para explicar el origen de su pueblo y su cultura. Los Incas creyeron que su dios supremo, Inti, se había apiadado de los hombres por la suerte que corrían al desconocer la agricultura, la alfarería, la cestería, las ciencias y el arte del tejer. Para elevar desde esta condición al hombre, envió a su mundo a sus dos hijos: Manco Cápac y su hermana Mama Ocllo. Sin embargo, existía una exigencia que cumplir: establecerse allí donde el Dios lo indicara.

Los Quechuas iniciaron su peregrinación desde las proximidades del lago Titicaca. Después de un largo viaje por las mesetas andinas, se asentaron en el valle del Cuzco. Al momento de cumplirse la promesa divina, ambos hermanos se unieron en matrimonio y dieron origen al linaje del cual saldrían los futuros gobernantes de la ciudad.

A partir de entonces, la leyenda compiló una serie de esfuerzos para el establecimiento de los Incas en la región. En primer término,

debieron sostener una prolongada lucha con los Chancas, antiguos habitantes de la región. Además, su caudillo, Pachacute, debió dirigir los trabajos para la fundación de la ciudad capital sobre las ruinas de las ya existentes. Luego de establecerse, iniciaron una serie de operaciones militares que culminaron con la dominación inca sobre los pueblos del altiplano y posteriormente sobre los de la costa.

La máxima autoridad era el Sapa Inca, considerando como un Dios; inmediatamente después de él, estaba el Consejo Imperial, integrado por los gobernadores de los Suyus, encargado de brindar asesoría en la solución de los asuntos más graves.

Territorialmente, el imperio, Tahuantinsuyu, estaba dividido en cuatro zonas: Chinchasuyu (Norte), Collasuyu (Sur), Antisuyu (Este) y Contisuyu (Oeste). Cada una de estas zonas se dividía en provincias al mando de gobernadores o virreyes elegidos de preferencia dentro de la familia imperial. Los señores o jefes de las provincias, llamados Curacas, debían educar a sus hijos en la capital y en consecuencia tenían la obligación de construir una casa en el Cuzco. Para inspeccionar la función de sus gobernadores, contaba con los Tucuyruc, los que viajaban secretamente por el imperio y cuya función era velar por el correcto desempeño de los funcionarios oficiales.

La base de la economía inca era la agricultura, respondiendo favorablemente al reto planteado por el espacio geográfico mediante la habilitación de andenes de cultivo y canales de regadío. La ganadería y la industria también ocuparon un lugar preponderante.

En cuanto a las creaciones culturales, la actividad artística destaca en arquitectura (Sacsahuamán y Machu Pichu), trabajo de materiales preciosos y orfebrería. En cuanto a conocimientos científicos, estos guardan estrecha relación con el calendario agrícola, permitiéndoles

¹ Estudiante 4º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Estudiante 3º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³ Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

dominar una rica agricultura, la que justificó así la razón de su estudio celeste.

Medicina de la Cultura Inca

El médico es un viejo personaje en la historia de la humanidad. Su edad, al igual que la de la medicina no se puede precisar. Solo se sabe que es tan antigua como la humanidad misma. Nació quizás como un gesto de la solidaridad, como una forma de ayuda.

La medicina primitiva tuvo rasgos similares en distintas épocas y regiones, pero con diferentes tipos de médicos para cada una de las regiones. Otro rasgo común era que estos pueblos no diferenciaban la medicina de la religión y de la magia. Pero es importante destacar que tenían buen nivel de ahí que los Españoles prefirieran atenderse con los médicos indígenas. Para los Incas, Viracocha, el Dios supremo creador de todas las cosas, era el origen de la vida, enfermedad y muerte.

La enfermedad en esa época tal como la medicina que se practicaba tenía características mágicas, debido a ello quizás se pensaba que la enfermedad era causada por fuerzas o cosas no naturales; el origen de la enfermedad podía ser causada por una transgresión o pecado cometido, un maleficio cometido por un brujo, etc.

Los médicos en este periodo eran más bien adivinos para encontrar la causa del mal o magos para atacarla, en otras ocasiones sólo eran personas que habían pasado por una grave enfermedad y por eso adquirían la capacidad de curar males, estos eran los Camascas o curados. Pero dentro del mismo imperio inca la profesión de médico tuvo una notable diferenciación, otros médicos eran:

- Haca Ricue, que descubrían la enfermedad examinando las entrañas.
- Villac, curaban con supercherías haciendo sacrificios a los dioses.
- Yacarcaes, que hacían presagios de la enfermedad escuchando las palabras de las llamas o viendo el fuego.

Pero había dos clases de curanderos incaicos bien diferenciados:

- Ichuri, confesores de pecados, podían ser hombres o mujeres.
- Callahuayas, curanderos itinerantes que portaban grandes bolsas con hierbas.

La profesión solía ser hereditaria y se iniciaban en la juventud con ayunos y penitencias para continuar el Huamac o aprendizaje junto a su

padre. También se diferenciaban por que había médicos que solo atendían al Inca y a su corte y médicos más populares:

- Ambicayo, para ricos y poderosos (nobleza, sabios e Inca).
- Soncoyoc, para los de abajo y medios intermedios.
- Comasca, atendían a los pobres (mezcla curandero, brujo, envenenadores).
- Ichuri, era un médico-sacerdote que diagnosticaba por medio de sacrificios y augurios o por confesiones.

En el imperio inca también existió una especialización de la medicina, había cirujanos Sirkak, que practicaron mutilaciones, amputaciones y las trepanaciones; el instrumental quirúrgico inca usado era de metal, piedra, madera y de hueso, incluía agujas, punzones, cinceles, espátulas, cuchillos, etc. También estaba la presencia de apósitos para el control de hemorragias, y ligaduras hemostáticas "Cabuya" de cintas, cordones de lana y pelo fino de animales para cerrar las heridas. Usaban mandíbulas de animales o de insectos. Todos estos materiales tenían mucha similitud a los que existen hoy en día.

La operación quirúrgica más usada fue la Trepanación; consistía en un corte circular, cuadrado, amplio, hecho a cincel en el cráneo. Se lograban estas sin lesionar los senos venosos, y con poca o nula hemorragia. Esto generalmente se utilizaba a los golpeados por mazos, etc. También eran muy frecuentes las desarticulaciones de las manos y brazos, y además las amputaciones. La intervención tuvo más bien una motivación mágica. También se conocía una forma de anestesia: esto se lograba con el uso de drogas como la Coca para anestesia local o bebidas como "chicha" hasta quedar inconscientes. Otras enfermedades, por ejemplo las caries, se les remediaba con prótesis dentarías en cobre o aleaciones.

Otros procedimientos usado por los médicos de la época, consistían en los interrogatorios, y confesiones, en los que el médico estimulaba al pecador con fuertes golpes para que expulsara el mal.

Generalmente luego del interrogatorio venía el examen físico, en que palpaban el abdomen y el pecho. Además administraban medicamentos por vía oral. Pero lo que hizo famoso a los Incas fue el uso de las hierbas.

Se utilizaron enemas, la Quina para la fiebre palúdica y la Coca para los dolores (muelas, etc.). También la usaban como hemostático, y

para la diarrea, dolor abdominal y úlceras en la piel. Barbas de choclo como diuréticos, Semilla de Quina para la cefalea, Sabia resinosa para las heridas, Tierra para la diarrea, gota y hemorragias, el cordón umbilical para el tratamiento Pediátrico, etc.

Los Incas usaban términos anatómicos como por ejemplo: piel "ccara", músculo "aicha", hueso "tullo", etc. Además tenían identificadas un sin número de patologías: enano "suttu", idiota "upu", loco "utic", ciego "cepra", cojo "hauco", epidemia "ecolloy", etc. Valdizan (1915), los lastres (1945) han señalado las consecuencias de matrimonios consanguíneos incas, los efectos del alcoholismo, cocainismo, etc.

Los Incas tuvieron creencias particulares acerca del parto; cerca del parto, las embarazadas se confesaban, purificaban y hacían ofrendas a la Pachamama o Mamacucha. Existían también cesáreas de los Incas para castigar las tribus vecinas y evitar su multiplicación. No bautizaban a los deformes o no sanos ya que los creían de mal "agüero" y tuvieron especial temor a los partos generales, se creían que uno era del padre y otro del rayo.

Las cifras más importantes de morbilidad eran por padecimientos pulmonares y digestivos difíciles de clasificar.

La estructura política de los Incas en el aspecto médico-social es interesante de analizar, ya que no se encuentran en otros pueblos precolombinos. Tal fue el caso de las normas que regían sus movimientos y residencia de grupos de población. Además las asistencias sanitarias y sustentos que se le proporcionaban a la gente enferma y desvalidas, diferenciaban la medicina inca de la de otros pueblos.

Penetración Incaica en Chile

La expansión de los Incas comenzó en el siglo XV, gracias al Inca Pachacuti, quien logró extender sus dominios hasta el sur del lago Titicaca. Su hijo, Topa Inca Yupanqui, sometió con su ejercicio todo el altiplano boliviano, noreste de Argentina y hasta el río Maipo, en Chile.

La conquista del actual territorio chileno, por parte de los Incas, fue realizada en tres etapas:

- 1° el Norte Grande. En esta etapa no encontraron mayor resistencia por los lugareños.
- 2° el Norte Chico. Aquí encontraron resistencia en el valle del Copiapó; sin embargo ésta fue reducida fácilmente.

- 3° esta tercera expedición avanzó más allá del río Maule y hasta el Bio-Bio. Se encontraron con un grupo irreductible de guerreros, los Mapuches. Al verse imposibilitados de derrotarlos, establecieron su último reducto en el Maule, con un Pukará.

Los Incas poseían una manera muy particular de conquistar nuevos territorios. Para empezar, los nuevos gobernadores eran los antiguos jefes locales, pero al servicio del Inca. Luego, eran insertados mitimaes, que era una colonia de gente leal al Inca; se encargaban de velar por que no se produjesen levantamientos y de enseñar las costumbres incaicas. Con respecto a la cultura del pueblo conquistado, ellos exigían el culto al sol, pero no que se dejase el culto original del pueblo.

Si un pueblo derrotado no se sometía a estas normas. Los Incas realizaban una deportación en masa, para que vivieran en otras naciones y así no se sublevaran. El territorio conquistado era poblado enteramente con mitimaes.

Debido a la gran extensión del imperio, el sistema de comunicaciones debía ser rápido y efectivo. Y así era; existía una gran red de caminos que recorrían toda la extensión del territorio. En Chile estos caminos eran menos lujosos que en el resto del imperio; eran caminos despejados de escombros de trazado recto y que no obedecía a accidentes geográficos, pasando por cerros y quebradas sin desviarse. Los Chasquis eran los encargados de correr a modo de posta por estos caminos; para el descanso poseían Tambos, que también eran lugares de relevo.

Algo muy importante de rescatar de la conquista del territorio chileno por parte de los Incas, es que no lograron someter a los Mapuches. Esto se traduce en que todo el legado de nuestros antepasados está influenciados por la cultura quechua, excepto el legado Mapuche.

La Cultura Diaguita

El pueblo diaguita chileno se situó en los valles transversales entre los ríos Copiapó y Choapa, región medianamente hostil, a la que lograron dominar los Incas. Estaría directamente relacionado con el pueblo diaguita argentino, presentando con este similares elementos culturales, además de una misma lengua, el Kakan. La cultura diaguita fue una tribu sedentaria, con una economía

basada en una agricultura de subsistencia, que tuvo un notable desarrollo gracias a los sistemas de regadío implantados; cultivaron el maíz y la papa y practicaron el pastoreo de llamas y alpacas y un comercio basado en el trueque. Desarrollaron una rica alfarería representada por el Puco o escudilla, el Jarrozapato, el Jarro-pato y el Aríbalo; este último tenía un uso ceremonial y denota la influencia incaica.

Los Diaguitas tenían una organización política avanzada, con un jefe al que debían pagar tributo, característica que contribuyó a que aceptaran fácilmente la dominación incaica pudiendo reconocer al Inca como un soberano y destinar sus tributos a él. Se cree que la dominación Inca debió llevarse a cabo hacia el año 1470 D.C., lo que deja un margen de 66 años para el rico proceso de transculturación ocurrido entre el incanato y la cultura diaguita chilena. Así se piensa que los avances culturales y económicos alcanzados por el pueblo diaguita fueron traídos por los Incas a través del sistema de los mitimaes. Los Incas permitían cierto grado de libertad a los pueblos dominados y aunque estos dependían políticamente del Inca no alteraban sus formas tradicionales de vida.

Los pueblos que habitaron el Norte de Chile no dejaron evidencias escritas propias, la documentación existente proviene de fuentes ajenas a su cultura que la observaron y describieron parcialmente, por esto las referencias existentes sobre la medicina del pueblo Diaguita son escasas. Hidalgo describe que los Diaguitas realizaban ceremonias y ritos en los que adoraban al sol, creencias heredada de los Incas. Existían dos tipos de Shaman, uno que hablaba con el demonio, usaba un vestido como un clérigo, y sacrificaba indígenas adorando y dándole gracias por alguna victoria al Dios Sol. Ellos, en las fiestas, se levantaban y apartados un poco de los demás, hablaban entre sí como si tuviesen el demonio, sacaba un huso hecho de palo, sacaba sangre propia y de los presentes para luego escupirlas y ofrecerla al demonio, lo que constituía una práctica de sanación. El otro tipo de Shaman lo constituía el "Indio herbolario" que curaba las heridas. Dentro de las plantas medicinales usadas por los Diaguitas podemos señalar el Lanco para las heridas, el Cori de propiedades estéticas y

usada para estancar cámaras de sangre, el Quedanque para las caries, la Lipichoa para purgar melancolía, el Chopeichocho para abrir postemas, y el Megue para el veneno, entre otras.

La Cultura Atacameña

Se han encontrado vestigios de la cultura atacameña en toda la provincia de Antofagasta, en algunos valles de Tarapacá, en la Puna de Atacama, en Jujuy hasta en el valle de Huamahuca por el Sur. Pero los más numerosos e importantes hallazgos han sido encontrados en las orillas del río Loa y de los salares de Arizaro y Atacama. Existen evidencias de que antes de los inicios de la presente Era ocuparon una parte del Perú meridional y toda la parte occidental de Bolivia hasta el lago Titicaca y el río Desaguadero.

El pueblo atacameño habría alcanzado su mayor desarrollo entre los siglos IX y XV, época en que de nómades se convirtieron en sedentarios, desarrollando la agricultura, con sistemas de regadíos por acequias y pucarás, el criado de llamas, que comerciaban con los pueblos vecinos y de las que obtenían la lana para tejer y un medio de transporte. Desarrollaron la metalurgia creando objetos de oro, plata y cobre. A diferencia de su cestería, su alfarería era muy poco desarrollada.

Según los cráneos deformados encontrados en la región de Atacama, se cree que los Atacameños se encontraban bajo la influencia boliviana. Pero faltan vestigios directos de la influencia de Tiahuanaco y de los Incas, las que si son evidentes en la región de San Pedro de Atacama y cerca de Chú-Chú. Sin embargo, puede decidirse que la influencia entre la cultura atacameña y la de Tiahuanaco fue recíproca, primero de los Atacameños sobre Tiahuanaco y después de estos últimos sobre los Atacameños.

La medicina aborígen tradicional atacameña habría sido mágica primitiva, con buen uso de cirugía menor primaria de fracturas y heridas, además del gran conocimiento y empleo que tenían sobre la rica herbolario de la región a las que les atribuían propiedades curativas y a la de las comarcas vecinas con las que mantenían contacto comercial. Realizaban deformaciones craneales colocando al recién nacido dos tablillas o rejillas en las partes de

la cabeza que querían deprimir. En los ritos y ceremonias religiosas adoraban al sol, creencias heredadas de los Incas. En Tacna, Pisagua y Arica se han encontrado en los cementerios, momias en cuclillas, con objetos de alfarería con ornamentación de colores negros o, negros y rojos sobre fondo blanco, similares a los grandes jarros de Tiahuanaco. Para prevenir las enfermedades utilizaban brazaletes de lana como amuletos, tanto en tobillo como en muñecas; para las neuritis, artralgias y odontologías usaban amuletos de cobre; los huevos empollados de flamencos se conservaban en las casas también con el fin de ahuyentar las enfermedades. Las mujeres parían en el suelo y se trasladaban a una cama limpia, lo que da a pensar que el parto era considerado un acto impuro. Las fracturas eran tratadas por alñadores o compositores, los que después de coaptar los huesos ungián la zona lesionada con una sustancia llamada Bizma, preparada a partir de sangre de perro coagulada, clara de huevo con harina y resina de Llareta. Después que secaba se procedía a entablillar con madera de cactus y a vendar. Los Atacameños tenían muy arraigado el uso de narcóticos, para lo cual tenían tubos para aspirar rapé por las narices y tabletas de madera de Algarrobo para sacarlo y conservarlo. También se cree que las tabletas tenían un fin religioso ceremonial. Tanto las tabletas como los tubos eran tallados con motivos zoomorfos o antropomorfos que reflejarían la influencia de Tiahuanaco.

Conclusiones

Hemos aprendido que la medicina chilena tuvo sus bases en la cultura Mapuche y en los adelantados traídos por los europeos a partir de su llegada en el siglo XVI. Vimos que el imperio Inca, gracias a Topa Inca Yupanqui y a su hijo Pachacuti Inca Yupanqui, se extendió hacia el Sur solo hasta el río Maule, en donde tras una guerra de 50 años, fueron detenidos por los aguerridos aborígenes Mapuches.

Nuestra hipótesis de que los Incas no fueron determinantes de la medicina aborígena chilena, se ve corroborada con el hecho que los Incas no conquistaron a los Mapuches, verdaderos ancestros de nuestra medicina, y

que los pueblos por ellos subyugados no dejaron un legado reconocible en la materia.

BIBLIOGRAFÍA

1. HIDALGO J. Condiciones de salud Prehistoria en el Norte Grande. En: HIDALGO J, SCHIAPPACASSE V, NIEMEYER H, ALDUNATE C, SOLIMANO I. Culturas de Chile. Prehistoria. Desde sus orígenes hasta los albores de la Conquista. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1993; 221-225.
2. HIDALGO J. Las culturas protohistóricas del Norte Chico. En: HIDALGO J. Culturas protohistóricas del Norte de Chile. Santiago: Editorial Universitaria, 1972; 40-91.
3. ENCINA F. Panorama parcial y cultural chileno en el momento de llegar los Españoles. En: ENCINA F. Historia de Chile. Santiago: Editorial Nascimento, 1940; 68-127.
4. "VARIOS AUTORES". Origen de las Civilizaciones Americanas. En: Las Civilizaciones Prehispánicas de América. Buenos Aires: Editorial Sudamericana, 1959; 11-49.
5. DE TEZANOS S. Prehistoria de la medicina en Chile. Medicina araucana. En: DE TEZANOS S. Breve Historia de la Medicina en Chile. Valparaíso: Editorial Universidad de Valparaíso, 1995; 19-43.
6. CRUZ-COKE R. Epocas de las culturas andinas. En: CRUZ-COKE R. Historia de la Medicina Chilena. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1995; 25-55.
7. CHEIX R. Desarrollo cultural de América precolombina. En: CHEIX R, GUTIERREZ J. Conociendo mi tierra y mi gente I. Santiago: Editorial Salesiana, 1995; 19-33.
8. VIAL G. América prehispánica. En: VIAL G, HERNANDEZ H. Historia y Geografía I. Santiago: Editorial Santillana, 1994; 7-23.
9. PEREZ E. Libro segundo. En: PEREZ E. Los Incas, antología y resumen de los "Comentarios reales". Buenos Aires: Editorial Atlántida S.A., 1967; 25-33.

Correspondencia:

Luis Fabrega S.

lfabrega@hotmail.com

INSTRUCCIONES PARA LA PUBLICACION DE ARTICULOS

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
TITULO						
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 METODOS						
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						



Sitio Corporativo

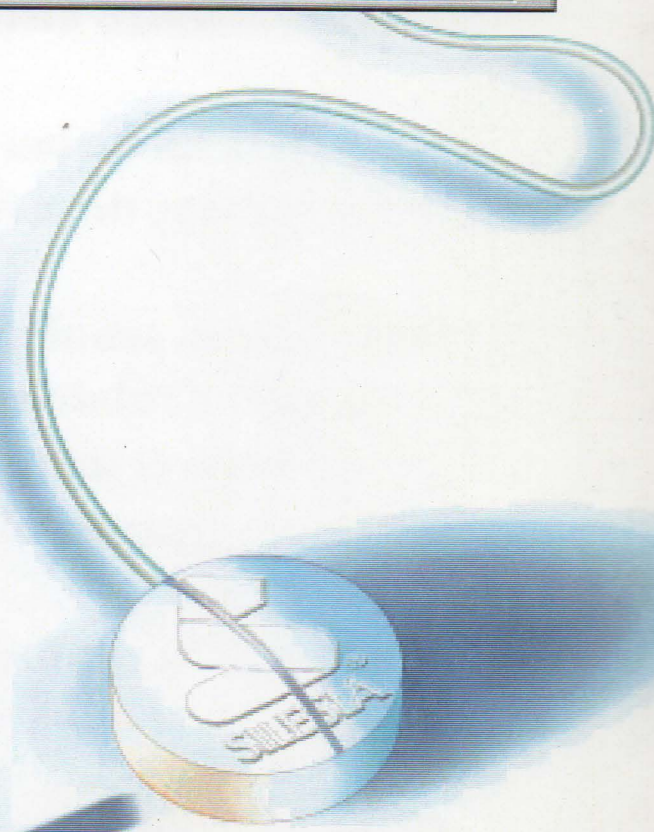
- Información Corporativa
- Productos y Marcas
- Información Toxicológica

Portal Informativo

- Panoramas
- Galería de Eventos
- Links de Interés
- Calendario de Eventos
- Reportajes

Promociones

- Premios Sorpresa
- Concursos



Calidad e Innovación Terapéutica