REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Editorial:
El genoma humano: antecedentes históricos de su conocimiento.

- **Clonación de cDNAs que codifican para antígenos del parásito T*oxocara canis*.**
- **Cuantificación de ácido domoico en moluscos bivalvos de las costas chilenas y su relación con el nivel internacionalmente aceptado.**
- **Salbutamol inhalador, ¿uso o abuso en la atención primaria?**
- **Diferencias genéricas en cáncer cutáneo.**
- **Costos del procuramiento renal en Chile.**

- **Historia de la medicina legal chilena: un homenaje a sus principales representantes.**

Nº 1
Volumen 1 - pp 1 - 44
2001

ISSN 0717-6074

REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

ISSN 0717-6074

VOLUMEN 1 N°1 2001

EDITOR

Tomás Stamm M.

COMITE EDITORIAL

Judith Betti B.
Claudio Escudero S.
Virginia Linacre S.
Pablo Sabat O.
Karina Chahuán I.
Catalina Farías A.
Alejandra Reyes R.
Paula Segura H.

DOCENTES REVISORES

Dra. Mónica Acuña
Dr. José Cofré
Dr. Oscar Fielbaum
Dr. Oscar Herrera
Dr. Rodrigo Martínez
Dr. Enrique Mullins
Dr. Joaquín Palma
Dra. Ximena Raggio
Dr. Ricardo Vacarezza
Dra. M. Leonor Avendaño
Dra. Virginia Fernández
Dr. Leonardo Guzmán
Dr. Pedro Herskovic
Dr. Carlos Montoya
Dr. Héctor Olguín
Dra. Paulina Pino
Dra. Gladys Tapia
Dra. Leonor Villanueva

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: El genoma humano: antecedentes históricos de su conocimiento..... 4
Dra. Lucia Cifuentes Ovalle

Clonación de cDNAs que codifican para antígenos del parásito *Toxocara canis*..... 7
Lily Jiménez Y., Ana Ledesma O., Boris León R., Dr. Juan Venegas H. PhD.

Cuantificación de ácido domoico en moluscos bivalvos de las costas chilenas y su relación con el nivel internacionalmente aceptado..... 14
Esteban Hernández R., Javier Ilabaca S., Irene Montoya C., Américo López R.

Salbutamol inhalador, ¿uso o abuso en la atención primaria?..... 18
Carolina Pastene S., Francisca Salas P., Fernanda Cofré S., Dr. Omar Robles G.

Diferencias genéricas en cáncer cutáneo..... 23
Dra. Viviana Zemelman D., Johanna Roa A., Christian Díaz A.

Costos del procuramiento renal en Chile..... 30
Rodrigo González I, Felipe González I., M. Jesús Hevia K., Dr. Oscar Jiménez P., Dr. J. Manuel Palacios J.

Historia de la medicina legal chilena: un homenaje a sus principales representantes..... 35
Patricia Robinson M., David Herquiñigo R., Jaime Gómez G., Dr. Luis Ciocca G.

CONTENTS

Editorial: Human genome: historic precedents of its conception..... 4
Dra. Lucía Cifuentes Ovalle

Clonation of cDNA that codify *Toxocara canis* antigens..... 7
Lily Jiménez Y., Ana Ledesma O., Boris León R., Dr. Juan Venegas H. PhD

Estimation of domoic acid in bivalve mollusks in chilean coasts and..... 14
their relation with the international level accepted.
Esteban Hernández R., Javier Ilabaca S., Irene Montoya C., Américo López R

Salbutamol inhaler: ¿use or abuse in primary attention?..... 18
Carolina Pastene S., Francisca Salas P., Fernanda Cofré S., Dr. Omar Robles G.

Gender differences in skin cancer..... 23
Dra. Viviana Zemelman D., Johanna Roa A., Christian Díaz A

Kidney organ management costs in Chile..... 30
Rodrigo González I, Felipe González I., M. Jesús Hevia K., Dr. Oscar Jiménez P.,
Dr. J. Manuel Palacios J

The history of chilean legal medicine: a homage to its main representatives..... 35
Patricia Robinson M., David Herquiñigo R., Jaime Gómez G., Dr. Luis Ciocca G.

Rev chil estud med (2001); 1 (1): 4 - 6

EDITORIAL

EL GENOMA HUMANO: ANTECEDENTES HISTORICOS DE SU CONOCIMIENTO.

HUMAN GENOME: HISTORIC PRECEDENTS OF ITS CONCEPTION.

Todo lo que hoy conocemos del genoma humano es el fruto de un largo camino en el que se han sumado pequeños y grandes avances en el conocimiento por parte de un gran número de investigadores. Sería imposible mencionarlos a todos. Sin duda la noticia de que el genoma de nuestra especie está prácticamente secuenciado, ha llamado poderosamente la atención del público en general y se le considera como la culminación de un largo proceso. No cabe duda de que este conocimiento representa un hito en la historia del conocimiento de la genética humana, pero está muy lejos de representar la culminación de éste, muy por el contrario, ratifica el misterioso funcionamiento de las complejas interacciones génicas y genético ambientales cuya existencia demostraron los fundadores de la genética, hace ya, casi un siglo.

El conocimiento del genoma humano, no puede separarse de lo que es el desarrollo de la genética. Esta disciplina biológica nace con el redescubrimiento de los trabajos de Gregor Mendel a inicios del siglo pasado. Este monje agustino presentó frente a la Sociedad de Historia Natural de Brunn en 1866, sus trabajos de hibridación en plantas, en los cuales demostraba la naturaleza particulada de la herencia biológica. Muchos investigadores antes que él intentaron explicar cómo los caracteres se transmitían de una generación a otra, pero ninguno tuvo la genialidad de Mendel como para alcanzar el éxito en esta tarea. El método desarrollado por Mendel constituye hasta el día de hoy un modelo de método científico. Sin embargo, cuando Mendel presentó sus trabajos ante la comunidad científica de la época, éstos no fueron comprendidos ni asimilados al conocimiento vigente.

Pasaron más de 30 años, para que a inicios del siglo XX, el aporte de Mendel fuera reconocido y comprendido cabalmente. El redescubrimiento de los trabajos mendelianos, por los biólogos de Vries, Correns y Tschermak da nacimiento a la genética como disciplina y desde entonces ésta ha tenido un enorme desarrollo. Pocas áreas del conocimiento han avanzado tato en tan poco tiempo.

Bovery y Sutton plantearon en 1902 la teoría cromosómica de la herencia, que vincula por primera vez la entidad abstracta de "factores particulados", hoy llamados genes, a una realidad física clara, ubicada en los cromosomas. El paralelismo entre el comportamiento cromosómico durante la meiosis y las leyes mendelianas de la herencia llevó a estos biólogos a plantear esta teoría que muy luego fue demostrada por Morgan y sus discípulos. Morgan describió la herencia ligada al cromosoma X, trabajando en Drosophila melanogaster, planteando que ésta obedecía a que el gen del color de ojos en esta mosca estaba localizado en el cromosoma X; uno de sus discípulos (Bridge) demostró citológicamente lo que Morgan postulaba, al analizar la constitución cromosómica de algunos ejemplares de Drosophila melanogaster, con lo cual quedó demostrada la teoría cromosómica de la herencia y los factores hereditarios planteados por Mendel adquirieron una dimensión física.

El estudio de los cromosomas demostró que éstos están formados por DNA y proteínas, por lo que era obvio entonces preguntarse cuál de estas dos moléculas era la materia prima de los genes. Durante mucho tiempo se tuvo como candidatas a las proteínas, finalmente se demostró que los genes están formados por DNA. Los primeros avances en este sentido, se iniciaron en el año 1928 con los experimentos de Griffith, un médico alemán que estudiaba la virulencia en cepas de pneumococo. Griffith aisló dos cepas de pneumococo diferentes: una de ellas era virulenta y causaba la muerte de los ratones inoculados y la otra era inofensiva. Griffith inyectó ratones con pneumococos virulentos ya muertos por calor y además con cepas no virulentas; los ratones murieron por la infección y de su sangre el investigador recuperó cepas virulentas vivas, lo cual le llevó a plantear que había un principio activo que había sido transmitido desde las cepas muertas a las cepas vivas no virulentas, convirtiendo a éstas últimas en virulentas. En 1944, después de 10 años de trabajo, Avery, McLood y McCarty demostraron que este principio "transformante" era el DNA y no las proteínas: Ellos aislaron este principio transformante, al tratarlo con proteasas y ribonucleasas. Este principio transformante conservaba su indemnidad y su capacidad de transformar cepas no virulentas en

virulentas, pero no ocurría lo mismo al digerirlo con desoxiribonucleasas. Así quedó demostrado el protagonismo del DNA como materia prima de nuestros genes. Desde entonces muchos esfuerzos se hicieron para conocer la estructura y funcionamiento de esta molécula.

En 1953, Watson y Crick ganan el premio Nobel por su descripción del modelo de doble hélice que hoy conocemos para el DNA; tras este aporte hay, sin embargo muchos investigadores no reconocidos sin cuya contribución no se hubiera llegado nunca a este conocimiento, una de ellas la bióloga Rosalyn Franklin, tiene especial importancia ya que sus trabajos mediante difracción de Rayos X, fueron la base del modelo propuesto por Watson y Crick. Es muy interesante la descripción que hace Watson en su libro autobiográfico "La doble Hélice" de sus investigaciones e interacciones con los otros investigadores que contribuyeron a su descubrimiento. Los genes están formados por DNA, esta molécula cumple con los requisitos para ser aquella que transmite la información biológica de una generación a otra, de una célula madre a una célula hija: se replica fielmente (en forma semiconservativa, según Meselson y Stahl demostraron en 1958) y en las variaciones de su secuencia (de 4 nucleótidos distintos) se almacena la información.

En 1961, investigadores liderados por Ochoa y Niremberg descifran el código genético, con lo cual se establece la correspondencia entre un codón (tres nucleótidos sucesivos y contiguos) y la síntesis de un aminoácido específico. En esos años hubo otros importantes aportes al conocimiento de la genética, como la demostración por Barbara McClintock de la existencia de elementos genéticos transponibles en el maíz: su contribución no fue considerada en ese momento pero más tarde, en el año 1983, ella recibió el premio Nobel por este descubrimiento. Actualmente, con la publicación reciente de la secuencia del genoma humano, se han puesto en evidencia la existencia de numerosos elementos genéticos transponibles, en éste. Recién en esos años del siglo pasado se conoció con exactitud el número de cromosomas que poseemos los seres humanos: 46 y no 48 como hasta ese entonces se pensaba. También durante esos años hubo importante desarrollo de la genética clínica, a partir de los trabajos de Lejeune quien fue el primero en demostrar que un síndrome clínico (S. de Down) era consecuencia de una aberración cromosómica (trisomía 21). Hubo en realidad grandes contribuciones de numerosos genetistas y biólogos, que permitieron el acelerado desarrollo de la genética durante el siglo pasado, y es por lo tanto imposible mencionarlos a todos y siempre estaremos incurriendo en el olvido de muchos de ellos.

El desarrollo y entendimiento de la estructura del gen y su funcionamiento, pudo ser posible no sólo a avances conceptuales sino también al gran avance tecnológico en el área de la biología molecular:

i- el descubrimiento y el uso de las enzimas de restricción, sin las cuales el conocimiento actual del DNA, sería imposible: estas enzimas bacterianas pueden cortar una larga hebra en pequeños trozos abordables para su estudio y además permiten detectar cambios en la secuencia de DNA debido a su especificidad para cortar en un sitio con una secuencia particular.

ii- la invención de la técnica de PCR por Mullis, que permite obtener múltiples copias iguales, de un trozo de DNA, por pequeño que sea, para su posible análisis; se han desarrollado equipos (termocicladores) que en forma automática amplifican miles de veces un trozo de DNA en pocas horas.

iii- las técnicas de secuenciación del DNA inventadas por Sanger y Gilbert (el primero galardonado dos veces con el premio Nobel) que permiten descifrar la secuencia de nucleótidos contenida en una hebra de DNA. La genialidad de estos investigadores para concebir un procedimiento de secuenciación es la que ha permitido conocer la secuencia del genoma humano y de otras especies. En este sentido también es importante la elaboración de equipos automáticos que pueden llevar a cabo estas tareas con rapidez, sin estos equipamientos habría sido imposible llegar a secuenciar genoma alguno en plazo prudente: en la actualidad un secuenciador automático puede "leer" 500 pares de base en pocas horas, tarea que de realizarse manualmente llevaba varios días o semanas. El proyecto Genoma Humano planteó en 1980 la tarea de secuenciar el genoma de nuestra especie, para lo cual contó con la participación de múltiples Laboratorios (de USA, UK, Francia, Japón y China) cada uno de ellos equipados con múltiples secuenciadores automáticos, que permitieron completar esta tarea. En 1995 por otra parte se publicó la primera secuencia del genoma completo de una bacteria: Haemophilus Influenzae.

Hace unos meses atrás dos grandes grupos abocados al desciframiento del genoma humano, publicaron simultáneamente los resultados de esta tarea: la secuencia casi completa del Genoma Humano. Este conocimiento corroboró hechos ya demostrados hace décadas por famosos genetistas: la importancia de

las interacciones complejas entre los genes para determinar un fenotipo, la existencia de elementos genéticos transponibles, la gran cantidad de DNA no codificante, la pequeña proporción de DNA que nos hace diferentes a unos individuos de otros, etc. Pero también demostró aspectos nuevos de nuestro genoma: aparentemente poseemos sólo 30 mil genes y no cerca de 100 mil como se suponía, la existencia de gran cantidad de DNA alta y medianamente repetido, la existencia de genes bacterianos incorporados a nuestro genoma y al de otros vertebrados (pero que no han sido detectados en genomas de plantas ni invertebrados), etc. Finalmente el conocimiento de la secuencia de nuestro genoma ha demostrado que dos seres humanos cualesquiera se diferencian sólo en una ínfima parte de su genoma (menos del 1%), pero este pequeñísimo porcentaje corresponde a millones de pares de bases, que son responsables de que no haya dos seres humanos genéticamente iguales (con excepción de los gemelos monocigóticos) y que todos nosotros podamos ser reconocidos sin duda, como diferentes. La secuencia del genoma humano así como la comprensión de las leyes de la genética, explican la naturaleza de las grandes diferencias y de las grandes similitudes entre los seres humanos, y también nos permiten entender las diferencias y similitudes entre la especie humana y sus especies más cercanas, en último término nos permiten comprender la diversidad humana y biológica.

Dra. Lucía Cifuentes Ovalle,
Médico Genetista,
Profesor Asociado,
Programa de Genética Humana,
Instituto de Ciencias Biomédicas,
Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.

Rev chil estud med (2001); 1 (1): 7 - 13

CLONACION DE cDNAs QUE CODIFICAN PARA ANTIGENOS DEL PARASITO *Toxocara canis*

LILY JIMENEZ Y. [1], ANA LEDESMA O.[1], BORIS LEON R.[1], DR. JUAN VENEGAS H. PhD[2].

CLONATION OF cDNA THAT CODIFY *Toxocara canis* ANTIGENS.

Background. Toxocariasis is a parasite infectious disease provoked by worm larvae from *Toxocara* species. Different nematodes are involved in the pathogenesis of the disease, being *Toxocara canis* the most frequently found. The disease is known as "Larva migrans syndrome" and it may involve any human organ, and in some cases cause a serious condition. This parasite has a worldwide distribution, affecting mainly children. Since it is very difficult to isolate it (direct diagnosis), serologic techniques have been mostly used to detect the presence of the parasite in the organism, being ELISA the one preferred, using excreted and secreted antigens by the parasite larva. Besides being a troublesome technique, it has been widely documented that it has cross reactions with a wide variety of other parasites. Our main goal is to improve these serologic methods, we proposed to start cloning cDNA that codifies *T. canis* recombinant antigens.
Methods. We started to trace a *T. canis* cDNA gene library, using infected patients´ serum.
Results - Conclusions. After a very arduous work we have been able to clone 2 cDNA made of 1500 and 900 pair of bases that would codify a recombinant protein still not described.
Key Words: cDNA gene library, recombinant proteins, *Toxocara canis.*

INTRODUCCION

La toxocariasis es una enfermedad causada por un nemátodo del género *Toxocara.* Ataca principalmente a los niños, ya que ellos son los que están más en contacto con perros y gatos, que son los hospederos definitivos del parásito. El cuadro clínico se conoce como "síndrome de larva migrante visceral", caracterizado en estadios tempranos por una alta eosinofilia, fiebre y hepatomegalia; en estadios más avanzados provoca lesión en el globo ocular, en los pulmones (neumonía e insuficiencia respiratoria), erupciones cutáneas, lesiones en el miocardio y en el sistema nervioso central; estos dos últimos pueden provocar la muerte del contagiado.

En Chile la bibliografía que existe acerca del tema es escasa, sin embargo, en una investigación realizada en 1985, que utilizó el test de ELISA como técnica diagnóstica, se documentó que 8,8% de la población presenta seropositividad para la enfermedad (1). En estudios realizados por De Savigny en Gran Bretaña se encontró un 2,6% de seropositividad (2) para la población de dicho país y en otro estudio realizado en la Isla Reunión en el año 1994, se encontró que el 92,8% de la población presentaba seropositividad para la enfermedad (3). Esto ilustra someramente que la enfermedad está ampliamente distribuida en el orbe. Al observar estas cifras el lector podría observar que la situación en nuestro país con respecto a la enfermedad no es de tanta gravedad, pero en realidad la cifra mencionada anteriormente respecto a Chile, no representa un buen parámetro debido a que no existen otros estudios con los cuales se pueda comparar la prevalencia de la enfermedad en la población chilena.

Las técnicas diagnósticas más ampliamente usadas en todo el mundo, son la de "ensayo de inmuno-absorción conjugado a enzimas" (ELISA), y la inmuno-electrotransferencia (Wester blot), estos detectan presencia de anticuerpos en la sangre del paciente en contra de antígenos excretados-secretados *de T. Canis* (E-S). En la bibliografía revisada se clasifican estos métodos como los mejores desarrollados actualmente para el diagnóstico de la enfermedad, tanto en Chile (4) como en otros lugares del mundo (5), sin embargo otras investigaciones más recientes han demostrado que dichas técnicas presentan reacción cruzada con otros nemátodos, tales como: *Ascaris summ* (6), *Toxocara cati* y *Toxocara vitolorum* (7, 8). Aún más, con parásitos de otros géneros tales como; *Plasmoduim yoeli, Entomoeba histolytica,*

[1] Estudiante 3° año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [2] Programa Biología celular y molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Trichuris vulpis, Schistosoma mansoni (9) y *Anisakis simplex* (10).

La reacción cruzada se produce, porque entre las especies mencionadas existen epitopos comunes los cuales son reconocidos por un mismo paratopos, es decir un mismo anticuerpo de modo tal que al aplicar tanto el test de ELISA como el "Western Blot", para diagnosticar toxocariasis, se pueden obtener falsos positivos. Esto plantea la necesidad de desarrollar un método de alta sensibilidad y alta especificidad para el diagnóstico de la patología.

Dentro del marco presentado, la investigación que se está llevando a cabo en laboratorio, contempla el uso de técnicas de clonamiento del DNA para encontrar un epitopo exclusivo de proteínas recombinates de *T. canis*, de modo tal de evitar la reacción cruzada al momento de realizar el ensayo serológico. Con este objetivo hemos aislado cuatro clones de cDNA los cuales fueron detectados con un suero de paciente con toxocariasis, por lo tanto el propósito de este trabajo es lograr la purificación de dos de los clones, y el estudio de ellos mediante técnicas de PCR y "Western blot", para posteriormente, evaluar su utilidad como antígenos recombinantes en el diagnóstico serológico de la toxocariasis

Por lo tanto la hipótesis de trabajo es:

"Los antígenos recombinantes de *Toxocara canis* se utilizarán para montar un ensayo serológico (Western blot o ELISA) de mayor especificidad y sensibilidad que la actual técnica de ELISA con antígeno excretado-secretado del parásito".

MATERIAL Y METODO

Entre los años 1997 y 2000, en nuestro laboratorio se han aislado cuatro clones de la genoteca de cDNA Lambda Zap construida a partir de mRNA de larvas de *T. canis*. Esta genoteca fue donada por Cindy Tripp, de Eska Corp., EEUU. Los cDNA fueron insertos en los sitios de restricción EcoRI y Xho I, de tal forma que las proteínas de fusión que sean expresadas por estos vectores tendrán un extremo amino terminal extra de 37 aminoácidos, cuya masa es de 4,5 kDa (11).

Titulación de los clones Lambda Zap 01-99 y 02-99.

Los clones se encontraban en soluciones no cuantificadas en cuanto tubos plásticos. De dos de estos tubos se tomaron muestras las que fueron denominadas como 01-99 y 02-99. Estas muestras fueron tituladas (12) para posteriormente infectar un cultivo de bacterias *Escherichia coli* cepa XL1-Blue con diluciones seriadas de los fagos. Se incubaron toda la noche a 37° C y luego se cuantificaron las placas de lisis (unidad formadora de placas de lisis (UFL)). Los títulos para las muestras 01-99 y 02-99 fueron 2580 y 2100 fagos/µl, respectivamente.

Purificación de los clones Lambda Zap 01-99 y 02-99.

La purificación de cada uno de los clones se realizó de acuerdo a protocolos descritos en Sambrook y col., 1989 (12). Esta consistió en infectar bacterias XL1-Blue con un número determinado de fagos de tal forma de obtener entre 300-400 UFL por placa Petri de 100 mm de diámetro. Una vez que se mezclaron las bacterias con los fagos se realizó una incubación de 3 h. a 42° C. Luego se depositó sobre la placa Petri un filtro de nitrocelulosa impregnado con IPTG (isopropil-ß-tiogalactosido) y se dejó incubar a 37° C por 4 h., y así también con un segundo filtro por 4 h. Luego los filtros se bloquearon e incubaron con antisuero el que había sido pre-adsorbido con bacterias XL1-Blue para sacar los anticuerpos de éste que reaccionan contra la bacteria. Después de lavar los filtros se incubaron con un segundo anticuerpo anti-IgG humana conjugado con fosfatasa alcalina, para incubarlos con los reactivos cromogénicos BCIP (5-Br-4-Cl-indolifosfato, Sigma) y NBT (nito blue tetrazolium, Sigma) los que producen una señal violenta en los puntos en los cuales existen proteínas que se unen a anticuerpos del suero. Las señales que coincidían en los filtros son concordantes con una UFL infectada con los fagos, se extrajeron y se conservaron en solución SM.

Estudio mediante la técnica de PCR de los clones Lambda Zap 01-99 y 02-99.

Con el objetivo de aislar los fagos de genoma de la bacteria, se utilizaron los partidores universales JS1 y JS2 (13), los cuales hibridizan con secuencias aledañas al sitio de inserción EcoR1-Xho del vector Lambda Zap II usado para construir la genoteca. Luego, se realizó la PCR, en las siguientes condiciones de amplificación: Pre-PCR, 5 min. a 97° C y enfriamiento rápido hasta

4° C sin agregar la Taq DNA polimerasa, centrifugación 1 min. 5000xg, más Taq DNA polimerasa; etapa de PCR, 94° C/1 min., 55° C/1 min., 72° C/2 min., 30 ciclos; etapa de post-PCR, 72° C/10 min. y 4° C por tiempo indefinido. Estas temperaturas extremas se utilizan con el objeto de obtener a partir de un DNA bicatenario uno monocatenario, de modo tal que al agregar la Taq polimerasa ésta sea capaz de construir nuevas hebras de DNA bicatenario a partir de las monohebras. Los productos de amplificación fueron sometidos a electroforesis en geles de agarosa al 1.5 % en tampón 0.5X TBE, para ser tipificados.

Análisis mediante "Western blot" de bacterias lisogénicas infectadas con los clones Lambda Zap 01-99 y 02-99.

Se obtuvieron bacterias lisogénicas infectadas con cada clon.

- Obtención de muestras de fago Lambda Zap 01-99 y 02-99 con un elevado título.

Para obtener bacterias lisogénicas fue necesario tener muestras de fago con un elevado título. Para ello se siguió un protocolo descrito previamente (12).

- Obtención de bacterias lisogénicas infectadas con los clones lambda Zap 01-99 y 02-99.

El método se realizó de acuerdo a Sambrook y col., 1989 (12), así del clon 01-99, seis colonias crecieron sólo a 30° C, y por lo tanto serían bacterias lisogénicas, en cambio del clon 02-99 sólo dos bacterias crecieron sólo a 30° C.

- Análisis mediante "Western blot" de proteínas recombinantes expresadas por bacterias lisogénicas.

Las bacterias lisogénicas se cultivaron en medio LB con Ampicilina y Tetraciclina, por 13 horas en agitación, se repitió el procedimiento hasta lograr un crecimiento exponencial (alrededor de 3 h o DO_{600} = 0,45). Los cultivos se incubaron por 15 min. a 44° C y se agregó IPTG a una concentración final de 10 mM. Luego se incubaron por 2 h a 37° C, se centrifugaron 5 min. a 6000xg a temperatura ambiente, y las células sedimentadas se lisaron con el tampón de carga de la electroforesis en condiciones denaturantes para proteínas, y por calentamiento a 100° C por 5 min. Las muestras fueron centrifugadas a 1000xg por 5 min. y el sobrenadante se recuperó para ser analizado por "Western blot".

- Técnica de "Western blot" utilizada para el análisis de las proteínas recombinantes de los clones Lambda Zap 01-99 y 02-99.

La técnica utilizada se realizó de acuerdo a protocolos descritos en la literatura (14) utilizando una electroforesis en geles de poliacrilamida al 7.5% y transferencia a filtros de nitrocelulosa mediante un sistema semi-seco (Bio-Rad). El bloqueo se realizó con leche descremada y los antisuaros fuero pre-adsorbidos previamente con bacterias XL1-Blue. El revelado se realizó incubando con un segundo anticuerpo anti-IgG humana conjugado a fosfatasa alcalina, el cual se incubó con los reactivos cromogénicos NBT (sigma) y BCIP (sigma).

Otro método utilizado para obtener las proteínas E-S fue una técnica no publicada, ésta consistió en lograr la expresión de proteínas en cultivos de bacterias infectadas con fagos sin discriminar en qué ciclo estuviesen (lítico o lisogénico). Éste se hizo mediante la aplicación de IPTG sobre las placas de cultivo de bacterias, luego de 10 a 12 h. se tomó el sobrenadante y se realizó con él un "Western blot".

La purificación de las muestras 01-99 y 02-99 se realizó tres veces, hasta asegurar la pureza de los clones, para proceder a analizar cada clon con la técnica de PCR utilizado para ello dos partidores aledaños al sitio e inserción de los cDNA en el vector Lambda Zap II. Estos fueron los partidores JS1 y JS2, ya descritos.

RESULTADOS

Los resultados del PCR de los clones 01-99 y 02-99 se muestran en la figura 1. Se observa que el clon 01-99 tiene un tamaño aproximado de 1500 pd y el clon 02-99 de 900 pd. El obtener una única banda confirma que ambos clones están puros, de lo contrario se habrían observado varios productos de amplificación, situación que no ocurrió.

Se realizaron 2 intentos para obtener bacterias lisogénicas. En el segundo intento se obtuvieron en total 12 colonias del clon 01-99, de ella sólo 6 fueron lisogénicas pues crecieron únicamente a 30° C, en cambio las otras 6 crecieron tanto a 30° C como a 42° C. En el caso del clon 02-99 se obtuvieron en total 9 colonias de las cuales solo 2 fueron lisogénicas. Sin embargo, hay que esperar los resultados del "Western blot" para ver si estas bacterias expresan o no la proteína recombinante.

Figura 1. Análisis de los clones Lambda Zap 01-99 y 02-99 mediante la técnica de PCR.

A) Distintas cantidades de cada uno de los clones: carriles (2-5), 0, 1, 5 y 10 µl de muestra del clon 01-99. Carriles (6-9), 0, 1, 5 y 10 µl del clon 02-99. Carril 1, marcador "ladder" de 100 en 100 nucleótidos.

B) Análisis de los mismos clones usando varios controles negativos: Carril 2 y 6 sin DNA del fago; carril 3 y 7, sólo partidor JS1; carril 4 y 8, sólo partidor JS2; carril 5 y 9, con ambos partidores. Carril 5 y 9 con DNA del clon 01-99 y clon 02-99, respectivamente. Carril 1 se utilizó el mismo marcador descrito en parte A. Todas las condiciones experimentales de la técnica de PCR se realizaron tal como fue descrita en Material y Método.

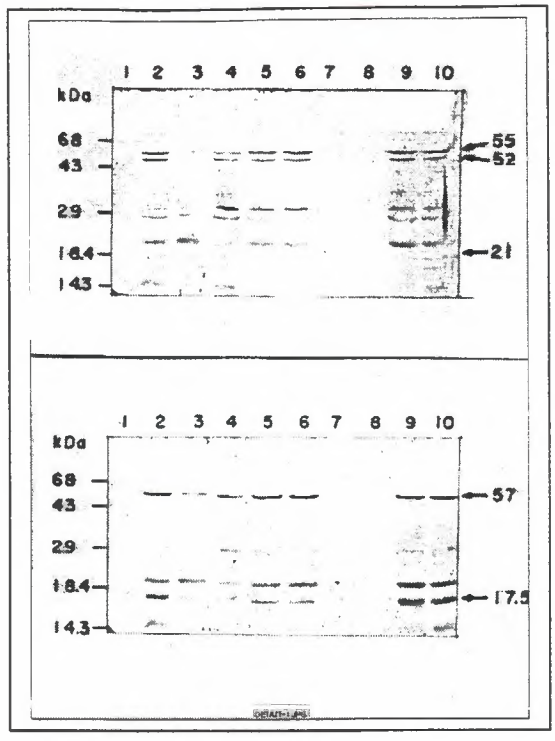


Figura 2. Análisis bacterias lisogénicas infectadas con los clones Lambda Zap 01-99 y 02-99 mediante "Western blot".

A) "Western blot" incubado con un suero de paciente con toxocariasis. Los carriles 2-10 corresponden a distintas colonias que fueron aisladas durante la obtención de las bacterias lisogénicas y fueron denominadas como: 1.4, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 2.4, 2.5 y 2.6. Del carril 2-7 corresponden al clon 01-99, del carril 8-10 corresponden al clon 02-99. Las colonias 1.8 y 2.6 crecieron tanto a 30° C como a 42° C. Esto indica que no son lisogénicas. Todos los procedimientos se realizaron tal como fue descrito en Material y Método.

B) El mismo análisis anterior pero utilizando un suero de un paciente seronegativo para toxocariasis de acuerdo al ensayo de ELISA convencional con antígenos excretados-secretados por larvas del parásito.

Los resultados obtenidos en el "Western Blot" se muestran en la figura 2a; en ella se observa el análisis de distintas colonias procedentes del clon 01-99 y del clon 02-99, incubadas con el antisuero de un paciente con toxocariasis. En la figura 2b, se muestra el estudio de las colinas incubadas con un suero seronegativo para toxocariasis (control). En ambos filtros se observan múltiples bandas pero en el primer filtro se destacan dos, una de aproximadamente 57 kDa y otra de 17 kDa. En el segundo filtro hay una banda de 55 kDa, más débil que la banda de 57 kDa del primero.

También se observó que en ambos filtros no aparecieron bandas en los carriles 6,7 y 8. Esto ocurrió por el crecimiento demasiado lento de esas colonias, de tal forma que durante las tres horas del cultivo exponencial la proliferación bacteriana fue mínima

En el filtro tratado con suero de paciente contagiado con toxocariasis observamos, además, que las 2 bandas mencionadas presentan igual migración electroforética, en cada uno de los 9 carriles.

En cuanto a la técnica no documentada, usando bacterias no-lisogénicas infectadas por los fagos, no se puede detectar ninguna banda mediante la técnica de "Western blot". Esto se debió, probablemente a que la cantidad de proteína recombinante codificada por los fagos es demasiado pequeña para ser detectada mediante "Western blot".

DISCUSION

Primero definimos que las bacterias eran resistentes a Tetraciclina, lo cual nos da seguridad que la cepa con que estamos trabajando, es XL1-Blue, y también observamos resistencia a Ampicilina, lo que indica que las bacterias XL1-Blue efectivamente están infectadas con los fagos, pues ésta es la única forma en que dichas bacterias sean resistentes a Ampicilina, ya que es el fago Lambda Zap el que porta el gen que confiere resistencia a dicha droga.

Es importante destacar la baja eficiencia de infección de los fagos para obtener bacterias lisogénicas, pues un primer intento se utilizaron hasta 200 000 fagos por $1x10^6$ de bacterias, y no se obtuvo ninguna colonia resistente a Tetraciclina y Ampicilina.

En el segundo intento fue necesario aumentar el título de los stocks de tal forma que se pudieran usar hasta 200 x 10^6 fagos para infectar la misma cantidad de bacterias señaladas. Aún así, con un clon, solo se obtuvieron 12 colonias (clon 01-99) y con el otro 9. Probablemente la baja eficiencia para obtener bacterias lisogénicas se debe a la baja frecuencia en que los fagos se insertan en el DNA genómico de la bacteria hospedera. Es muy probable que este fenómeno dependa tanto del tipo de fago como de la bacteria involucrada, por lo tanto existan bacterias más adecuadas para aumentar la eficiencia de inserción de dichos fagos.

Los resultados con "Western blot" nos indican que tanto el clon 01-99 como el 02-99 estarían expresando la misma proteína recombinante, la de 57 o la de 17 kDa, que al restarles el segmento de 4.5 kDa codificado por el gen LacZ' (11), sería de 51.5 y 11.5 kDa. Esto es muy interesante considerando que el estudio de PCR indicó que el clon 01-99 y el clon 02-99 correspondían a insertos de aproximadamente 1500 y 900 pb. Para que ambos insertos expresaran proteínas de fusión del mismo tamaño, tendría que ocurrir que ambos tuvieran un codón de termino (Stop) a la misma distancia del extremo 5', donde se comienza a traducir la proteína de fusión. Esto indicaría, especialmente para el inserto 01-99 que quedaría un largo segmento 3' río abajo del codón de termino sin traducir. Esto no sería extraño, ya que acerca de algunos parásitos se ha descrito en la literatura, la existencia de mRNA con largos segmentos no codificantes, tan 5'como 3' respecto al segmento traducido (11).

Con los resultados que tenemos hasta el momento no podemos distinguir cual de las dos proteínas, la de 51.5 o la de 11.5 kDa, es efectivamente la recombinante. Para discriminar entre las dos se podrían realizar controles negativos usando bacterias lisogénicas con fagos sin insertos o realizando experimentos de inducción con IPTG, aquella proteína que es selectivamente inducida por IPTG debería ser proteína recombinante.

Otro análisis, podría ser, utilizando anticuerpos en contra del extremo amino terminal de la proteína de fusión (segmento N-terminal de la ß-galactosidasa) mediante técnicas de "Western blot", la banda que reaccionara con dicho anticuerpo sería la proteína de fusión recombinante.

Cabe destacar que las proteínas recombinantes informadas en la literatura no coinciden con las masa moleculares descritas en nuestro trabajo, lo que podría sugerir que estamos en presencia de una nueva proteína recombinante (15-18). Para definir esto intentamos secuenciar los insertos que portan dichos clones mediante técnicas de PCR, pero en la purificación de los productos de PCR de cada clon no obtuvimos una cantidad suficiente para secuenciarlas. Una vez establecido claramente cuál es la proteína recombinante se podría realizar estudios mediante " Western blot" con distintos sueros de pacientes, afectados por toxocariasis como por otras parasitosis, esto nos permitiría saber con relativa facilidad si nuestra proteína recombinante puede ser útil para el diagnóstico serológico de la toxocariasis. De este modo el siguiente paso sería purificar dicha proteína recombinante y probarla en ensayos de ELISA.

RESUMEN

Antecedentes. La toxocariasis es una enfermedad parasitaria provocada por larvas del gusano del género *Toxocara*. En la patología de esta enfermedad pueden estar involucradas distintas especies de nemátodos, siendo el gusano del

perro, *Toxocara canis*, uno de los principales. La patología causada por estos gusanos se conoce como el "síndrome de la larva migrante visceral", el cual puede afectar a distintos órganos del ser humano llegando a provocar, en algunos casos, complicaciones graves. Esta infección es de distribución mundial y afecta principalmente a la edad pediátrica. La detección del parásito por método directo es compleja, por lo que se usa serología, siendo, actualmente la técnica de elección un ELISA realizado con antígenos excretados-secretados por las larvas de parásito. Además de ser una técnica muy engorrosa está ampliamente documentado que presenta reacciones cruzadas con una gran variedad de otros parásitos. Con el objetivo de mejorar estas técnicas serológicas, en este trabajo nos propusimos comenzar el clonamiento de cDNAs que codifiquen para antígenos recombinantes para *T. canis*.

Métodos. Para lograr esto, se procedió a rastrear una genoteca de cDNAs de *T. canis* con sueros de pacientes infectados por el parásito.

Resultados-Conclusiones. Después de un gran trabajo se logró clonar dos cDNAs, cuyos insertos son aproximadamente de 1500 y 900 pb., que codifican para una proteína recombinante todavía no caracterizada.

Palabras claves: Genoteca de cDNA, proteína recombinante, toxocariasis, Western blot.

BIBLIOGRAFÍA

1. HERSKOVIC P, ASTORGA B. Toxocariasis humana en Chile. Rev Med Chile 1985; 113: 18-21.
2. DE SAVIGNY D, VOLLER A, WOODRUFF Y. Toxocariasis: serological diagnisis by enzyme inmunoassay. Journal of Clinical Pathology 1979; 32: 284-288.
3. MAGNAVAL J, MICHAULT A. CALON N, CHARLET J. Epidemiology of human toxocariasis in La Réunion. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1994; 88: 531-533.
4. HERSKOVIC P, LEIVA S, ASTORGA B, MARZOUKA E, CEPEDA V. Toxocariasis humana en Chile. Evaluación del diagnóstico serológico mediante ELISA. Parasitol al Día 1986; 10: 76-80.
5. JACQUIER P, GOTTSTEIN B, STINGELIN Y, ECKERT J. Immunodiagnosis of toxocariasis in humans: Evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay kit. J Clinic Microbiology 1991; 29: 1831-1835.
6. NUNES C, TUNDISI R, GARCÍA J, HEINEMANN M, OGASSAWARA S, RICHTZENHAIN J. Cross-reaction between Toxicara Canis and Ascaris summ in the diagnosis of visceral larva migrans by western blotting technique. Rev Inst Med Trop S. Paulo 1997; 39: 253-256.
7. KENNEDY M, MAIZELS R, MEGHJI M, YOUNG L, QURESHI F, SMITH H. Species-specific and common epitopes on the secreted and surface antigens of Toxocara cati and Toxocara canis infective larvae. Parasite Immonol 1987; 9: 407-420.
8. PAGE A, RICHARDS T, LEWIS J, OMAR H, MAIZELS R. Comparison of islates and species of Toxocara and Toxocaris by biosynthetic labelling of somatic and ES protein from infective larvae. Parasitology 1991; 3: 451-464.
9. KONOSHI E. Monoclonal antibodies miltireactive with parasite antigens prodiced by hybridomas generated from naive mice. Parasitology 1997; 115: 387-393.
10. IGLESIAS R, LEIRO J, UBEIRA F, SANTAMARIA M, NAVARRETE I, SAN MARTIN M. Antigens cross-reactivity in mice between third-stage larvae of anisakis simplex and other nematodes. Parasitol Res 1996; 82: 378-381.
11. FREYER B, ESCHENBACHER K, MEHLHORN H, RUEGER W. Isolation and characterization of cDNA clones encoding a 32-kDa dense-granule antigen of Sarcocystis muris (apicomplexa). Parasitol Res 1998; 84: 583-589.
12. SAMBROOK J, FRITSCH E, MANIATIS T. Molecular cloning a laboratory manual. Second Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
13. LAGERKVIST A, STEWART J, LAGERSTROM-FERMER M, LANDEGREN U. Manifold sequencing: Efficient processing of large sets of sequencing reactions. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 2245-2249.
14. HARLOW E, LANE D. Antibodies: A laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory, 1988.
15. GEMS D, FERGUSON C, ROBERTSON B, NIEVES R, PAGE A, BLAXTER M, ET AL. An abundant, trans-spliced mRNA from Toxocara canis infective larvae encodes a 26-kDa protein with homology to

phosphatidyllethanolamine-binding proteins. J Biol Chem 1995; 270: 18517-18522.
16. LOUKAS A, SELZER P, MAIZAELS R. Characterization of Tc-cp1-1, a capthepsin L-like cysteine protease from Toxocara canis infective larvae. Mol Biochem Parasitol 1998; 92: 275-289.
17. YAHIRO S, CAIN G, BUTLER J. Identification characterization and expression of a Toxocara canis nematode polyprotein allergen TBA-1. Parasite Immunol 1998; 20: 351-357.
18. LOUKAS A, HUNT P, MAIZELS R. Cloning and expression of an aquaporin-like gene from a parasitic nematode. Mol Biochem Parasitol 1999; 99: 287-293.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Isabel Noemí, Directora del Laboratorio de Parasitología del Hospital Calvo Mackenna, por su valiosa colaboración al proveernos de sueros de pacientes con toxocariasis.

Correspondencia:
Lily Jiménez Y.
shascona@hotmail.com

Rev chil estud med (2001); 1 (1): 14 - 17

CUANTIFICACION DE ACIDO DOMOICO EN MOLUSCOS BIVALVOS DE LAS COSTAS CHILENAS Y SU RELACION CON EL NIVEL INTERNACIONALMENTE ACEPTADO.

ESTEBAN HERNANDEZ R.[1], JAVIER ILABACA S.[1], IRENE MONTOYA C.[1], AMERICO LOPEZ R.[2]

ESTIMATION OF DOMOIC ACID IN BIVALVE MOLLUSKS IN CHILEAN COASTS AND THEIR RELATION WITH THE INTERNATIONAL LEVEL ACCEPTED.

Background. Red tides along Chilean coast have shown an important impact in public health and represent a permanent danger to the national fishery industry. This occurs because there has been potentially toxic biotoxin detected, called domoic acid, also known as seafood amnesic venom. There has been an international limit level established in concentrations of 20 µg/g of seafood. This is why we have considered it important to determine if domoic acid levels in Chilean seafood are following the international standards.
Methods. Domoic acid levels detected were analyzed through HPLC/UV, newly implemented in our lab.
Results. From all the positive samples (822), 746 (90.8%) have domoic acid concentrations lower than 20 µg/g and 76 (9.2%) were higher than 20µg/g.
Conclusions. These results show that approximately 10% of all the samples analyzed have levels higher than the international level accepted, revealing that there is a need to constantly monitor chilean coast seafood, since in our country the presence of domoic acid involves a high risk in public health and in the economy.
Key Words: Red tide, domoic acid, biotoxin.

INTRODUCCION

Los estallidos de marea roja a lo largo de las costas chilenas han significado un importante impacto en la salud pública y son una constante amenaza para la industria pesquera nacional. Esto se debe a que en ellos se ha detectado la presencia de diversas biotoxinas de origen marino (1,2,3).

Las mareas rojas o florecimientos algales nocivos se producen por un aumento de la población total de algún tipo de microalga, debido a diferentes factores oceánicos como temperatura, luminosidad, salinidad y corrientes, así como factores asociados a la actividad humana como es la contaminación ambiental (4,5).

La biotoxina veneno amnésico de marisco (VAM) o ácido domoico es producida por la microalga *Pseudonitzschia spp.* Es un compuesto natural, hidrosoluble y termoestable, que pertenece al grupo de aminoácidos llamado kainoides, clasificados como neuroexcitantes que interfieren con los mecanismos de neurotransmisión cerebral por actuar como poderosos agonistas de receptores glutamatérgicos en el sistema nervioso central (6,7).

VAM fue originalmente aislado desde la macroalga roja *Chondria armata* por investigadores japoneses en el año 1958. El primer antecedente sobre intoxicación masiva por VAM ocurrió en la costa este de Canadá en 1987, debido al consumo de mariscos contaminados, dando como resultado 4 muertes y más de 100 ingresos en el Hospital con diagnóstico de intoxicación aguda, de los cuales 14 casos presentaron daño neurológico severo. Durante el incidente se estimó que los mariscos contaminados contenían VAM en un rango de concentración de 300 a 1000 µg/g de tejido de marisco. Desde entonces el límite regulatorio del VAM en Canadá se fijó en 20 µg/g de tejido de marisco, valor que es aceptado internacionalmente (8).

En Chile, las primeras evidencias de VAM fueron detectadas en junio de 1997 por A. López y col., con concentraciones bajo el nivel aceptado internacionalmente.

Clínicamente, se define como intoxicación por VAM a la ocurrencia de uno o más síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea, cólicos abdominales) dentro de las 24 horas posteriores a la ingesta de mariscos, o bien al menos uno de los siguientes síntomas neurológicos a las 48 horas de la ingesta: confusión, pérdida de memoria, desorientación u otros signos graves como convulsiones o coma (9).

[1] Estudiante 5° año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [2] Subdirector Laboratorio de Toxinas Marinas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El objetivo de esta investigación es la detección de VAM en las costas de Chile durante el año 2000, y su correlación con los limites fijados internacionalmente.

MATERIAL Y METODO

Se determinó la presencia de VAM en extractos de mariscos mediante Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento, la cual entrega gráficamente las concentraciones de VAM presentes en las muestras.

Se analizaron 3288 muestras de diversos recursos marinos. Todas las muestras analizadas fueron obtenidas a través del Programa de Sanitización de Moluscos Bivalvos de SERNAPESCA-CEE.

Se empleó un cromatógrafo líquido de alto rendimiento Thermo Separation, equipado con una bomba SpectraSYSTEM P1000, Auto Sampler AS 3000 con control de temperatura, detector SpectraSYSTEM UV1000 de longitud de onda variable; procesador e integrador Cromojet, desgasificador Thermo Separation Membrane Degasser e inyector Rheodyne modelo 7125. Entre los equipos accesorios se utilizaron un baño de ultrasonido Branson 2200, centrífuga refrigerada Sorval y balanza analítica Mettler. mini-columnas SAX-SPE, 3 mL, 500 mg (J.T. Baker Scientific).

Preparación de la muestra: Las muestras se prepararon y se sometieron a un proceso de extracción de acuerdo al procedimiento descrito en Wright & Quilliam, Manual IOC (1995). Se mezcló una parte de tejidos de mariscos con 4 partes de metanol/H2O (10 g. de muestra en 40 mL metanol/ agua (1:1)). La mezcla fue homogeneizada y luego fue centrifugada por 10 min. a 5.000 rpm (centrífuga refrigerada). El sobrenadante fue filtrado a través de filtro Smith de 0.45 µm. Las muestras fueron analizadas dentro de 24 horas con posterioridad a su extracción. Se almacenaron a –20° C (en caso de necesidad).

Curva de Calibración Estándar: Se estableció el rango lineal de la medición de ácido domoico mediante curvas de calibración. Se prepararon soluciones con las siguientes concentraciones de ácido domoico: 0.2 – 0,5 – 1,0 – 2,5 – 5,0 – 10.0 µg/mL. Para excluir interferencias por triptofano, que en algunos recursos (chorito, almeja y erizo) muestra un pico detectable en las cercanías del tiempo de retención del ácido domoico, se inyectó una mezcla de ácido domoico y triptofano (0.5 y 5 µg/mL respectivamente) para verificar la resolución de los picos de ambos compuestos. Los extractos de las muestras se inyectaron en duplicados. El loop del inyector se lavó entre cada inyección con solución de dilución para evitar la contaminación con residuos de muestras anteriores. Las áreas de los picos de cada muestra fueron promediadas. Al comienzo y entre las determinaciones, se repitió la inyección de la solución de calibración de ácido domoico de 5.0 µg/mL.

El método estadístico utilizado fue la prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS

1.- En relación con la metodología usada para determinar el ácido domoico, no se observaron interferencias en el tiempo de retención establecido para VAM en ninguna de las muestras analizadas.

2.- Al agregar suplementariamente solución estándar de ácido domoico a las muestras, se observó un incremento del área del pico en proporción a la concentración de estándar añadida.

3.- Las muestras analizadas evidenciaron pico cromatográfico en el tiempo de retención fijado para la identificación de VAM.

4.- Se analizaron un total de 3288 muestras, obteniéndose 822 muestras positivas para VAM que corresponden a un 25% del total, con un 9,2% de muestras por sobre la norma internacional.
El detalle de las concentraciones encontradas en las muestras positivas se expresa en la Tabla 1.

Tabla 1. Intervalos de concentración de VAM.

Intervalo de Concentración	Muestras Positivas (Número)	Porcentaje (%)
Menor a 3 ug/g	539	65,6
Entre 3 y 10 ug/g	167	20,3
Entre 10 y 20 ug/g	40	4,9
Mayor a 20 ug/g	76	9,2
Total	822	100

DISCUSION

Sobre la base de los antecedentes y resultados obtenidos en el presente estudio, se concluye que de las 3288 muestras de moluscos bivalvos analizadas, 822 (25%) presentan toxicidad por veneno amnésico de mariscos. De ellas, 76 (9.2%) sobrepasan el límite de 20 ug/g establecido internacionalmente y 3 de ellas presentan una concentración de toxina al nivel observado durante la intoxicación masiva con fatales consecuencias ocurrida en 1987 en Canadá (332-318-297 ug/g respectivamente).

La presencia del VAM en las costas de Chile en estas concentraciones representa un gran peligro para la salud de la población debido al gran consumo de mariscos tanto dentro como fuera del país y nos muestra la deficiencia existente respecto a la detección y control del VAM en nuestros recursos marinos. Es también de gran importancia el efecto que estos hallazgos suponen para la industria pesquera nacional, que podría verse seriamente afectada en su actividad, tanto en el país como internacionalmente.

Este hallazgo, si bien es cierto cubre un corto periodo de tiempo, debido al rango de concentración de toxina detectada justifica plenamente la necesidad de incluir sin interrupción la medición de veneno amnésico en bivalvos y en otros recursos marinos. Estos resultados y las experiencias de otros países, nos permiten deducir que en aquellas épocas de mayor incidencia de la presencia del género potencialmente tóxico *Pseudonitzcha spp.* asociado al veneno amnésico de mariscos, existe una gran incidencia de contaminación de los recursos bentónicos de nuestro litoral.

En la actualidad se desconoce gran parte de las consecuencias de la intoxicación subclínica sobre el hombre o la existencia de un carácter acumulativo de sus efectos. Este hecho nos lleva a plantear la urgente necesidad de seguir caminos más amplios de investigación sobre esta toxina recientemente detectada en las costas de nuestro país.

Por otro lado, como estudiantes de Medicina, nos es imposible abstraernos de la situación de salud de nuestro país y es por eso que nos preocupa la falta de preparación del equipo médico frente a episodios de intoxicación por esta toxina, que representa un grave problema de salud pública en sí, cuyas sintomatologías pueden inducir a error en su diagnóstico y tratamiento, producto de su semejanza con otras patologías. Todo esto hace imprescindible el implementar como desafío a escala nacional, la capacitación del personal de la salud en lo que a este tema respecta y la ejecución de planes de control estrictos en la comercialización de mariscos mediante el desarrollo de métodos rápidos de detección de esta toxina.

RESUMEN

Antecedentes. Los estallidos de marea roja a lo largo de las costas chilenas han mostrado un importante impacto en la salud pública y son un constante peligro para la industria pesquera nacional. Esto debido a que en ellos se ha detectado la presencia de la biotoxina de origen marino potencialmente tóxica ácido domoico, también denominado veneno amnésico de mariscos (VAM). Internacionalmente se ha establecido como límite regulatorio para el ácido domoico 20 µg/g de marisco. Es por esto, que hemos considerado importante el determinar si las detecciones de ácido domoico en nuestro país se encuentran dentro de los límites fijados internacionalmente.

Métodos. La determinación analítica del ácido domoico fue realizada por HPLC/UV, implementada en nuestro laboratorio.

Resultados. Los resultados obtenidos son: del total de muestras positivas (822), 746 (90,8%) tienen concentraciones de ácido domoico menor a 20 µg/g. y 76 (9,2%) tienen concentraciones mayores de 20 µg/g.

Conclusiones. Estos resultados revelan que cerca del 10% de las muestras analizadas poseen niveles claramente superiores al límite regulatorio establecido internacionalmente, poniéndose de manifiesto la necesidad de monitorizar constantemente las costas chilenas, puesto que en nuestro país la presencia de ácido domoico constituye un alto riesgo para la salud pública y economía de nuestro país.

Palabras Clave: Marea roja, ácido domoico, biotoxina.

BIBLIOGRAFIA

1. CORTES R. Mareas Rojas. AGT Editor S.A., 1998; 43-75; 81-105.
2. SUAREZ B, GUZMAN L. Mareas Rojas y Toxinas Marinas. Editorial Universitaria. 1999; 44-45; 47: 50-53.

3. PALMA S, KAISER K. Plancton Marino de Aguas Chilenas. Ediciones Universitarias de Valparaíso, 1993.
4. YASUMOTO T. MURATS M. Marine Toxins. Chemical Reviews 1993; 93: 1897-1909.
5. UNESCO. Manual on Harmful Marine Microalgae, Intergovernmental Oceanografic Commission, 1995; 213-228.
6. DICKEY R. FRYXELL G. GRANADE H, ROELKE D. Detection of the Marine Toxins, Okadaic Acid and Domoic Acid in Shellfish and Phytoplankton in the Golf of Mexico. Toxicon 1992; 30: 355-359.
7. GARRISON D, CONRAD S, EILERS P, WALDOM E. Confirmation of Domoic Acid Production by Pseudonitzschia Australis Culture. J Phycol 1992; 28: 604-607.
8. BIALOJAN C, TAKAI A. Canadian Shellfish Sanitation Programme (CSSP). Federal Department of Fisheries and Oceans 1998; 253-283.
9. OSORIO C. Moluscos Marinos de Importancia Económica en Chile. Editorial Cespe, 1979; 21-35.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al, Sr. Américo López R., por su dedicada orientación, tiempo y comprensión, a la Srta. Luz Silva, Sr. Hugo Loyola y Sr. John S. Ramsdell, por su consejo e inspiración.

Correspondencia:
Esteban Hernández R.
esghera@yahoo.com

Rev chil estud med (2001); 1 (1): 18 - 22

SALBUTAMOL INHALADOR, ¿USO O ABUSO EN LA ATENCION PRIMARIA?

CAROLINA PASTENE S.[1], FRANCISCA SALAS P.[1], FERNANDA COFRE S.[1], DR. OMAR ROBLES G.[2]

SALBUTAMOL INHALER: ¿USE OR ABUSE IN PRIMARY ATTENTION?

Background. Bronchial obstruction is a frequent clinical challenge during winter season. It is characterized by cough of variable intensity, moderate fever, fast breathing, wheezes, respiratory difficulty and failure to feed. Treatment is based on correcting hipoxemia, relieving bronchial obstruction and releasing the child home with instructions for using salbutamol inhaler (β-2 agonist), a key medication in the treatment of reversible bronchial obstruction. There have been found several mistakes on its use and following prescription, but there has not been an evaluation done about the non specialized medical personnel roll on these indications (dosage, length of treatment).
Since salbutamol is not a harmless medication, and the restricted availability in primary attention, we decided to analyze prescriptions of its use by nonspecialist clinicians in a primary attention clinic.
Methods. We developed a descriptive, retrospective research based on prescriptions of salbutamol inhaler along morbidity visits in Esmeralda Clinic in the Metropolitan Region during May – June 2001. We analyzed different variables such as age, sex, clinical history, physical examination, diagnosis, and salbutamol inhaler dosages in 90 patients, kept in an Excel® database.
Results. The group that received the largest indications of inhalers were children under 2 years old (51.2%) followed by the group of children between 2 and 4 ½ years old (18.4%). The concordance among clinical history, physical examination and diagnosis was greater in the group younger than 2 years old. Dosage analysis showed a great variety of indications on daily dosages and number of days of treatment being 2 puffs qid for 5 days the most frequently prescribed.
Conclusions. There is no uniformness among salbutamol prescription in acute obstructive episodes, nor diagnostic or treatment concordance managed by general medical personnel, thereby suggesting that this medication is not being well prescribed in primary attention.
Key Words: Salbutamol, dosage, primary attention.

INTRODUCCION

Las infecciones respiratorias agudas son la primera causa de mortalidad infantil y en el adulto mayor en Chile (1). Por su importancia y prevalencia corresponden aproximadamente al 45 a 50% del trabajo pediátrico en un consultorio en cualquier lugar del mundo, pudiendo aumentar en algunos períodos del año (2), como es en el caso de nuestro país durante los meses de mayo, junio, julio y agosto.

La obstrucción bronquial, es un desafío clínico frecuente; no es una enfermedad en sí, sino la manifestación clínica de la obstrucción de la vía aérea intratorácica (3). De acuerdo con el Ministerio de Salud (MINSAL) la bronquitis aguda obstructiva se caracteriza por: "tos de intensidad variable, fiebre moderada, respiración agitada, sibilancias, dificultad respiratoria y para alimentarse"(1).

El manejo de la obstrucción bronquial aguda depende de su causa y de la gravedad de ella. Para estimar la magnitud del problema se utiliza el puntaje de TAL y colaboradores (modificado) y/o la medición de la saturación de la hemoglobina mediante el oxímetro de pulso (3).

El tratamiento inicial de este cuadro, ya sea en un servicio de urgencia o en un consultorio consiste en corregir la hipoxemia, aliviar la obstrucción bronquial y derivar a su domicilio con instrucciones claras (4). Las indicaciones domiciliarias son (5):
SBO leve: 2 puff de Salbutamol x 4 veces/día con aerocámara y control médico en 24-48 h.
SBO moderado: 2 puff de Salbutamol x 4 veces/día con aerocámara y control medico en 24-48 h.

El Salbutamol inhalador es un ß2 agonista cuya principal indicación es el manejo de la obstrucción bronquial reversible (6). Aunque muy efectivo, en su uso se han encontrado errores tanto de parte del médico como del paciente. Han sido bien evaluados los errores que cometen los pacientes en cuanto a la técnica de uso, ya sea

[1] Estudiantes 7° año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [2] Médico cirujano, Director Consultorio Esmeralda.

porque no se les explica o porque no entienden correctamente las indicaciones (7,8,9) pero no ha sido bien evaluado el rol de la indicación médica no especializada en el tema (técnica, dosis, duración del tratamiento).

Dado que el Salbutamol no es un medicamento inocuo, de disponibilidad restringida en atención primaria y cuya principal indicación es la obstrucción bronquial, decidimos analizar las indicaciones de su uso dadas por médicos no especialistas en un consultorio del área metropolitana.

Objetivos Generales:

1. Conocer las indicaciones más frecuentes de Salbutamol inhalador durante los meses de mayo y junio 2001, en un consultorio de atención primaria.
2. Análisis de las indicaciones de Salbutamol inhalador en un consultorio de atención primaria durante los meses de mayo y junio 2001.

Objetivos Específicos:

1. Conocer la distribución por sexo y edad de los pacientes a los que se le indica terapia broncodilatadora aguda.
2. Estudio de la concordancia entre anamnesis, examen físico (síntomas y signos obstructivos) e indicación de Salbutamol inhalador.
3. Conocer concordancia entre los diagnósticos y la indicación de Salbutamol.
4. Estudio de la dosificación de Salbutamol.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un trabajo descriptivo, retrospectivo sobre las indicaciones de Salbutamol inhalador en las consultas de morbilidad aguda en el período mayo-junio 2001 en el Consultorio Esmeralda, ubicado en el área norte de la región Metropolitana.

Se recolectaron desde farmacia las recetas de Salbutamol inhalador, emitidas durante el período antes mencionado, con lo cual se obtuvieron las fichas de los pacientes, desde donde se tomaron los siguientes datos:

-Número de ficha
-Fecha de atención
-Consulta en Policlínico de Choque-Servicio de Urgencia
-Edad
-Sexo
-Anamnesis
-Examen físico
-Diagnóstico
-Dosis de Salbutamol inhalador

Los datos fueron almacenados en una base de datos Excel 2000.

Las variables fueron definidas de las siguientes maneras:

Edad: se considero por intervalos que van de 0-1 año 12 meses, 2-4 años 12 meses, 4-14 años 12 meses, mas de 15 años.

Anamnesis: se considero acorde la presencia de tos y/o dificultad respiratoria y/o sibilancias audibles.

Examen físico: se considero acorde la presencia de dificultad respiratoria (polipnea, aleteo nasal, retracción de partes blandas, cianosis) y/o espiración prolongada y/o sibilancias y/o roncus.

Diagnóstico: se considero acorde el diagnostico de bronquitis obstructiva y/o síndrome bronquial obstructivo.

Los resultados se expresaron como promedio y porcentaje.

RESULTADOS

De un total de 119 pacientes el 51.2% fueron mujeres y el 48.8% hombres. La distribución por edad mostró que el grupo que recibió mayor indicación de Salbutamol fue el de menores de 2 años con un 51.2%, seguido por el grupo entre 2 y 4 años 12 meses con un 18.4%. Los datos de distribución por sexo y edad se muestran en la Tabla 1.

Los 29 pacientes atendidos en Policlínico de Choque y Servicio de Urgencia (SAPU) no tenían consignado la historia y examen físico previo al diagnóstico, por lo que se excluyeron para el análisis de los siguientes resultados.

Al considerar los 90 pacientes que se atendieron en horario hábil en el Consultorio Esmeralda se procedió a analizar los resultados. La concordancia de la anamnesis en general fue de 25.5% siendo el grupo de menores de 2 años el con mayor concordancia (31.8%), seguido por los mayores de 15 años con un 25% de concordancia. En los otros grupos la concordancia estuvo bajo el 20% (Tabla 2).

La concordancia del examen físico fue en general del 62.2%, alcanzando los valores más altos en el grupo de menores de 2 años con un 65.9%, seguido por el grupo entre 2 y 4 años 12 meses y mayores de 15 años con un 19.6% (Tabla 2).

La concordancia del diagnóstico correspondió a un 68.8% en general, con mayor concordancia en el grupo de menores de 2 años con un 75%, y con un valor sobre 60% en el resto de los grupos (Tabla 2).

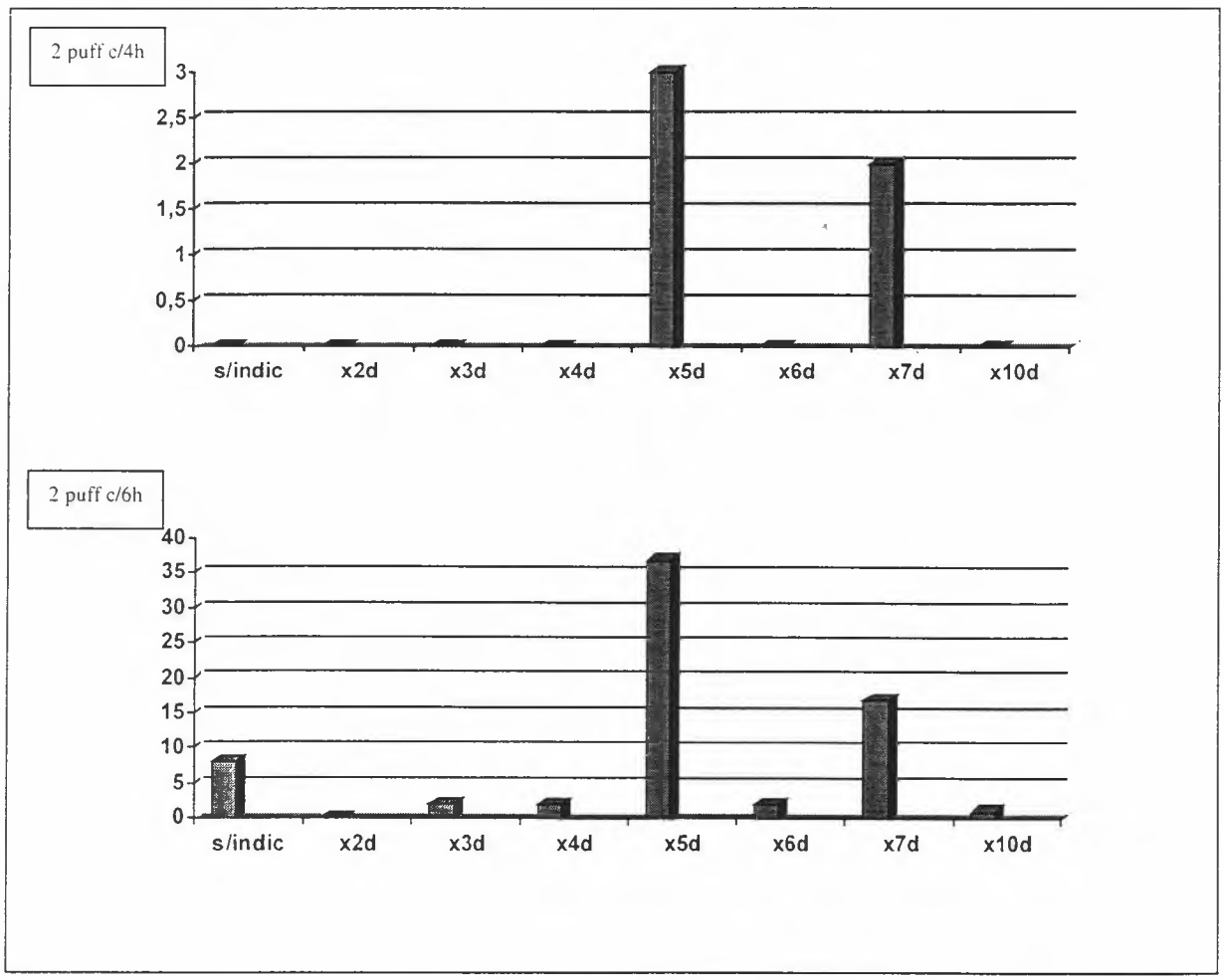
Tabla 1. Distribución de pacientes por sexo y edad.

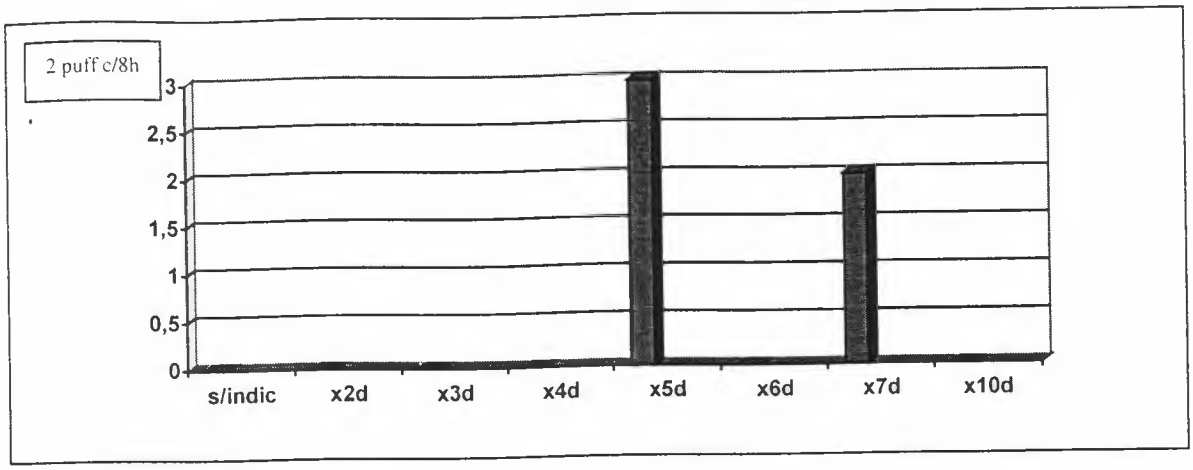
Edad	0 - 1a12m	2a – 4a12m	5a – 14a12m	>15años	Total
Mujeres	26	8	13	14	61
Hombres	35	14	6	3	58
Total	61	22	19	17	119

Tabla 2. Anamnesis, Examen físico y diagnóstico concordante con requerimientos de Salbutamol inhalador, según edades.

	0 – 1a12m	2a – 4a12m	5ª – 14a12m	>15años	Total
N°Consultas	44	18	12	16	90
Anamnesis	14	3	2	4	23 (25.5%)
Ex. Físico	29	11	5	11	56 (62.2%)
Diagnóstico	33	12	7	10	62 (68.8%)

Grafico 1. Dosis y duración del tratamiento con Salbutamol inhalador.





El análisis de las dosificaciones mostró una gran variedad de indicaciones en cuanto a la dosis diaria y al número de días de tratamiento. Estos datos se muestran en el Gráfico 1, donde se observa que la indicación diaria de 2 puff cada 6 horas es la más utilizada, seguida por 2 puff cada 4 horas. La duración en número de días más indicada es por 5 días seguida por 7 días, con extremos entre S.O.S y 10 días.

La indicación más frecuente fue 2 puff cada 6 horas por 5 días, correspondiendo al 41.1% de todas las indicaciones (Gráfico 2).

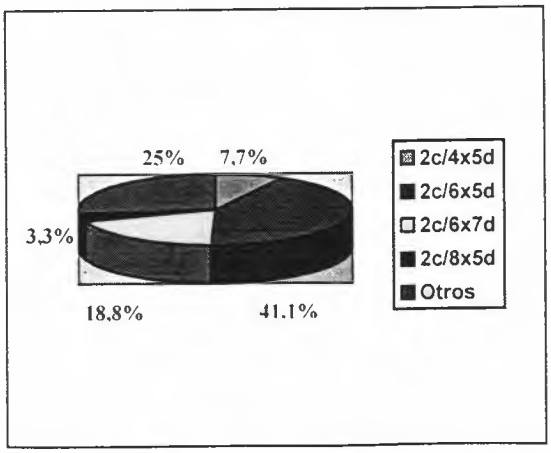


Gráfico 2. Dosificación más frecuente de Salbutamol inhalador.

DISCUSION

De los resultados obtenidos en el análisis se concluye que no existe uniformidad en las indicaciones de Salbutamol en episodios obstructivos agudos manejados por médicos generales. En la bibliografía consultada no fue posible encontrar una pauta de tratamiento ambulatorio para este tipo de cuadros, lo que hace que cada médico actúe según su experiencia clínica, observando de esta manera una amplia variedad de indicaciones sin bases fisiopatológicas que las avalen.

También se observó que hay un porcentaje importante de pacientes que reciben Salbutamol sin tener una clínica (anamnesis y examen físico) que justifiquen su uso, y más aún, en más de un 30% de los casos no se encontró relación entre el diagnóstico y el tratamiento indicado, lo que demuestra que este medicamento o está siendo mal indicado en los establecimientos dedicados a la atención primaria o los médicos no están fundamentando su indicación en forma adecuada en la ficha clínica de sus pacientes. Esto último es un punto importante sobre todo para la población de menores de 2 años, que comprende el 51.2% del total de pacientes, que por razones anatómicas son más propensos a desarrollar obstrucción bronquial en respuesta a múltiples agentes, lo que en forma reiterativa les hace tener una connotación distinta que amerita un seguimiento más estrecho (3).

Dado que el rendimiento de 6 pacientes por hora que tienen los médicos en atención primaria, hace que el tiempo por paciente sea limitado, esto impide el registro adecuado de los datos de la patología de cada paciente lo que impide justificar cada acción médica y a largo plazo se traduce en una desventaja para los propios pacientes.

Para solucionar estos defectos proponemos crear hojas de registro prediseñadas de manera que sea más fácil y rápida la consignación de los datos, y jornadas de actualización que permitan tener un criterio uniformado en los médicos no especialistas con el fin de maximizar el uso de Salbutamol.

En resumen existe un abuso de Salbutamol en atención primaria lo que debiera motivar la unificación de criterios de uso.

RESUMEN

Antecedentes. La obstrucción bronquial, es un desafío clínico frecuente durante el período invernal, se caracteriza por: "tos de intensidad variable, fiebre moderada, respiración agitada, sibilancias, dificultad respiratoria y para alimentarse". El tratamiento consiste en corregir la hipoxemia, aliviar la obstrucción bronquial y derivar a su domicilio con instrucciones sobre el uso de Salbutamol inhalador (ß2 agonista), fármaco clave en el manejo de la obstrucción bronquial reversible. Se han encontrado errores en la técnica de uso y en el seguimiento del tratamiento, pero no se ha evaluado el rol de la indicación médica no especializada (dosis, duración del tratamiento). Dado que el salbutamol no es un medicamento inocuo, y de disponibilidad restringida en atención primaria, decidimos analizar las indicaciones de su uso por médicos no especialistas en un consultorio.

Métodos .Se realizó un trabajo descriptivo, retrospectivo de las indicaciones de Salbutamol inhalador en las consultas de morbilidad en el período mayo-junio 2001 en el Consultorio Esmeralda, Región Metropolitana. Se analizaron las variables sexo, edad, anamnesis, examen físico, diagnóstico y dosificación de Salbutamol inhalador de 90 pacientes, que se almacenaron como promedio en Excel 2000.

Resultados. El grupo que recibió mayor indicación de Salbutamol fue el de menores de 2 años con un 51.2%, seguido por el grupo entre 2 y 4 años 12 meses (18.4%). La concordancia de la anamnesis, examen físico y diagnóstico fue mayor para el grupo de menores de 2 años. El análisis de las dosificaciones mostró una gran variedad de indicaciones en cuanto a la dosis diaria y al número de días de tratamiento siendo la indicación más frecuente 2 puff c/6 horas por 5 días.

Conclusiones. No existe uniformidad en las indicaciones de Salbutamol en episodios obstructivos agudos, ni en la concordancia diagnóstico-tratamiento manejados por médicos generales, lo que sugiere que este medicamento está siendo mal indicado en atención primaria.

Palabras claves: Salbutamol, dosificación, atención primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de Salud de Chile, Campaña de Invierno 2000.
2. COHEN J. Infecciones respiratorias altas. En: Apuntes de clases de Pediatría. Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Campus Oriente 1999: 149-154.
3. HERRERA O, FIELBAUM O. Enfermedades respiratorias infantiles. Editorial Mediterráneo 1995: 221-228.
4. FIELBAUM, O. Síndrome bronquial obstructivo. En: Apuntes de clases de Pediatría. Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Campus Oriente 1999: 109-114.
5. Pautas de tratamiento en Pediatría 1999-2000. Hospital Luis Calvo Mackenna. 7ª Edición.
6. PR Vademecum 1999.
7. SOTOMAYOR H, VERA A, NAVEAS R. Evaluación de las técnicas y errores en el uso de los inhaladores de dosis medida en el paciente adulto. Rev Med Chile 2001; 129: 413-420.
8. Aerosol Consensus Statment. Chest 1991; 100:1106-9.
9. ROCHE N, CHINET T, HUCHON G. Ambulatory inhalation therapy in obstructive lung diseases. Respiration, 1997; 64: 121-30.

Correspondencia:
Francisca Salas P.
fsalasp@123mail.cl

Rev chil estud med (2001); 1 (1): 23 - 29

DIFERENCIAS GENERICAS EN CANCER CUTANEO.

DRA. VIVIANA ZEMELMAN D[1]., JOHANNA ROA A.[2], CHRISTIAN DIAZ A.[2]

GENDER DIFFERENCES IN SKIN CANCER.

Background. In the last decade, skin cancer rates have increased worldwide. In previous studies on the skin type in chilean population, it was observed that chilean females have a whiter skin than chilean males, this fact motivated us to study the main differences in gender regarding the epidemiology of skin cancer in Chile.
Methods. 1474 tumors (949 basal cell carcinoma (BCC), 435 squamous cell carcinoma (SCC), 90 malignant melanoma (MM)) were studied. Tumors were analyzed by sex in sun exposed (SE) and non-sun exposed areas (NSE). Also, histologically, tumors were divided in aggressive and non-aggressive tumors. Statistical analysis was performed by chi square test.
Results. 85% of tumors were located in sun-exposed areas, 73% were histologically defined as non-aggressive tumors. Significantly, more males have SCC than females, however, no significant gender differences were found in BCC and MM. In SE areas, females have more BCC and MM than males. On the contrary, males presented more SCC in SE areas. In NSE areas, no gender differences were found. Males presented more aggressive tumors than females.
Conclusions. Gender differences observed in this study can not be attributed only to the difference in the skin phenotype between males and females. We have to take into account the gender differences in sun exposure patterns as well as the factors involved in the pathogenesis of each tumor.
Key words: Skin cancer, sex, sun exposure, phototype.

INTRODUCCION

Durante la última década, se ha observado un incremento del cáncer cutáneo a nivel mundial, lo que ha motivado la realización de diversos estudios en relación con la epidemiología de esta patología. Este fenómeno ha sido constatado en países donde la incidencia de cáncer cutáneo es alta y existen medios de registro adecuados (1-15). En algunos de estos estudios, se han demostrado diferencias genéricas importantes con relación a la incidencia, sitio de afectación, tipo histológico, agresividad y pronóstico de estos tumores. Estas diferencias se han atribuido a distintos patrones de exposición solar, fenotipo de piel, tiempo de evolución al momento de la consulta y factores constitucionales, entre otros. En Chile, no existen estudios sobre la existencia de diferencias genéricas en la incidencia de los distintos tipos de cáncer cutáneo.

Resultados preliminares de dos estudios en relación con el fenotipo de piel en población chilena han indicado importantes diferencias genéricas: las mujeres presentarían la piel más blanca que los hombres. En uno de ellos se estudiaron 716 adolescentes de colegios públicos del sector norte de Santiago, resultando predominante el tipo de piel IV para hombres y III para mujeres (16); en el otro estudio, realizado en 307 adolescentes de colegios privados del sector oriente de Santiago, el tipo predominante de piel para hombres fue III y para mujeres fue II (17).

La exposición a la radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo (8,18,19,20). Considerando que otro de los factores de riesgo importante es el tipo de piel (18,19), se podría esperar, que las mujeres presentaran un mayor número de tumores que los hombres.

El objetivo del presente estudio es analizar si existen diferencias genéricas detectables epidemiológicamente en el cáncer cutáneo, en una muestra aproximada de 1500 tumores, centrándonos en algunas de sus características, como la localización, el tipo histológico y la agresividad.

[1] Coordinadora de Investigación del Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. [2] Estudiantes 7° año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron retrospectivamente 1474 tumores, a través de la aplicación de un protocolo para la revisión de informes histopatológicos, correspondientes a fichas pertenecientes a 5 hospitales de Santiago de Chile.

El análisis de los datos se realizó utilizando el programa computacional Epi Info.

Los tumores fueron divididos de acuerdo a su localización, en zona fotoexpuesta (FE) correspondiente a la cara, y zona no fotoexpuesta (noFE) definida como glúteos, tronco anterior, tronco posterior y abdomen inferior; según sus características histológicas se agruparon en tumores agresivos y no agresivos, correspondiendo al primer grupo los tipos micronodular, morfeiforme y metatípico de carcinoma basocelular (CBC), los carcinomas espinocelulares (CEC) grado II, III y IV de Broders y, por último, las formas de melanoma invasor (MM).

El análisis estadístico se efectuó aplicando el test de Chi cuadrado, siendo P<0,05 considerado significativo.

RESULTADOS

Tabla 1. Distribución del total de tumores según género.

	Mujeres	Varones	Total
CBC	56.5 %	43.5 %	949
CEC (*)	39.3 %	60.7 %	435
MM	50 %	50 %	90
Total	51 %	49 %	1474

(*) p<0.05

De los 1474 casos de tumores estudiados, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución según género para CBC, MM y el total de tumores. Por el contrario, en el caso del CEC se aprecia una diferencia significativa, siendo su frecuencia mayor en los hombres.

Tabla 2. Distribución de tumores ubicados en zonas fotoexpuestas (FE) según género.

	Mujeres	Varones	Total
CBC (*)	57 %	43 %	860
CEC (*)	37 %	63 %	341
MM (*)	63.5 %	36.5 %	52
Total	52 %	48 %	1253

(*) p<0.05

Al observar la distribución de tumores localizados en zonas fotoexpuestas (85% del total de tumores), se evidencia que en CBC y MM, éstos se presentaron con más frecuencia en las mujeres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el caso de CEC, se observa un claro predominio del sexo masculino.

Tabla 3. Distribución de tumores ubicados en zonas no fotoexpuestas (noFE) según género.

	Mujeres	Varones	Total
CBC	54 %	46 %	221
CEC	49 %	51.%	94
MM (*)	32 %	68 %	38
Total	48 %	52 %	221

(*) p<0.05

En cuanto a la distribución de tumores en las zonas consideradas noFE (25% del total), no se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexo en CBC y CEC, sin embargo, se observa que existen diferencias genéricas estadísticamente significativas para MM, predominando éste en el sexo masculino (p<0.05).

Tabla 4. Distribución del porcentaje de tumores histológicamente agresivos según género.

	Mujeres		Varones	
CBC	82/536	15 %	59/413	14 %
CEC	74/171	43 %	132/264	50 %
MM	25/45	55 %	24/45	53 %
Total de tumores (*)	181/752	24 %	215/722	30 %

(*) p<0.05

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres al comparar el porcentaje de tumores histológicamente agresivos (25% del total) para cada uno de los tumores analizados en forma independiente. Sin embargo, para el total de tumores, se evidencia un predominio estadísticamente significativo en los hombres.

Tabla 5. Distribución del porcentaje de tumores histológicamente agresivos ubicados en zonas fotoexpuestas según género.

	Mujeres		Varones	
CBC	78/488	16 %	60/372	16 %
CEC	61/125	48 %	106/216	49 %
MM	14/33	42 %	11/19	58 %
Total tumores (*)	153/646	24 %	177/607	28 %

(*) p<0.05

No se observan diferencias al analizar el porcentaje de tumores agresivos en zonas FE, en forma independiente. Sin embargo, en el total de tumores se evidencia una diferencia estadísticamente significativa, habrían más varones con tumores agresivos en zonas fotoexpuestas.

Tabla 6. Distribución del porcentaje de tumores histológicamente agresivos ubicados en zonas no fotoexpuestas según género.

	Mujeres		Varones	
CBC	4/48	8 %	5/41	12 %
CEC	13/46	28 %	20/48	41 %
MM	11/12	90 %	13/26	50 %
Total tumores	28/106	26 %	38/115	33 %

(*) p<0.05

Al analizar el porcentaje de tumores agresivos en zonas noFE, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en la distribución según género. Destaca la diferencia porcentual encontrada en MM, pero esta es insuficiente debido al tamaño de la muestra sometida al análisis estadístico.

DISCUSION

El presente estudio ha tenido por objetivo aportar información respecto a las características epidemiológicas y los factores de riesgo asociados de los diferentes tipos de cáncer cutáneo en la población de nuestro país.

Respecto a melanoma maligno (MM),en la mayor parte de los estudios epidemiológicos a nivel mundial consideran que la relación entre ambos sexos es de 1:1 (21). Sin embargo, en varios países de Europa como Italia, Inglaterra, Francia, Escocia e Yugoslavia se ha evidenciado una frecuencia de hasta 2:1 a favor del sexo femenino (5,6,13,19), lo que también se ha descrito en Queesland (22). Por el contrario, en USA se ha observado cierto predominio en hombres (periodo 1981-1985). En relación a las tasas de incremento por año, se ha evidenciado en diversas partes del mundo que éstas son mayores en hombres (4,21). Por el contrario, en Europa se ha encontrado una mayor incremento de MM en mujeres (5,6,19); en Afroamericanos no se han observado diferencias (23). En la población caucásica se ha objetivado un mayor incremento del número de melanomas invasivos en la población masculina (4), fenómeno que también se ha evidenciado en nuestro país (24). En cuanto

a las tasas de mortalidad, éstas son mayores en hombres, llegando incluso a duplicar la de las mujeres, con una significativa mayor tendencia al aumento (25). Es un hecho bien demostrado en la evidencia mundial el mejor pronóstico de esta variedad de tumor en las mujeres, lo que es particularmente significativo en las jóvenes (6,26-29). Los hombres doblan la incidencia de las mujeres en los MM localizados en la cabeza, cara y cuello. En cambio las mujeres triplican la incidencia masculina en hombros y piernas, siendo esta igual en brazos (4).

En relación con carcinoma basocelular (CBC) existen estudios que muestran una mayor incidencia de esta variedad de tumor en hombres, y una mayor prevalencia en mujeres cuando se estudian los tumores localizados en extremidades inferiores (30). Sin embargo, la mayoría de los estudios evidencian que las diferencias de polimorfismo sexual son poco significativas (31).

En cuanto al carcinoma espinocelular (CEC), se ha observado una mayor incidencia en hombres, llegando ésta a cuadruplicar a la de las mujeres. Sin embargo las mujeres presentan un incremento de sus tasas significativamente mayor (10,27,32-34,35). Respecto a la localización, los hombres tienen el doble de los CEC ubicados en cabeza y cuello que las mujeres (36). En las piernas la incidencia es mayor en las mujeres (2).

Respecto a las diferencias encontradas en nuestro estudio, en el número total de tumores se evidenció que sólo existen diferencias genéricas estadísticamente significativas para el CEC, el cual tendría mayor prevalencia en hombres que en mujeres, fenómeno ampliamente descrito en la literatura internacional y demostrado en un estudio realizado en nuestro país (37). Este predominio se produciría en base a los tumores localizados en zonas FE, principalmente la cara. Los argumentos que intentan explicar este fenómeno son el hecho de que los hombres estarían más expuestos a períodos prolongados de radiación solar que las mujeres, al realizar más actividades recreativas al aire libre, sus patrones de vestimenta, la ausencia de protección dada por el cabello y el uso de maquillaje (32,38); hecho fuertemente relacionado con el desarrollo de CEC (31,39-41). Además, la mayor frecuencia de quemaduras solares durante la infancia, dado por el mayor número de actividades al aire libre y la menor preocupación por el uso de protectores solares, también se han asociado a un mayor riesgo de presentar CEC (10,41,42). Otros estudios han demostrado una asociación de hasta un 40% entre CEC e ingesta de alcohol, planteando un posible rol patogénico en el desarrollo de la enfermedad, lo que también podría explicar la mayor susceptibilidad masculina (43).

En un amplio estudio sobre MM realizado recientemente en nuestro país se describió que las mujeres presentarían mayor frecuencia de este tumor (24), lo que fue atribuido al fototipo de piel, descrito como menor en las mujeres chilenas, y a que las mujeres presentarían un mayor índice de consultas dermatológicas, lo que no ha podido ser comprobado. En nuestro estudio, no se evidenciaron diferencias genéricas significativas en el caso del MM, lo que podría ser explicado por el reducido número de casos obtenidos posterior a la selección de las variables específicas a estudiar. En la gran mayoría de los estudios realizados a nivel mundial se observa una relación 1:1 entre ambos sexos (44,45).

En el caso de CBC no se evidenciaron diferencias genéricas, lo que es similar a lo señalado en la literatura (31).

Al analizar la localización de los tumores en zonas FE, se observó que las mujeres presentarían mayor número de CBC y MM; en el caso del CEC se produjo el fenómeno inverso, siendo más frecuentes en los hombres. Lo primero podría ser explicado por que ambos tumores se presentarían frente a un patrón de exposición solar similar, fuertemente asociados a exposiciones intermitentes e intensas (7,16,38), además su mayor incidencia en mujeres podría traducir la presencia de factores constitucionales en la patogenia de ambos tumores. Las diferencias observadas en CEC fueron discutidas anteriormente.

En zonas no fotoexpuestas, el sexo masculino presentó mayor frecuencia de MM que el femenino, lo cual coincide con los resultados observados en un estudio chileno sobre este tumor (24).

Respecto a la agresividad, podemos concluir que los hombres presentan tumores más agresivos que las mujeres, en el total de tumores, lo que podría ser explicado por un patrón de consulta más tardío debido a una menor preocupación estética y por mayor desconocimiento respecto de esta patología.

Al analizar la agresividad según fotoexposición, el hecho que los hombres presenten tumores más agresivos que las mujeres en zonas FE, podría ser nuevamente explicado por la consulta tardía, lo que no ha podido ser demostrado.

Las diferencias genéricas encontradas en este estudio no pueden ser sólo atribuidas a las diferencias en el tipo de piel entre hombres y mujeres, siendo importante considerar los diferentes patrones de exposición solar tanto como la influencia de factores intrínsecos propios de la fisiopatología de cada tumor, como también los patrones de consulta distintos entre el hombre y la mujer.

En el futuro, se deben realizar mayores estudios en relación con las características de la epidemiología del cáncer cutáneo chileno para clarificar conceptos de conducta de la población chilena, con el objetivo de establecer medidas preventivas eficientes en nuestra población.

RESUMEN

Antecedentes. Durante la última década se ha registrado un incremento del cáncer cutáneo a nivel mundial. En estudios preliminares del tipo de piel en la población chilena, se observó que las mujeres tenían una piel más blanca que los hombres. Este hecho nos motivó a estudiar las diferencias genéricas de importancia en la epidemiología del cáncer cutáneo en Chile.

Métodos. Se estudiaron retrospectivamente 1474 tumores (949 carcinoma basocelular (CBC), 435 carcinoma espinocelular (CEC), 90 melanomas malignos (MM)), correspondientes a 752 mujeres y 722 hombres. Los tumores se analizaron por género, según ubicación en zonas fotoexpuestas (FE) y en zonas no fotoexpuestas (noFE) y según histología, en agresivos y no agresivos. El análisis estadístico se realizó mediante el test de Chi cuadrado.

Resultados. El 85% de los tumores estaban en zonas FE y 73% eran no agresivos. No se observaron diferencias en la distribución por género en MM y CBC, sin embargo, se observó un mayor número de CEC en hombres ($p<0.05$). En las zonas FE, existirían más mujeres con CBC y MM ($p<0.05$) y, por el contrario, existirían más hombres con CEC ($p<0.05$). En las zonas noFE no se observaron diferencias significativas. En cuanto a la agresividad se evidenció que en el total de tumores, los hombres presentan más tumores agresivos que las mujeres ($p<0.05$).

Conclusiones. Las diferencias genéricas evidenciadas en este estudio no pueden ser atribuidas sólo al distinto fenotipo de piel entre hombres y mujeres, siendo importante considerar los diferentes patrones de exposición solar tanto como la influencia de factores intrínsecos propios de la fisiopatología de cada tumor.

Palabras claves: Cáncer cutáneo, sexo, fototipo, exposición solar.

BIBLIOGRAFIA

1. GLOSTER HM, BRODLAND DG. The epidemiology of skin cancer. Dermatol Surg 1996; 22: 217-226.
2. KARAGAS MR, GREENBERG ER, SPENCER SK, STUKEL TA, MOTT LA. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. Int J Cancer 1999; 81(4): 555-9.
3. GARBE C, MCLEOD GR, BUETTNER PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer 2000; 89(6): 1269-78.
4. ELDER DE. Skin cancer: Melanoma and other specific non-melanoma skin cancers. Cancer 1995; 75: S245-256.
5. BACCARD M, HAVARD S, SOUQUES M. Prospective study of the incidence of melanoma in the Paris region in 1994. The PETRI Melanoma Group: Melanoma Res 1997; 7:335-338.
6. STEETLY A, MARKOZE H. Changing trends in the epidemiology of malignant malanoma: Gender defferences and their implications for public health. Int J Epid 1995; 24: 897-907.
7. MILLER DL, WEISTOCK MA. Non – Melanoma skin cancer in the United States : Incidence. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 774-778.
8. STROM SS, YAMAMURA. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. Clin Plast Surg 1997; 24: 627-36.
9. ELWOOD JM, GALLAGHER RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. Int J Cancer 1998; 78: 276-80.
10. IVERSEN T, TRETLI S. Trends for invasive squamous cell neoplasia of the skin in Norway. Br J Cancer 1999; 81; 528-31.

11. GRAY DT, SUMAN VJ, SU WP, CLAY RP, HARMSEN WS, ROENIGK RK. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin firts diagnosed between 1984 and 1992. Arch Dermatol 1997; 133: 735-40.
12. HALL I, MILLER D, ROGERS J, BEWERSE B. Update on the incidence and mortality from Melanoma in the United States. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 35-42.
13. MACKIE RM, HOLE D, HUNTER LA, ET AL. Cutaneous Malignant Melanoma in Scotland: incidence, survival and mortality, 1979-94. Thr Scottsh Melanoma Group. Br J Dermatol 1997; 315: 1177-21.
14. DENNIS L. Analysis of the Melanoma Epidemic, both apparent and real. Arch Dermatol 1999; 135: 275-280.
15. KO C, WALTON S, KECZKES K, BURY H, NICHOLSON C. The emerging epidemic of skin cancer. Br J Dermatol 1994; 130: 269-272.
16. ZEMELMAN V, ALVARADO O, VON BECK P, VALENZUELA C. Assesment of skin type, eye and hair colour, freckles tendency in chilean adolescents. Abstract P-636. 8th EADV Congress, September 29-October 3, 1999, Amsterdan, The Netherlands. Citation: Journal of the European Academy of Dermatology and Venearology 1999; 12(S2): S321.
17. ZEMELMAN V, ACEITUNO O, ASTORGA R, CASTRO S, CATALÁN D. Fototipo de piel en 307 adolescentes del sector oriente de Santiago y su relación con otras variables genéticas. Presentado en VII Congreso de Unidades de Investigación 1999. Instituto de Ciencias Biomédicas. 5-7 Enero 2000.
18. ROSSO S, ZANETTI R, PIPPIONE M, SANCHO-GARNIER H. Parallel risk assessment of melanoma and basal cell carcinoma: skin characteristics and sun exposure. Melanoma Res 1998; 8:573-83.
19. RÓDENAS J. Factores de riesgo del Melanoma Cutáneo (I). Factores de riesgo individuales: rasgos pigmentarios. Piel 1998; 13: 437-445.
20. GREEN A, WHITEMANN D, FROST C, BATTISTUTTA D. Sun exposure, skin cancers and related skin conditions. J Epidemiol 1999; 9: S7-13.
21. THORN M ET AL. Trends in survival from malignant melanoma: remarkable improvement in 23 years. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 611.
22. MACLENNAN R, GREEN AC, MCLEOD GR, MARTIN NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 1427-32.
23. HOY WE. Non-Melanoma skin carcinoma in Albuquerque, New Mexico. Cancer 1996; 77: 2489-2495.
24. ARAYA I, ZEMELMAN V. Estudio epidemiológico de Melanoma Maligno: Análisis del 70% de la población beneficiaria de la Región Metropolitana (1992-1998). Tesis Dra Irene Araya para obtener título de Dermatólogo.
25. ZEMELMAN V, KIRSCHBAUM A, GARMENDIA ML. Malignant Melanoma Mortality rates in Chile (1988- 1998). En prensa.
26. BALZI D, CARLI P, GIANNOTTI B, BUIATTI E. Skin melanoma in Italy: a population-based study on survival and prognostic factors. Eur J Cancer 1998; 4: 699-704.
27. GAUDETTE LA, GAO RN. Changing trends in melanoma incidence and mortality. Health Rep 1998; 10: 29-41.
28. KEMENY MM, BU CH E, STEWARD A´, MENCK HR. Superior survival of young women with malignant melanoma. Am J Surg 1998; 175:437-44.
29. MILLER JG, MAC NEIL S. Gender and cutaneous melanoma. Br J Dermatol 1997; 136(5): 657-665.
30. PEARSON G, KING LE, BOYD AS. Basal cell carcinoma of the lower extremities. Int J Dermatol 1999; 38(11): 852-4.
31. FEARS TR, SCOTTO J. Changes in skin cancer morbidity between 1971-72 and 1977-78. J Natl Cancer Inst 1982; 69:365.
32. GRAY DT, SUMAN VJ, ET AL. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. Arch Dermatol 1997; 133: 735-740.
33. FRANCESCHI S, LEVI F, RANDIMBISOM L, LA VECCHIA C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. Int J Cancer 1996; 67: 24-8.

34. MARKS R. the epidemiology of non-,elanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. J Dermatol 1995; 22: 853-7.
35. ENGLISH DR, ARMSTRONG BK, KRICKER A, WINTER MG, HEENAN PJ, RANDELL PL. Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. Int J Cancer 1998; 77: 347-53.
36. MARKS R, STAPLES M, ET AL. Trends in non-melonocytic skin cancer treated in Australia: The second national survey. Int J Cancer 1993; 585-590.
37. ZAMALLOA G, ZEMELMAN V. Carcinoma espinocelular en Región Metropolitana: Chile. Incidencia y características epidemiológicas. Tesis Dra Giovanna Zamalloa para obtener título de Dermatólogo.
38. ROSSO S, JORIS F, ZANETTI R. Risk of basal and squamous cell carcinomas of the skin in Sion, Switzerland: a case-control study. Tumori 1999; 85: 435-42.
39. ZANETTI R, ROSSO S, MARTINEZ C, NAVARRO C, ET AL. The multicentre south European study Helios I: Skin characteristics and sunburns in basall cell and squamous cell carcinomas of the skin. Br J Cancer 1996; 73: 1440-6.
40. ROSSO S, ZANETTI R, MARTINEZ C, TORMO MJ, ET AL. The multicentre south European study Helios II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. Br J Cancer 1996; 73: 1447-54.
41. MCCARTHY EM, ETHRIDGE KP, WAGNER RF. Beach holiday sunburn: the sunscreen paradox and gender differences. Cutis 1999; 64: 37-42.
42. BAJDIK CD, GALLAGHER RP, HILL GB, FINCHAM S. Sunlight exposure, hat use, and squamous cell skin cancer on the head and neck. J Cutan Med Surg 1998; 3: 68-73.
43. MARTA AS, CORREIA M, GARCIA E, SILVA L. Squamous cell carcinoma in individuals under 40 years of age. Acta med Port 1997; 10: 789-92.
44. BARNHILL R, MIHM M, FITZPATRICK T, SOBER A. Neoplasias: Melanoma Maligno. En: Fitzpatrick T et al. Dermatología en Medicina General 4ta edición. Editorial Médica Panamericana 1997; 82: 1129-1149.
45. MACKIE RM. Malignant Melanoma/ Incidence. En: Rook A et al. Textbook of Dermatology. Doyma, fifth edition, London 1992; 1870-79.

Correspondencia:
Johanna Roa A.
jroa70@yahoo.es

Rev chil estud med (2001); 1 (1): 30 - 34

COSTOS DEL PROCURAMIENTO RENAL EN CHILE.

RODRIGO GONZÁLEZ I.[1], FELIPE GONZÁLEZ I.[2], M. JESÚS HEVIA K.[2], DR. OSCAR JIMÉNEZ P.[3], DR. J. MANUEL PALACIOS J.[4]

KIDNEY ORGAN MANAGEMENT COSTS IN CHILE.

Background. Organ management is a fundamental process in organ transplants. As in all health services it is necessary to know the costs of these actions to obtain enough financing. Kidney management is financed by FONASA, that delivers a certain amount of money when a kidney is to be transplanted. The objective of this research is to learn about the real cost of kidney organs management in our country.
Methods. Average variable and fixed costs between 1996 and 1999 retrospective analysis.
Results. Unitary cost reaches $ 930.000 (USD 1.735) in 1999. There is an annual variation.
Conclusions: Unitary cost diminishes because of the better efficiency when using fixed expenses. Some of them are subappraised, since some loans come from charity. This activity requires proper financing to persist and satisfy the rising demand.
Key words: Costs, kidney management, potential donor, effective donor, transplant.

INTRODUCCION

El procuramiento de órganos es el complejo proceso indispensable para concretar el binomio donación/trasplante (1,2). La Corporación de Trasplante de Chile es la organización central encargada de las diversas etapas del procuramiento de órganos en nuestro país (3).

En la medida que han aumentado el número de donantes efectivos y una mayor proporción de ellos han sido multiorgánicos (riñón más otros órganos) la actividad de procuramiento se ha hecho más compleja (4,5). Uno de los aspectos involucrados corresponde a los costos (5,6). En EEUU en 1994 los gastos relacionados con el trasplante de órganos representaron aproximadamente el 0,04% del presupuesto de salud (4 billones de dólares) (5,6). Cada vez con mayor frecuencia, tanto instituciones públicas como privadas analizan los aspectos financieros de sus prestaciones con el objeto de hacer más eficiente el uso de recursos siempre limitados (7,8,11,12).

En los diversos países donde se realizan trasplantes existen organizaciones encargadas del procuramiento (OPOs) que cobran un monto determinado por cada órgano que es implantado en algún centro acreditado por el ministerio de salud local (8,9,10). Dicho pago permite solventar los costos y mantener esta actividad en el tiempo.

En Chile el financiamiento del procuramiento renal está definido por un código del Fondo Nacional de Salud (FONASA) que es recibido por la Corporación Nacional de Trasplante cuando un riñón procurado es implantado en alguno de sus beneficiarios. Las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRE) por una obligación legal también han ido incorporando progresivamente el código por esta misma prestación.

El objetivo de esta investigación fue efectuar un desglose de los gastos involucrados en las diferentes etapas del procuramiento renal; establecer el costo real de la obtención de un riñón cadavérico para trasplante en nuestro país y determinar sí, efectivamente, éste se encuentra financiado por el pago otorgado.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó un análisis retrospectivo de los procuramientos de órganos efectuados en nuestro país entre el 01/01/1996 y el 31/12/1999 consignados en los archivos de la Corporación de Trasplante de Chile.

[1] Estudiante 7° año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [2] Estudiante 3° año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [3] Médico cirujano, Profesor Asistente, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios. [4] Médico cirujano, Instructor, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios.

El estudio de estos costos se subdividió en gastos fijos y variables de las diversas etapas del procuramiento, tomando en cuenta, tanto a los donantes efectivos como a los no efectivos (total de donantes potenciales). Los montos se expresan en pesos al valor de julio del año 2000, corrigiendo los valores según el Indice de precios al consumidor (IPC) acumulado para cada uno de los años analizados. Los costos totales se dividieron por el número total de riñones procurados a fin de establecer un valor unitario, siendo el riñón definido como la "unidad de producción" de nuestra organización. Este costo final se expresó en dólares (valor al 13/07/2000: $ 536).

No se incluyeron en este estudio el valor de la obtención de otros órganos (hígado, corazón, pulmón) ni tampoco de tejidos (córneas, válvulas cardíacas, huesos, piel).

Costos fijos: entendidos como los que no se relacionan directamente con cada unidad de producción (riñón cadavérico):

A) Mantención de oficina central de la Corporación de Trasplante de Chile (arriendo, agua, luz, teléfono, contribuciones, útiles de oficina, varios).
B) Recursos humanos:
- Sueldos: director ejecutivo (1), director médico (1), coordinador médico (2), coordinadores no médicos (3), Secretaria (1), recepcionista (1), junior (1), relacionadora pública (1).
- Previsión
- Locomoción
- Alimentación

Costos variables: entendidos como los relacionados directamente con la generación de "unidad de producción". Calculados sobre la base del total de donantes (efectivos y no efectivos). Para el cálculo de cada una de estas prestaciones se utilizó el Listado de aranceles de exámenes y procedimientos año 2000 del Fondo Nacional de Salud (FONASA).

A) Permanencia en UCI del donante potencial: promedio de 2 días
B) Exámenes de laboratorio y radiológicos: perfil bioquímico, TAC cerebral, Electroencefalograma (EEG), Radiografía de tórax, Ecografía abdominal, niveles plasmáticos de drogas.
C) Atención Enfermera: 35 horas de turno (promedio).
D) Visitas especialistas: Neurólogo (2 visitas por donante potencial), Nefrólogo (4 visitas por donante potencial), Coordinador no médico (1) de turno.
E) Equipo procuramiento renal: Cirujano (1), Ayudante (1), Anestesiólogo (1), Arsenalera (1).
F) Derecho a pabellón (costo promedio).
G) Estudios de Tipificación (Instituto Salud Pública): Tecnólogo médico (12 horas), Laboratorista (12 horas).
H) Insumos procuramiento: cajas de transporte, hielo estéril, frascos, soluciones de preservación, cánulas de perfusión aórtica, etc.
I) Traslado de órganos (desde y hacia regiones): transporte terrestre (25% riñones procurados en Chile), transporte aéreo (10% riñones procurados en Chile).

RESULTADOS

Desde 1996 a 1999 la pesquisa de donantes potenciales se incrementó en un 20%, manteniéndose una proporción de donación efectiva relativamente estable que fluctúo de un 44% en el 1996 a un 51,3% en 1998 (Tabla 1). Otro parámetro evaluado fue el tiempo de permanencia en Unidad de Cuidados Intensivos de los donantes potenciales en que se constataron tiempos similares (Tabla 2). Lo que significa un costo idéntico debido a que los aranceles de estadía hospitalaria se calculan en "día-cama" sin reparar en las horas efectivas de permanencia del paciente. Cabe recordar que el manejo adecuado de un donante potencial requiere de toda la implementación y personal de una unidad de paciente crítico debido a la inestabilidad hemodinámica propia de un paciente en muerte encefálica.

Tabla 1. Total donantes potenciales y efectivos en Chile. Distribución anual (1996-1999)

Año	Potenciales	Efectivos
1996	220	98
1997	203	95
1998	226	116
1999	264	132

Tabla 2. Horas de permanencia promedio de donantes en Unidad de Cuidados Intensivos. Promedios anuales (1996-1999).

Año	Promedio Horas/cama
1996	37
1997	35
1998	35
1999	32

El número de riñones procurados aumentó en un 34% desde 1996 a 1999 (Tabla 3).

Los costos fijos del procuramiento renal en Chile bordearon un total de USD 110,149 (conversión monetaria al valor del dólar en Julio 2000 en Chile) (Tabla 4). Los costos variables calculados por cada donante potencial ascendieron a USD 1,045 (Tabla 5). Los costos adicionales por cada donante efectivo se calcularon en USD 1,242 (Tabla 6). Los costos operativos totales del procuramiento renal aumentaron proporcionalmente a la cantidad de donantes potenciales pesquisados, es así como entre los años 1996 y 1999 se incrementaron en cerca de un 25%. El año que presentó el costo unitario más bajo fue 1998 alcanzando el valor calculado de USD 1,708 debido al aumento en la eficiencia del proceso de procuramiento aquel año, demostrado por su tasa de donación efectiva de 51%.

Tabla 3. Número de riñones procurados. Distribución anual (1996-1999)*

Año	N° riñones Procurados
1996	196
1997	190
1998	232
1999	264

* Nota: existe una pérdida histórica de un 10% de los riñones procurados los que fueron incluidos en el estudio de costos.

Tabla 4. Costos Fijos anuales en el procuramiento renal en Chile. Detalle*. (*Expresados en dólares al valor de Julio 2000).

Costos fijos	Costos en dólares (USD)*
Mantención inmueble	22,029
Recursos Humanos	77,104
Total	110,149

Tabla 5. Costos variables por donante potencial en el procuramiento renal en Chile. Detalle. (expresados en dólares* según registro de valores de prestaciones FONASA 1999)

Variable	Costos (USD)*
Días UCI	373
Ex. Laboratorio y Rx	112
Atención Enfermería	163
Visitas Especialistas	78
Insumos hospitalización	317
TOTAL	1,045

Tabla 6. Costos variables por donante EFECTIVO en el procuramiento renal en Chile. Detalle. (expresados en dólares* según registro de valores de prestaciones FONASA)

Variable	Costos (USD)*
Transporte de muestras	31
Estudio tipificación	134
Estímulo coordinador	280
Equipo procuramiento	671
Insumos procuramiento	61
Traslado de órganos	65
TOTAL	1,242

Tabla 7. Costos totales versus riñones procurados. Valor Unitario. Distribución anual (1996-1999). (expresado en dolares USD)*

Año	Costos totales (USD)*	N° riñones procurados	Costo unitario USD*
1996	365,160	195	1,872
1997	343,266	190	1,806
1998	396,313	232	1,708
1999	458,104	264	1,735

DISCUSION

En países desarrollados las Organizaciones de Procuramiento de Organos (OPOs) reciben un monto fijo por cada órgano que es implantado en cualquier institución pública o privada. Estos montos están especificados para los diferentes órganos y, es así, como existen distintos valores entre un riñón, corazón, hígado, etc. Este sistema permite planificar los gastos en que tendrán que incurrir los centros que deseen realizar un determinado número de trasplantes y, a las OPOs, estimar cual debe ser su "producción" para obtener un financiamiento estable.

En un estudio realizado en 1995 en 52 OPOs de Estados Unidos se estimó como costo promedio de un riñón procurado USD 13417 (rango entre USD 9600 y USD 16900). En términos de eficiencia, lo ideal es que de cada donante efectivo se obtengan la mayor cantidad de órganos y tejidos a fin de disminuir el "costo unitario". En Chile en 1999 un 67% de los donantes efectivos fueron multiorgánicos, entendiendo como tales a los que junto al riñón se procuró otro órgano o tejido excluidas las córneas.

Las experiencias internacionales demuestran que, cada día más, las prestaciones de salud cualquiera sea su naturaleza deben ser constantemente evaluadas en término de sus costos/beneficios.

En Chile el sistema de salud actual presenta características que hacen difícil un análisis de costos acucioso en gran parte de sus prestaciones. Un 70% de la población está afiliada al Sistema Público de Salud y el 30% restante se subdivide en un 27% afiliados a Instituciones de Salud Previsional (ISAPRE) y un 3% de los cotizantes en instituciones de Fuerzas Armadas y Mutuales de Seguridad.

El FONASA paga a la Corporación de Trasplante un monto equivalente a USD 600 por cada riñón que es procurado e implantado a sus beneficiarios. Del total de riñones procurados e implantados en Chile, alrededor de un 15% es recibido por un cotizante del Sistema de Salud Privada, sin embargo hasta este momento dichas instituciones no financian los costos incurridos en el procuramiento.

El análisis de nuestros resultados demuestra que el costo real de un "riñón procurado" es superior al pagado por el FONASA. De ahí que existan etapas que fueron incluidas en el estudio que no contaban con real financiamiento; entre ellas: honorarios médicos del equipo de procuramiento, traslado de muestras y riñones desde y hacia distintos puntos del país (el que gran parte de las veces es efectuado por Carabineros de Chile, la Fuerza Aérea y LanChile® de manera gratuita).

Actualmente existe un sistema de reembolso entre los hospitales que procuran riñones y los centros que los implantan que no se desarrolla en la práctica por la gran cantidad de trabas administrativas. Al no existir un sistema de pago real y efectivo, los centros hospitalarios que realizan el procuramiento de órganos pierden un estímulo fundamental para seguir desarrollando esta actividad.

Atendiendo a los puntos antes expuestos, se desprende la urgente necesidad de buscar un mecanismo homogéneo de financiamiento que incluya activamente a los sectores público y privado de salud, con el fin de mantener y potenciar la actividad de trasplante de órganos en nuestro país y que el pago efectuado realmente involucre el costo total del proceso.

RESUMEN

Antecedentes. El procuramiento de órganos es un proceso fundamental para el trasplante. Como en todas las prestaciones de salud es necesario conocer los costos de estas acciones para la obtención de financiamiento suficiente. El procuramiento renal es financiado por FONASA que entrega un monto fijo cuando un riñón procurado es implantado. El objetivo de esta investigación fue conocer cuales son los costos reales del procuramiento renal nacional.

Métodos. Análisis retrospectivo entre 1996 y 1999 de costos fijos y variables, prorrateados por número total de riñones procurados (unidad de producción).

Resultados. El costo unitario es de 930.000 pesos (USD 1.735) en el año 1999. Existe variabilidad anual.

Conclusiones. El costo unitario disminuye por la mayor eficiencia del uso de los costos fijos. Algunos costos se encuentran subvalorados, dado que ciertas prestaciones son hechas como acciones de beneficencia. Esta actividad requiere de financiamiento adecuado para persistir y satisfacer la creciente demanda.

Palabras claves: Costos, procuramiento renal, donante potencial, donante efectivo, trasplante.

BIBLIOGRAFIA

1. PINSON CW, FEURER ID, PAYNE JL, WISE PE, SHOCKLEY S, SPEROFF T. Health-related quality of life after different types of solid organtransplantation Ann Surg 2000; 232(4): 597-607.
2. WALKER JA, DODELSON R, EISINGER RP. Dialysis for end-stage renal disease J Med Soc N J 1984; 81(12): 1067-74.
3. Corporación Nacional de Fomento del Trasplante.Chile. Anuario 1999.
4. KARLBERG I. Cost analysis of alternative treatments in end-stage renal disease. Transplant Proc 1992; 24(1): 335.
5. MATAS AJ, GILLINGHAM KJ, PAYNE WD, DUNN DL, GRUESSNER RW, SUTHERLAND DE, ET AL. A third kidney transplant: cost-effective treatment for end-stage renal disease. Clin Transplant 1996; 10(6 Pt 1): 516-20.
6. WHITING JF, ZAVALA EY, ALEXANDER JW, FIRST MR. The cost-effectiveness of transplantation with expanded donor kidneys. Transplant Proc 1999; 31(1-2): 1320-1.
7. NAIDAS OD, CHAN-LICUANAN KR, VELASCO VP, DALAY CV, BAYOG DV, ROSETE-LIQUETE RM. Cost effectiveness analysis of alternative treatments of end-stage renaldisease: Philippine experience. Transplant Proc 1998; 30(7): 3116.
8. ARANZABAL J, PERDIGO L, MIJARES J, VILLAR F. Renal transplantation costs: an economic analysis and comparison with dialysiscosts. Transplant Proc 1991; 23(5): 2574.
9. CHUGH KS, JHA V, CHUGH S. Economics of dialysis and renal transplantation in the developing world. Transplant Proc 1999; 31(8): 3275-7.
10. DE WIT GA, RAMSTEIJN PG, DE CHARRO FT. Economic evaluation of end stage renal disease treatment. Health Policy 1998; 44(3): 215-32.
11. GOEREE R, MANALICH J, GROOTENDORST P, BEECROFT ML, CHURCHILL DN. Cost analysis of dialysis treatments for end-stage renal disease (ESRD). Clin Invest Med 1995; 18(6): 455-64.
12. LI C. End-stage renal disease: managing quality and cost. Health Care Innov 1998; 8(6): 32-3.
13. EVANS RW, KITZMANN DJ. An economic analysis of kidney transplantation. Surg Clin North Am 1998; 78(1): 149-74.

Correspondencia:
Rodrigo González I.
kbeza7@yahoo.com

Rev chil estud med (2001); 1 (1): 35 - 41

HISTORIA DE LA MEDICINA LEGAL CHILENA: UN HOMENAJE A SUS PRINCIPALES REPRESENTANTES.

PATRICIA ROBINSON M.[1], DAVID HERQUIÑIGO R.[1], JAIME GÓMEZ G.[1], DR. LUIS CIOCCA G.[2]

THE HISTORY OF CHILEAN LEGAL MEDICINE: A HOMAGE TO ITS MAIN REPRESENTATIVES.

INTRODUCCION

La Medicina Legal se define como una "rama de la medicina que se encarga de aplicar los conocimientos médicos para las necesidades de la ley y la justicia" (2). Su importancia radica en que las comunidades humanas, al asumir una organización social, también deben asumir pautas de comportamiento que les permitan desenvolverse tanto a nivel individual como colectivamente. Estas pautas constituyen el ordenamiento jurídico, compuestas por leyes y también por los bienes jurídicos. "La Medicina Legal es el engranaje que permite proveer el ordenamiento jurídico de una sociedad, del sustrato biológico en que pueda sustentarse" (5).

La Medicina Legal surgió como disciplina en el siglo XVII siguiendo el progreso de la anatomía y la cirugía. Lentamente fue adquiriendo prestigio a medida que se fue convirtiendo en ciencia. Sus avances y su enseñanza se realizaron fundamentalmente en el continente europeo, sin embargo en Chile comenzó a tener importancia a partir de la fundación de la Escuela de Medicina en 1833.

El objetivo de este trabajo es presentarles una breve reseña histórica de la Medicina Legal, sus orígenes, su evolución, su llegada a Chile, con especial énfasis en los grandes personajes de la Medicina Legal chilena que hicieron de esta disciplina una especialidad indispensable para el ejercicio de la profesión médica en nuestro país.

BREVE RESEÑA HISTORICA

La Medicina Legal surgió como disciplina en el continente europeo, particularmente en Italia. Los "padres" de esta disciplina fueron Ambrosio Paré (1517-1590) y Paolo Zacchia (1584-1659). Ambos dejaron importantes obras escritas. Paré escribió sobre los informes médico-legales que se realizaban en aquel tiempo, mientras que Zacchia escribió un tratado de Medicina Legal titulado "Cuestiones Médico Legales" impreso en 1666; libro que se considera el primer trabajo científico en Medicina Legal de los tiempos modernos.

Con el pasar del tiempo, Italia dejó de ser el principal centro de enseñanza de esta disciplina pasando a ser Francia y Alemania los más importantes. Llama la atención que los países europeos de habla inglesa fueron los últimos en acoger esta disciplina sin embargo ya en el siglo XIX eran los principales centros de enseñanza, abriendo cátedras de esta disciplina en sus universidades. La Universidad de Edimburgo fue la primera en crear la cátedra de Medicina Legal, en el año 1807, siendo su creador el doctor Andrés Duncan. Le sucedió en 1822 el doctor Cristison quien fue por más de 50 años una verdadera autoridad médico-legal (5).

Al hacer un paralelo de tiempo, en Chile, la época colonial no tenía a la Medicina como una ciencia, y por lo tanto, la existencia de la Medicina Legal era imposible. Es así como al mismo tiempo en que Zacchia se preocupaba de escribir su obra literaria, aquí predominaban las creencias y supersticiones de los aborígenes y españoles en relación a las enfermedades, sus causas y sus curas.

En 1756 se creó la Universidad de San Felipe, pero esto no mejoró la situación de la Medicina chilena, ya que su enseñanza estaba a cargo de un sólo hombre que dictaba una cátedra llamada "Prima Medicina" de cuatro años de duración.

En la Colonia y en los primeros cincuenta años de la República, el ejercicio de la Medicina dependía del Protomedicato. Esta era una institución que se regía por la regla de la Novísima Recopilación dictada por los reyes españoles. Dicha institución existió en Chile hasta

[1] Estudiante 5° año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [2] Profesor encargado Cátedra Medicina Legal, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

1875 y sus funciones eran de docencia, inspección, ciertas facultades judiciales además de las funciones médicas propiamente tal. Es así como no es difícil concluir que la enseñanza médica se realizaba de manera errática, sin un plan de estudios establecido.

En 1833 nace la Escuela de Medicina, creada por Don Guillermo Blest Cunningham. Fue el principal establecimiento de educación médica hasta 1863 y conocida por muchos como la Escuela "Primitiva". En 1863 se creó la Antigua Escuela de Medicina, esta fue el segundo establecimiento educacional y se ubicaba en la calle San Francisco. En 1889 se inaugura la tercera escuela en Avenida Independencia. Esta tercera escuela fue, junto con la reforma del plan de estudios realizado el 30 de octubre de 1886, la obra culminante del presidente Balmaceda (4).

Cabe señalar que las cátedras de Medicina Legal comenzaron a realizarse junto con la fundación del primer establecimiento en 1833; formaban parte del curriculum en 5° año, luego en 1868 pasa a ser una asignatura de 4° año. Es así como la presencia de la Medicina Legal ha estado siempre presente en la enseñanza de la carrera de Medicina, desde el momento en que se inaugura la primera Escuela de Medicina.

PROFESORES ENCARGADOS DE LA CATEDRA DE MEDICINA LEGAL EN CHILE ENTRE 1833 A LA ACTUALIDAD

1)	Guillermo Blest Cunningham	1833-1851
2)	Juan Miquel	1851-1860
3)	Vicente Padín del Valle	1860-1868
4)	Pablo Zorrilla	1868-1883
5)	Federico Puga Borne	1883-1897
6)	Gregório Amunategui Solar	1897-1901
7)	Carlos Ibar de la Sierra	1901-1928
8)	Alberto Benítez Sanhueza	1928-1931
9)	Jaime Vidal Oltra	1931-1959
10)	Alfredo Vargas Baeza	1959-1977
11)	Roberto Von Bennewitz Gostlich	1977-1984
12)	Alberto Teke Schlicht	1984-1997
13)	Luis Ciocca Gómez	1997-

Guillermo Blest Cunningham

Nació en Sligo, Irlanda en 1800. Estudió medicina en Dublin y en Edimburgo, recibiendo su título en 1821. Emigró a América junto a sus dos hermanos Juan y Andrés llegando a Chile en 1823. En 1827 se casa con María de la Luz Gana, cuñada de Blanco Encalada, siendo padre de tres hijos: Alberto, Guillermo y Joaquín.

Es considerado por muchos como el padre de la medicina chilena, de hecho es la personalidad médica extranjera que le dio mayor impulso a la medicina nacional (4). En 1833 funda la primera Escuela de Medicina del país, es profesor de varias asignaturas entre las cuales se incluye la Medicina Legal. Es posible que alguno de los ilustres profesores de Medicina Legal, tales como Duncan o Cristinson, le hayan enseñado esta disciplina en la Universidad de Edimburgo.

En 1851 se retira de la enseñanza y es reemplazado por el Dr. Juan Miquel. Fallece en 1884.

Juan Miquel

Nació en Portugal en 1792, estudió medicina en España graduándose en 1817 de cirujano y en 1818 de médico en Cádiz (4). En 1818 era cirujano de la fragata española "Reina María Isabel" y fue tomado prisionero por el almirante Blanco Encalada en la Bahía de Talcahuano, el 16 de octubre del mismo año (1).

En 1834 obtuvo su carta de ciudadanía chilena y luego se presentó a validar título. Junto con otros médicos europeos trabajó en el Hospital San Juan de Dios entregando lo mejor de sí al servicio de los pacientes. Dentro de sus mayores logros está la introducción del cloroformo para la anestesia.

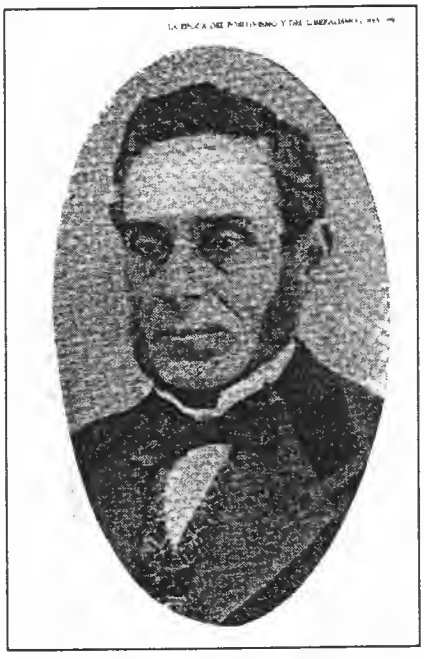
Integró la planta docente de la Escuela de Medicina y asume la enseñanza de la Medicina Legal junto con otras disciplinas tales como

Patología Interna, Clínica Médica, Terapéutica y Toxicología.

Vicente Padín del Valle

Nació en 1815, en Valparaíso, y se graduó de Licenciado en Medicina en 1846. En 1847 fue profesor de Anatomía, Fisiología e Higiene y de Medicina Legal, siendo profesor titular de estas asignaturas en 1851. En 1863 fue elegido decano de la Facultad de Medicina.

Se conoce poco de su actividad como profesor de Medicina Legal porque se dedicó de preferencia a sus actividades de docencia de Fisiología, de hecho publicó un tratado de Fisiología Elemental (5).



Pablo Zorrilla

Nacido el año 1833, se graduó de Licenciado en Medicina en 1862. Fue parte de la última generación de académicos graduados de la primitiva Escuela de Medicina en el Instituto Nacional.

A la muerte del Dr. Padín asumió las cátedras de éste, pero al contrario de su antecesor se concentró en la enseñanza de la Medicina Legal. Fue un gran docente y tiene el mérito histórico de haber sido el primer profesor dedicado exclusivamente a la enseñanza de la Medicina Legal (3). Esto se logró gracias a la iniciativa del Prof. Dr. José Joaquín Aguirre que logró decretar un nuevo plan de estudios en 1878, de modo que el Dr. Valentín Saldías pasó a desempeñar la cátedra de Fisiología y el Dr. Zorrilla quedó ejerciendo solamente la cátedra de Medicina Legal (5).

Desgraciadamente el Dr. Zorrilla tenía muy mala salud, lo que causó su muerte en forma prematura en 1883, privando a la enseñanza de esta materia de un médico dedicado, estudioso e interesado en la materia (3).

Federico Puga Borne

Nació en Chillán el año 1856, se tituló en 1878 de Médico Cirujano. Se le recuerda como un empeñoso médico militar durante la Guerra del Pacífico. Es considerado el médico con más poder político que haya tenido la Facultad de Medicina (4). Fue Diputado por el distrito de Chillán entre 1882 y 1885. Fue Ministro de Relaciones Exteriores por el Partido Liberal en los gobiernos de G. Riesco y de P. Montt y en el gobierno de J.L. Sanfuentes fue Ministro del Interior también por el Partido Liberal. También fue Senador por Ñuble en tres períodos.

Fue profesor de Higiene y Medicina Legal después de la muerte del Dr. Zorrilla. Además de ejercer brillantemente la cátedra de Medicina Legal, se preocupó por darle un matiz más práctico al ramo, haciendo que sus alumnos concurrieran a la Morgue de la Calle Teatinos con San Pablo (3).

Escribió el "Compendio de Medicina Legal y Elementos de Higiene", texto que se considera posiblemente el primero escrito por un chileno sobre esta materia.

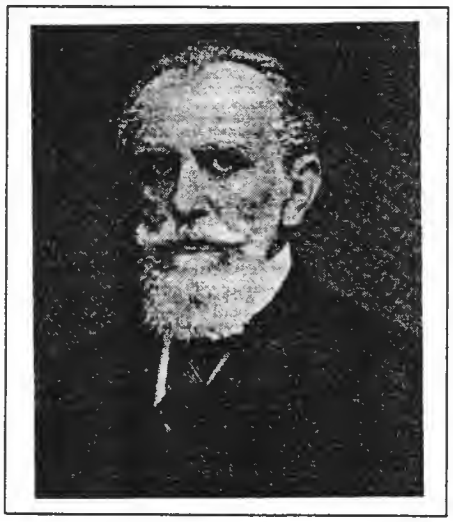
Como ya se había mencionado, el Dr. Puga Borne era un hombre que se manejaba muy bien en la política, razón por la cual dejó las cátedras de Medicina Legal para poder dedicarse por completo a esta ocupación. Esto se llevó a cabo en 1896, cuando fue elegido Senador del Ñuble.

Gregorio Amunategui Solar

Nació en 1868, pertenecía a la familia liberal más influyente del siglo XIX. Estudió con el Prof. Brouardel (considerado el maestro de los maestros de la Medicina Legal de aquel tiempo) un curso completo de Medicina Legal cuando vivió en Paris.

Era el prototipo del médico oligarca, detentó todos los poderes en la sociedad liberal de su tiempo, y contribuyó mas que ningún otro al servicio público en el gobierno, universidad, ejercito, educación, hospitales, sanidad, higiene y medicina social (4).

Su máxima aspiración era llegar a ser profesor de Clínica en la Facultad de Medicina, y es así como aceptó dictar la asignatura de Medicina Legal como una forma de aumentar sus dotes de docente y así alcanzar su objetivo. En 1901 es nombrado profesor de Cirugía y entonces asume la cátedra de Medicina Legal el Dr. Carlos Ibar de la Sierra.



Carlos Ibar de la Sierra

Inició sus estudios en la Escuela de Medicina para terminarlos en Alemania, en la Universidad de Breslau. Allí fue ayudante de Clínica de Dermatología y Sífilis y de Clínica de Enfermedades Infantiles.

Al regresar al país se incorporó a la Cátedra de Clínica Médica del Prof. Dr. Wenceslao Díaz. El Dr. Ibar sentía una profunda atracción por esta especialidad y tenía como meta llegar a dictarla. Sin embargo, por razones desconocidas, no fue designado a esta cátedra luego del período del Dr. Díaz y se le entregó la Cátedra de Medicina Legal.

Sin duda fue un duro golpe para el Dr. Ibar, pero fue el inicio del cambio en la historia de la enseñanza de la Medicina Legal chilena. Hasta la llegada del Dr. Ibar, la Medicina Legal chilena se enseñaba de forma teórica, sin elementos de práctica ni investigación, salvo breves visitas a la Morgue impulsadas por el Dr. Puga Borne.

Es así como en los veinticinco años que desempeñó su función, consigue estructurar todo el sistema médico-legal chileno, desde el contar con un recinto físico adecuado para la docencia y las tareas propias de la disciplina, hasta la reglamentación necesaria. Se contactó con sus antiguos profesores de la Universidad de Breslau, acudió a congresos de Medicina Legal incluso usando su propio dinero para financiar los viajes, y averiguó cual era el Servicio Médico Legal más moderno. Es así como Copenhague se transformó en su destino, consiguió los planos de este edificio y volvió a Santiago con la idea de construirlo en el terreno adquirido en Avda. La Paz.

Consiguió que el Ministerio del Interior dictara un Decreto Reglamentario que llevó el N° 1049 de fecha 30 de Agosto de 1915. Este decreto disponía que la Morgue de Santiago se trasladaría desde Teatinos a las nuevas instalaciones de Avda. La Paz. En efecto, la Morgue quedaba bajo la dirección del Profesor de Medicina Legal, sin derecho a percibir otra remuneración por este cargo (3).

En 1925 se modificó el Decreto N° 1049 a través del Decreto N° 646 del Ministerio de Instrucción Pública, en el cual se estableció que los objetivos del Instituto Médico Legal eran servir a la Justicia y la Enseñanza.

El día 1 de Octubre de 1926 se inaugura el nuevo edificio construido de acuerdo a los planes conseguidos por el Dr. Ibar en Dinamarca. Sin embargo, en Abril de 1928 se le pide la renuncia a su cargo sin razón alguna, y desde ese momento el Instituto Médico Legal pasa a

depender del Ministerio de Justicia, dejando de pertenecer a la Universidad de Chile.

El Dr. Ibar muere dos años después de su retiro. Se logra hacer un mínimo de justicia dándole su nombre al Instituto Médico Legal mediante un decreto de ley cuatro años después de su muerte, pero sólo se cumple la ley cinco años después, en 1939.

Alberto Benítez Sanhueza

Fue ayudante del Dr. Ibar por muchos años, era el legista más antiguo cuando se produjo la salida de éste. Pasó a reemplazar al Dr. Ibar en sus cargos tanto de profesor de Cátedra, como en la dirección del Servicio Médico Legal bajo la nueva dependencia del Ministerio de Justicia (3).

El Dr. Benítez además de escribir un manual de Medicina Legal y dictar cátedras en la Universidad, se encargó de entregar sus conocimientos a las Instituciones Policiales. Así llegó a ser el primer Director de la Escuela de Investigaciones Policiales fundada durante el segundo período del gobierno de Don Arturo Alessandri Palma.

Jaime Vidal Oltra

Estudioso, y al igual que algunos de sus antecesores, estudió en la Escuela de Medicina de París; en la Clínica Médica de L'Hotel Dien, en el Hospital de La Pitié, lugar donde hizo su práctica de Laboratorio, y en el Hospital Broussais, donde practicó en Cardiología.

Cuando volvió a Chile fue discípulo directo del Dr. Ibar, y al igual que éste, llegó a la Medicina Legal en reemplazo de otro interés. Cuando reemplaza al Dr. Benítez en 1931, continúa la labor iniciada por el Dr. Ibar, y tiene por ayudantes a médicos como Alfredo Vargas Baeza, Tomás Tobar Pinochet, Waldo Iturra, Augusto Veloso y Hernán Fuentes (3).

En 1953 planteó la reorganización del Servicio Médico Legal, ya que consideró que se había estancado en sus avances, y que la mayor parte del trabajo que se lleva a cabo es de Tanatología, la cual es una de varias ramas de la Medicina Legal. Logra aumentar la jornada de trabajo con horario completo y dedicación exclusiva tanto para profesores como ayudantes y colaboradores, con el fin de que se desarrolle una actividad docente adecuada y una intensiva investigación científica (5).

En 1955 se vio obligado a dejar el cargo de Director del Servicio debido a problemas de salud, pero se mantuvo como Profesor de la Cátedra hasta 1959, fecha en que fue reemplazado por el Dr. Alfredo Vargas Baeza.

Alfredo Vargas Baeza

Fue discípulo del Dr. Jaime Vidal Oltra, y alcanzó a conocer en su juventud al Dr. Ibar. El Profesor Vargas Baeza desarrolló una labor extraordinaria en pro de la Medicina Legal chilena ya que durante largo tiempo ocupó paralelamente los cargos de Director del Servicio Médico Legal, Profesor de Cátedra de la asignatura en la Universidad de Chile, Universidad Católica y Universidad de Concepción (3).

Entre sus logros destacan la fundación del Museo Médico Legal junto con el Dr. Tobar y el Dr. Barrientos. Dio inicio a la constitución de Servicios Médico Legales en provincia, supervigiló la actividad del Servicio en Santiago, entre otros logros. Fue redactor e impulsor de la nueva Ley Orgánica del Servicio Médico Legal en 1960, logrando reestructurar el servicio, regulando la relación docente asistencial y organizando diversas secciones que se mantienen casi igual hasta la fecha.

Infatigable investigador, excelente profesor, dio prestigio nacional e internacional a la Medicina Legal de Chile y fue distinguido como miembro de numerosas sociedades científicas iberoamericanas y europeas. Junto con su gran amigo y más fiel aliado, el Dr. Tomás Tobar Pinochet, llevaron la enseñanza de la Medicina Legal a su máxima excelencia (5).

El Dr. Vargas falleció en agosto de 1977 mientras se encontraba en el ejercicio de todos sus cargos (3).

Roberto Von Bennewitz Gostlich

Coincide su período con el surgimiento de los primeros problemas médico-legales relacionados con la Responsabilidad Médica. La Medicina Legal comienza a proyectarse hacia otras disciplinas afines como la Odontología y la Antropología. Se incorporan odontólogos al departamento, y se realizan convenios con las policías civil y uniformada con el objeto de entregarles conocimientos médico-legales que les sean útiles en labor (3).

Se realiza una vasta tarea de extensión del conocimiento médico-legal hacia los médicos y otros profesionales de la salud. Esto se consigue a través de cursos que se dictan en prácticamente todas las principales ciudades del país.

En 1983 se realizó el primer curso de Medicina Legal dirigido a Odontólogos, y poco después se fundó la sociedad de Odontología Legal de Chile.

La enseñanza pierde su carácter de meramente tanatológico y se enfatizan aquellos aspectos que van a constituir a futuro el llamado

Derecho Médico y la Responsabilidad Profesional (3).

Durante la dirección del Dr. Von Bennewitz surge el concepto que la Medicina Legal es multidisciplinaria, aunque es en el período del Dr. Teke en que se llega a consolidar este concepto.

Alberto Teke Schlicht

Medico Cirujano de especialidad médico legista. Antes de acceder a director del departamento de Medicina Legal fue: Docente en la Cátedra de Criminalística del Curso para Magistrados realizado en la Facultad de Derecho de la Universidad de Chile en 1977, Jefe de Sección Tanatología del Servicio Médico Legal en 1978, Profesor de la Escuela de Investigaciones de la Policía de Investigaciones entre 1967 y 1984.

En su período como director del Departamento de Medicina Legal se consolida la calidad multidisciplinaria de la Medicina Legal y del equipo docente. Además de sus trece años de labor como director de este departamento destacan sus funciones como:

- Jefe del Departamento de Medicina Criminalista de la Policía de Investigaciones de Chile.
- Profesor de Criminalística del Instituto Superior de Ciencias Policiales de Carabineros de Chile entre 1991 y 1994.
- Profesor invitado por el Gobierno de Nicaragua para dictar cursos de Medicina Legal.
- Presidente de la Comisión de Medicina Legal de la Corporación nacional de Certificación de Especialidades Médicas.
- Miembro de la Comisión de Ética e Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile
- Creador e integrante de la Comisión Interfacultades de Medicina y Derecho de la Universidad de Chile.
- Presidente de la Sociedad Chilena de Medicina Legal, Forense y Criminalística.
- Presidente del Capítulo Chileno de la sociedad Latinoamericana de Medicina Legal, Deontología Médica e Iberoamericana de Ciencias Forenses.
- Presidente del Capítulo Chileno de la Asociación Mundial de Medicina Legal.

Editó en 1986 el texto "Medicina Legal", luego en 1991 publicó el "Autoinstructivo de Medicina Legal" y en 1996 y 2001 publicó las 1ª y 2ª ediciones del libro titulado "Medicina Legal".

El Dr. Teke ha sido Profesor de Medicina Legal de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile desde 1978 hasta la fecha y los que escribimos este trabajo hemos tenido el placer de ser sus alumnos.

Luis Ciocca Gómez

Cirujano Dentista experto en Identificación Humana de prestigio nacional e internacional. Es Profesor de Medicina Legal en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (en las carreras de Medicina y Obstetricia), Facultad de Odontología y Escuela de Investigaciones.

El Dr. Ciocca antes de asumir la Cátedra de Medicina Legal, en 1983 fundó la Sociedad de Odontología Legal de Chile, siendo su primer presidente.

Luego de que el Dr. Teke se acoge a jubilación en 1997, asume la Dirección del Departamento de Medicina Legal (la antigua Cátedra). Durante su gestión, se ha encargado de mejorar la infraestructura del Departamento de Medicina Legal dentro de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y de ampliar convenios con diferentes instituciones con el fin de entregar una mejor docencia. Los que escribimos este trabajo fuimos sus alumnos este año y destacamos su labor como profesor y coordinador de este ramo.

CONCLUSIONES

La Medicina Legal como disciplina ha estado presente desde el siglo XVII. Su desarrollo requiere que la medicina sea tomada como una ciencia de gran seriedad ya que las funciones que cumple esta disciplina logran mezclar lo biológico con lo judicial. "Un médico legista puede fundamentar una opinión y convertirla en una verdadera demostración científica" (5).

En Chile la aparición de esta especialidad también tuvo que esperar que la Medicina fuera tomada en serio, y que mejor manera de comprobar la seriedad de una profesión que el surgimiento de la Escuela de Medicina. Es así como desde 1833 han habido una serie de hombres que han ayudado a escribir la historia de esta rama de la Medicina. Claro está que en sus inicios la Medicina Legal estaba marcada por su carácter teórico, dada la dificultad que tenían sus docentes de transformarla en algo teórico-práctico, sin embargo, lentamente se logró emprender el sendero que llevaría a esta disciplina a ser lo que es hoy: una especialidad de carácter multidisciplinario. Es así como hoy en día el equipo docente abarca todas las carreras de la salud así como las instituciones policiales y judiciales de nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

1. BARROS ARANA D. Historia General de Chile. Santiago: Rafael Jover, 1884-1894.
2. CASTIGLIONI A. A History of Medicine. 1947.
3. CIOCCA L. Apuntes para la Historia de la Medicina Legal Chilena. Santiago, 2001.
4. CRUZ-COKE R. Historia de la Medicina Chilena. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1995.
5. TEKE A. Medicina Legal. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2001.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Ciocca Gómez por su ayuda en la entrega y obtención de datos relevantes; y por siempre tener la disposición de escuchar nuestras dudas y consultas.
Al Dr. Osvaldo Garrido Varela ya que con su amistad e interés por la Medicina Legal nos hizo pensar en estudiar este tema.
A todo el Departamento de Medicina Legal por su excelente disposición hacia los alumnos.

Correspondencia:
Patricia Robinson M.
patarobinson@mi-mail.cl

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 EVALUACION REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

A: Sobresaliente; B: Bueno; C: No se destaca; D: Con deficiencias; E: Malo

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					
INTRODUCCION					
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					

Esta copia digitalizada es legal y fue realizada por el Equipo Editorial de la Revista Chilena de Estudiantes de Medicina del periodo 2016.