



DICIEMBRE 2012 VOL.6 N°2

# Revista Chilena DE ESTUDIANTES DE MEDICINA 2012

Fundada el año 2001. <http://revista.scemuchile.cl>  
Rev Chil Estud Med Diciembre 2012; Vol. 6 N°2. Santiago, Chile

## **TRABAJOS ORIGINALES.**

Expresión inmunohistoquímica del factor de transcripción NFkappaB p50 en placentas de mujeres con preeclampsia.

Pacientes en Paro Cardiorespiratorio que reciben Reanimación cardiopulmonar previa llegada de móviles avanzados SAMU.

Ritmo Anual de Edad de la Menarquia.

Preacondicionamiento hepático por hierro (Fe) frente a la isquemia reperusión: participación del estrés oxidativo.

## **EDUCACIÓN.**

Educación Sexual en Chile: Un dilema social y cuestionable.

## **ENSAYO.**

Ensayo sobre la creencia: limitación y creatividad.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Cambios epigenéticos y Cáncer. Nueva visión de la Transformación Tumoral.

Editado en Santiago de Chile por  
Academia Científica de Estudiantes de Medicina - Universidad de Chile  
Versión en línea ISSN 0718-672X  
Indizada en IMBIOMED, <http://www.imbiomed.com>

ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

DIRECTIVA ACEM UCHILE GESTIÓN 2012-2013

Abraham Gajardo Cortez  
Presidente

Rodrigo Fernández Gajardo  
Vicepresidente

Carolina Huentelemu Salazar  
Secretaria

Rodrigo Palma Peredo  
Tesorero

José Miguel Espinoza Rodríguez  
Director Científico

Miguel Aguilera Rivera  
Director Académico

Adrián Fernández-Romo Gálvez  
Director de Informática y Comunicaciones

Rodrigo Gutiérrez Rojas  
Editor en jefe RCEM

Asesores Académicos

Dr. David Lemus Acuña, Profesor titular U. de Chile

Dra. Emilia Sanhueza Reinoso, Profesor asistente U. de Chile





# REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada el año 2001 <http://revista.scemuchile.cl>

---

Diciembre 2012 • Volumen 6 • Número 2

Versión Impresa ISSN 0718-6711 • Versión en línea ISSN 0718-672X

Rev Chil Estud Med Diciembre 2012; Vol. 6 No 2. ISSN 0718-6711 Santiago 2012

---

## Comité Editorial

Rodrigo Gutiérrez R.  
Editor en Jefe

Rodrigo Fernández G.  
Pablo Guzmán A.  
Fernanda Galleguillos E.  
José Miguel Espinoza R.

Derek Gutzlaff I.  
América Román Q.  
Abraham Gajardo C.

## Asesores

Dra. Emilia Sanhueza Reinoso  
Programa de Fisiopatología Facultad de Medicina Universidad de Chile

Dr. Mauricio Cereceda  
Departamento de Cardiología Hospital Clínico Universidad de Chile

Prof. Dr. David Lemus Acuña  
Director Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo Instituto de Ciencias Biomédicas Facultad de Medicina Universidad de Chile

Dr. Ruben Torres  
Departamento de Nefrología Hospital Clínico Universidad de Chile

Academia Científica de Estudiantes de Medicina - Universidad de Chile

Diseño  
Martina Arratia G.

# Índice

Diciembre 2012 • Volumen 6 • Número 2

## TRABAJOS ORIGINALES.

**Expresión inmunohistoquímica del factor de transcripción NFkappaB p50 en placentas de mujeres con preeclampsia.**

Pesce .....67

**Pacientes en Paro Cardiorespiratorio que reciben Reanimación cardiopulmonar previa llegada de móviles avanzados SAMU.**

Donaire.....77

**Ritmo Anual de Edad de la Menarquia.**

Romero.....85

**Preacondicionamiento hepático por hierro (Fe) frente a la isquemia reperusión: participación del estrés oxidativo.**

Cadiz.....93

## EDUCACIÓN.

**Educación Sexual en Chile: Un dilema social y cuestionable.**

Soto.....101

## ENSAYO.

**Ensayo sobre la creencia: limitación y creatividad.**

Agredo.....105

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

**Cambios epigenéticos y Cáncer. Nueva visión de la Transformación Tumoral.**

Calderón.....113



# EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NFkappaB p50 EN PLACENTAS DE MUJERES CON PREECLAMPSIA.

Pesce J.<sup>1</sup>, Pescio T.<sup>1</sup>, Pfeifer J.<sup>1</sup>, Parra-Cordero M.<sup>2</sup>, Bosco C.<sup>3</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2. Servicio de Ginecología y Obstetricia- Monitoreo Fetal. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

3. Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo. ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

## Resumen

### Contacto

Cleofina Bosco Becerra.  
c.bosco@med.uchile.cl

Dirección: Independencia  
#1027. Laboratorio de  
Placenta y Desarrollo Fetal.  
ICBM. Facultad de Medicina.  
Universidad de Chile.

**Introducción:** NF- $\kappa$ B regula la señalización de citoquinas inflamatorias que llevan a apoptosis por estrés oxidativo. La preeclampsia es una patología del embarazo con hipertensión, proteinuria y edema en la madre, síntomas que desaparecen una vez expulsada la placenta. Dado que en preeclampsia este órgano presenta un estrés oxidativo con hipoxia y daño endotelial, nuestro propósito fue determinar la expresión inmunohistoquímica de NF- $\kappa$ B en placentas de término provenientes de mujeres con embarazos normales y con preeclampsia. **Metodología:** En cortes histológicos de placenta se aplicó el Anticuerpo Rabbit policlonal anti-human NF- $\kappa$ Bp50, Santa Cruz-114, dilución 1:50. El grado de expresión antígeno-anticuerpo se cuantificó al microscopio óptico con método no paramétrico semicuantitativo estandarizado. La frecuencia de los resultados se expresó como porcentaje para cada categoría y se aplicó Pearson Chi cuadrado, con  $p < 0.05$ . **Resultados:** El factor NF- $\kappa$ B se encontró tanto en el citoplasma como en el núcleo de sinciotrofoblasto, capa muscular de las arterias, endotelio y miofibroblastos de las vellosidades coriónicas, sin diferencias significativas entre los grupos. **Conclusiones:** La presencia de NF- $\kappa$ B en el citoplasma de las diferentes células de las vellosidades coriónicas indica que el factor está unido a I $\kappa$ B y por tanto inactivo, sin embargo su presencia en el núcleo indican una actividad transcriptora de genes relacionados con la inflamación y/o apoptosis. Al no encontrar diferencias significativas entre los grupos en estudio se concluye que la vía de señalización de NF- $\kappa$ Bp50 no corresponde a la inducida por TNF $\alpha$  vía NF- $\kappa$ Bp38.

*Financiado: Fondecyt 1090245*

*Palabras claves: preeclampsia, factor de transcripción NF- $\kappa$ B, placenta.*

# IMMUNOHISTOCHEMISTRY OF THE TRANSCRIPTION FACTOR NFκB p50 IN PLACENTAS FROM WOMEN WITH PREECLAMPSIA.

Pesce J.<sup>1</sup>, Pescio T.<sup>1</sup>, Pfeifer J.<sup>1</sup>, Parra-Cordero M.<sup>2</sup>, Bosco C.<sup>3</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2. Servicio de Ginecología y Obstetricia- Monitoreo Fetal. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

3. Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo. IBCM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

## Abstract

### Contacto

Cleofina Bosco Becerra.  
c.bosco@med.uchile.cl

Dirección: Independencia  
#1027. Laboratorio de  
Placenta y Desarrollo Fetal.  
ICBM. Facultad de Medicina.  
Universidad de Chile.

Introduction: NF-κB regulates the signaling of inflammatory cytokines that leads to apoptosis by oxidative stress. Preeclampsia is a pregnancy pathology associated to hypertension, proteinuria and edema, symptomatology that ceases once the placenta is expelled. Since in under preeclampsia condition this organ shows oxidative stress associated to hypoxia and endothelial harm, our purpose was to determinate the immunohistochemical expression of NF-κB in term placentas from women with normal pregnancies and with preeclampsia. Methodology: Rabbit policlonal anti-human NF-κBp50 Antibody (Santa Cruz-114), 1:50 dilution was applied to histological placental tissue samples. Expression of NF-κB was quantified by optic microscopy and the differences were assessed using a non parametric semiquantitative standardized method. The frequency of the results was expressed as a percentage for each category and it was applied of Pearson Chi Square, with  $p < 0.05$ . Results: NF-κB was found in cytoplasm as well as in nucleus of cells from the syncytiotrophoblast, muscular layer of arteries, endothelium and myofibroblasts from chorionic villi, with no significant differences between both groups. Conclusions: The presence of NF-κBp50 in the cytoplasm of the different cell types of the chorionic villi indicates that the factor is united to IκB and therefore inactive. Nevertheless, its presence in the nucleus indicates a gene transcriber activity, related with inflammation and/or apoptosis. As no significant differences were observed between the study groups, this support the conclusion that the signaling pathway of NF-κBp50 does not correspond to the pathway induced by TNFα such it was demonstrated by NF-κBp38.

Financed: Fondecyt 1090245

Key words: preeclampsia, NF-κB transcription factor, placenta.

## Introducción

### Placenta

La placenta es un órgano transitorio encargado de mantener durante todo el período gestacional una homeostasis normal y un adecuado intercambio metabólico madre/feto. La placentación se inicia desde la implantación y está marcada por varios sucesos, los que incluyen la diferenciación del trofoblasto embrionario a citotrofoblasto (CTB), para que luego el CTB se diferencie a sinciotrofoblasto (STB). Este último tiene una gran actividad lítica, lo que permite la implantación y avance del blastocisto por el estroma endometrial. Otros procesos relevantes en las etapas siguientes de la placentación incluyen el crecimiento y arborización de las vellosidades coriónicas (VC).

La placenta está compuesta por dos zonas, una materna (decidua basal) y una fetal (corion frondoso). Esta última está formada por VC con diferentes características y funciones: vellosidades troncales, de intercambio o libres y vellosidades de anclaje. Las VC troncales constituyen aquellas vellosidades que contienen ramas arteriales y venosas provenientes desde y hacia el cordón umbilical. Las VC de anclaje corresponden a aquellas vellosidades troncales unidas a la decidua basal, y las VC de intercambio o libres, representan las últimas ramas de las VC troncales y contienen los capilares fetales que son los responsables del intercambio de metabolitos/catabolitos con la sangre materna. Éstas últimas son las que constituyen la barrera placentaria, barrera compuesta desde el exterior hacia el interior por: STB, CTB, estroma del tejido conectivo vellositario y endotelio del capilar fetal.

Entre la decidua basal y el corion frondoso se forma un espacio cerrado denominado cámara hemática, la cual se encuentra dividida por septos deciduales en lóbulos o cotiledones placentarios, los que están formados por dos o más VC troncales y sus respectivas ramificaciones de VC de intercambio. Es en esta cámara hemática donde desemboca y circula la sangre materna proveniente de las arterias espiraladas del endometrio para así realizar el intercambio de gases y nutrientes con la sangre fetal.

A partir de las 32 semanas de gestación aproximadamente, se observa un gran aumento de peso en

el feto, lo que se coincide con cambios estructurales que experimentan las VC libres, cambios que facilitan el intercambio metabólico. Esto consiste en un adelgazamiento de la barrera placentaria, a expensas de disminución del grosor del STB, la reagrupación de sus núcleos en nodos sinciciales, y la disminución del número de células del CTB. De esta forma se estructuran las zonas alfa de la barrera placentaria, zonas donde no hay presencia de CTB. Se ha postulado que la desaparición del CTB obedece a la activación de la apoptosis en este tipo celular, epitelio que hasta entonces se caracterizaba por su gran actividad mitótica para diferenciar a STB [1].

Respecto al CTB que formó parte de la barrera placentaria, cabe ahora destacar que a partir de la semana 12 de la gestación, período en que las VC troncales han crecido al punto de anclarse a la decidua basal, éstas células no diferencian a STB pasando en cambio a formar otro tipo celular denominado trofoblasto extravellositario (TEV). Estas células cambian de fenotipo epitelial a célula mesodérmica, con actividad migratoria y de secreción de matriz extracelular (MEC) en la decidua basal. Este TEV tiene gran capacidad mitótica y forma 2 líneas celulares: TEV invasivo y TEV secretor. El primero migra por el endometrio y remodela a las arterias espiraladas, reemplazando el endotelio y parte de la capa muscular, transformándolas así en vasos sanguíneos de baja resistencia y alta capacitancia. En cambio las células de TEV secretor avanzan por la decidua basal secretando MEC, lo que origina la membrana de Nitabuch, la que marca el fin de la placentación. Esta membrana previene una placentación excesiva en el miometrio. Si la reestructuración de las arterias espiraladas no se realiza en forma adecuada fallará un mayor aporte de flujo sanguíneo a cámara hemática y se producirá una disminución de la presión de O<sub>2</sub>. Lo anterior producirá una hipoxia en cámara hemática y se desencadenará un estrés oxidativo en la placenta y el desarrollo de una patología del embarazo como lo es la preeclampsia [2,3].

### Preeclampsia.

La preeclampsia es una complicación médica del embarazo asociada a hipertensión, una elevada proteinuria y edemas en las extremidades de la madre [4,5]. Su incidencia en la población va de un 6% a un

10% y ocurre durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La única solución para esta patología es la inducción del parto. Si esto no es posible debido a que el embarazo es muy temprano, se deben tomar medidas para controlar este síndrome y permitir que el feto alcance una mayor madurez. Estos pasos incluyen bajar la presión arterial, con descanso en cama o medicamentos y una constante observación médica.

La génesis de esta complicación es desconocida, aunque se postula que tiene relación con la placenta [6] en virtud que los síntomas desaparecen una vez expulsado el órgano.

La preeclampsia es más común en el primer embarazo y en las mujeres con hermanas o madres que la han presentado. El riesgo de sufrir preeclampsia es más alto si el embarazo es múltiple, si la madre es adolescente, obesa o si tiene más de 40 años. Otros factores de riesgo son que la madre tenga la presión alta, diabetes o que sufra de alguna enfermedad renal previa.

La disfunción endotelial descrita en la preeclampsia puede llegar a impedir que la placenta mantenga un adecuado intercambio metabólico en la barrera placentaria, lo que se traducirá en que el feto recibirá un menor aporte de metabolitos. Esto puede ocasionar un lactante de bajo peso al nacer, entre otros problemas. Aun así, la mayoría de las mujeres con preeclampsia dan a luz a bebés saludables.

#### **Factor de transcripción NF-kappaB (NF-kB).**

El NF-kB forma parte de una familia de factores de transcripción inducibles que participan en la respuesta inmune y en la respuesta inflamatoria. También está involucrado en la prevención de la apoptosis inducida en tratamientos con citoquinas.

Normalmente se encuentra en el citoplasma de las células en forma inactiva, formando un complejo con una proteína llamada inhibidor del NF-kB o I $\kappa$ B. Esta proteína al unirse a este factor produce un impedimento estérico que detiene la entrada del NF-kB al núcleo, impidiendo la transcripción de diversos genes.

El NFkappaB se ha definido como un factor de transcripción que al ubiquitinarse es reconocido por

el complejo proteasa para su activación. Este factor tiene un dominio a través del cual forma homo o heterodímeros, de los cuales los más comunes son p50, p65, p52/p65, los que pasan a ser el sitio de unión de su inhibidor I $\kappa$ B, sitio que contiene las secuencias de localización nuclear y las secuencias de unión al ADN.

Resumiendo, la actividad del NFkappaB depende de su localización celular. Si esta en el citoplasma se encuentra formando un complejo trimérico con I $\kappa$ B, el que oculta sus secuencias de destino nuclear y es por tanto, transcripcionalmente inactivo. Cuando I $\kappa$ B se fosforila es ubiquitinado, lo que permite su reconocimiento por el proteosoma que lo degrada, liberando el dímero del NFkappaB que se trasloca al núcleo donde activa a sus genes blanco [7].

Por último, se demostró recientemente [8] en placentas provenientes de mujeres con preeclampsia, que éstas presentaban un aumento de la expresión de genes relacionados con NFkappaB.

El propósito de este estudio fue determinar la expresión inmunohistoquímica del factor NFkappaB en placentas de término provenientes de mujeres con embarazo normal y mujeres con preeclampsia.

#### **Materiales y Metodología**

##### **Diseño del protocolo.**

Este estudio caso-control fue realizado de acuerdo al protocolo aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile para los Proyectos Fondecyt N° 1050482 y 1090245, en el cual todas las mujeres dieron su consentimiento informado para participar en él. La edad gestacional se determinó por ecografía realizada entre la semana 22 y 25 de gestación.

- Criterios de inclusión del grupo control: embarazos entre 35-42 semanas de gestación y con una gestación normotensa.

- Criterios de exclusión serán anomalías fetales, tumor placentario, infección intrauterina, embarazo gemelar y patologías obstétricas

Las muestras fueron obtenidas de pacientes controladas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se

obtuvieron muestras de placentas provenientes de embarazos de término normales (grupo control) y de pacientes con preeclampsia. Las muestras fueron procesadas con métodos histológicos de rutina para observación con microscopio óptico. Se realizaron cortes de 5m de espesor y se realizó técnica para inmunohistoquímica con aplicación del anticuerpo Rabbit policlonal anti human NF-kappa B p50, marca Santa Cruz-114, en dilución 1:50, con incubación 1 hora a temperatura ambiente. Se usó DAB como cromógeno y los núcleos fueron contrastados con Hematoxilina de Harris.

El grado de la reacción antígeno/anticuerpo se cuantificó a través de un método no paramétrico semicuantitativo de acuerdo a la siguiente escala:

- Reacción intensa: +++;
- Reacción moderada: ++;
- Reacción tenue: +;
- Sin reacción: 0

Los resultados según la zona de tinción considerada se expresaron como porcentaje para cada categoría evaluada y se aplicó el Test de Pearson Chi cuadrado (software Stata 7.0) para realizar las comparaciones entre los grupos en estudio, con una significancia estadística de  $p < 0.05$ .

## Resultados

La expresión inmunohistoquímica del factor NF-kB p50 en muestras provenientes de placentas de mujeres que tuvieron embarazo normal (n=5) y de mujeres que tuvieron embarazo con preeclampsia (n=5) están expresados en las tablas Nº 1, 2, 3, 4 y 5. Los resultados demostraron que el factor NF-kB estaba presente tanto en el citoplasma como en el núcleo del sinciotrofoblasto, al igual que en las células de la capa muscular de las arterias, el endotelio y en los miofibroblastos de las vellosidades coriónicas. No se encontraron diferencias significativas al comparar los resultados entre los grupos.

**Tabla 1.** Expresión inmunohistoquímica del factor NF-kB p50 en las células de la capa muscular de arterias y arteriolas de vellosidades coriónicas de intercambio

	+++	++	+	0	Total
<b>Control</b>	1 25.00	2 50.00	1 25.00	0 0.00	4 100.00
<b>Preeclampsia</b>	0 0.00	0 0.00	2 66.67	1 33.33	3 100.00
<b>Total</b>	1 14.29	2 28.57	3 42.86	1 14.29	7 100.00

Los resultados están expresados como % para cada categoría evaluada.  $p = 0.233$  entre placentas control y con preeclampsia a través del test de Pearson  $\chi^2$ .

**Tabla 2:** Expresión inmunohistoquímica del factor NF-kB p50 en los miofibroblastos de vellosidades coriónicas de intercambio

	++	+	0	Total
<b>Total</b>	1 20.00	3 60.00	1 20.00	5 100.00
<b>Preeclampsia</b>	1 33.33	0 0.00	2 66.67	3 100.00
<b>Total</b>	2 25.00	3 37.50	3 37.50	8 100.00

Los resultados están expresados como % para cada categoría evaluada.  $p = 0.221$  entre placentas control y con preeclampsia a través del test de Pearson  $\chi^2$ .

**Tabla 3: Expresión inmunohistoquímica del factor NF-kB p50 en el endotelio de vellosidades coriónicas de intercambio**

	++	+	0	Total
<b>Control</b>	1 20.00	3 60.00	1 20.00	5 100.00
<b>Preeclampsia</b>	0 0.00	2 40.00	3 60.00	5 100.00
<b>Total</b>	1 10.00	5 50.00	4 40.00	10 100.00

Los resultados están expresados como % para cada categoría evaluada.  $p = 0.333$  entre placentas control y con preeclampsia a través del test de Pearson  $\chi^2$

**Tabla 4: Expresión inmunohistoquímica del factor NF-kB p50 en los núcleos del sinciotrofoblasto de vellosidades coriónicas de intercambio**

	(+)	(-)	Total
<b>Control</b>	4 80.00	1 20.00	5 100.00
<b>Preeclampsia</b>	3 75.00	1 25.00	4 100.00
<b>Total</b>	7 77.78	2 22.22	9 100.00

Los resultados están expresados como % para cada categoría evaluada.  $p = 0.858$  entre placentas control y con preeclampsia a través del test de Pearson  $\chi^2$

**Tabla 5: Expresión inmunohistoquímica del factor NF-kB p50 en el citoplasma del sinciotrofoblasto de vellosidades coriónicas de intercambio**

	+++	++	+	0	Total
<b>Control</b>	3 60.00	1 20.00	1 20.00	0 0.00	5 100.00
<b>Preeclampsia</b>	1 20.00	1 20.00	2 40.00	1 20.00	5 100.00
<b>Total</b>	4 40.00	2 20.00	3 30.00	1 10.00	10 100.00

resultados están expresados como % para cada categoría evaluada.  $p = 0.506$  entre placentas control y con preeclampsia a través del test de Pearson  $\chi^2$

## Discusión

En este estudio comprobamos que el factor NF- $\kappa$ B se encontraba tanto en placentas del grupo control como del grupo con preeclampsia (PE). La reacción inmunohistoquímica fue positiva tanto en el citoplasma como en el núcleo del sinciotrofoblasto (Figuras N° 1 y 2). La presencia inmunohistoquímica de este factor en el citoplasma de esta capa epitelial no es un indicador de actividad de él, dado que podría ser que el factor aún estuviera unido a su inhibidor I $\kappa$ B, motivo por el cual observamos positividad en esta zona del sincicio. Sin embargo, su presencia positiva en los núcleos sinciciales es indicador que el factor está activamente transcribiendo genes [7].

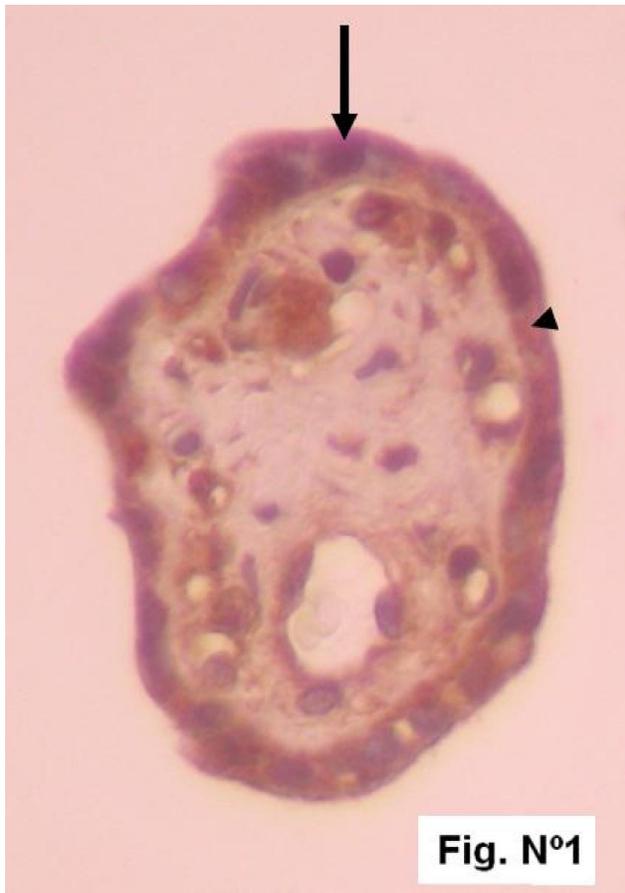


Figura N° 1: Fotografía de vellosidad coriónica proveniente de placenta de mujer con embarazo normal y con el uso del Ac anti NF- $\kappa$ B (p50). Las flechas indican reacción positiva en el núcleo (flecha negra) y en el citoplasma (punta de flecha). Original X40

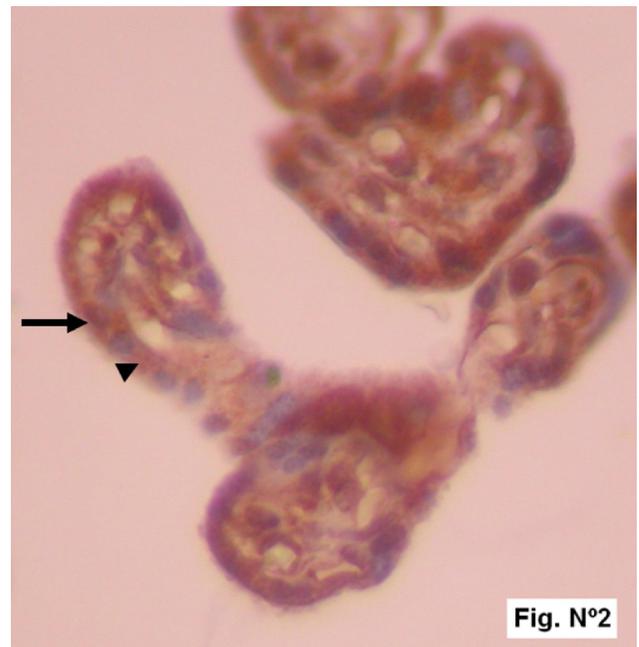


Figura N° 2: Fotografía de vellosidad coriónica proveniente de placenta mujer con PE y con el uso del Ac anti NF- $\kappa$ B (p50). Las flechas indican reacción positiva en el núcleo (flecha negra) y en el citoplasma (punta de flecha). Original X40

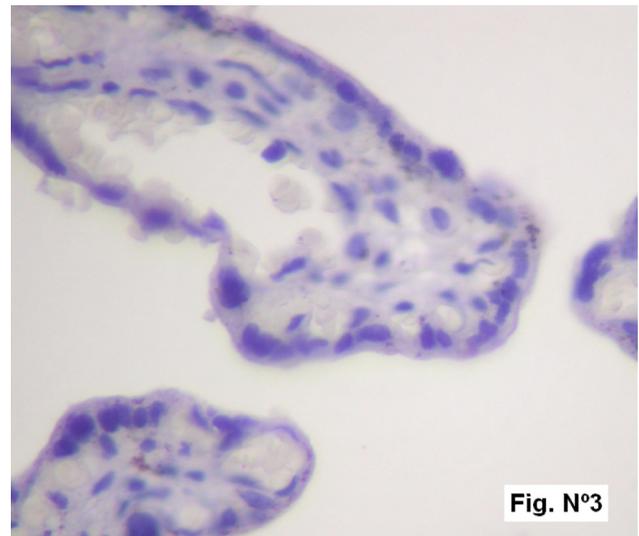


Figura N° 3: Fotografía de vellosidad coriónica proveniente de placenta mujer con PE. Control negativo en el que se ha omitido el Ac anti NF- $\kappa$ B (p50). Original X40

Por otro lado, el estudio demostró que las placentas de mujeres con PE no presentaron una reacción positiva y significativamente mayor en el núcleo del sincicio como se postulaba (Tabla N°4), encontrándose incluso que el p value tampoco mostró una tendencia

para este grupo en esta zona celular. Sin embargo, se observó una ligera tendencia en el grupo PE al comparar la expresión del factor en el citoplasma del sincicio (Tabla Nº 5). Podría especularse que el estrés oxidativo desarrollado en las placentas con PE podría estar activando algunas moléculas que impedirían en el sincicio la fosforilación de I $\kappa$ B y por tanto se estaría impidiendo la transcripción al núcleo de NF- $\kappa$ B p50.

Gutiérrez y Castillo [7] propusieron que una vez que NF- $\kappa$ B ingresa al núcleo, puede activar genes cuyos productos bloquean el paso de la señal apoptótica de la vía mediada por receptores (extrínseca), las que inactivarían a las caspasas, o también pueden activar genes anti-apoptóticos como el Bcl2 de la vía intrínseca, que impide la liberación del citocromo c de la mitocondria. Por otro lado, los autores Valen y col. [9] describieron en corazón, que una vez en el núcleo, NF- $\kappa$ B puede activar una vía pro-apoptótica o una vía anti-apoptótica dependiendo de la pre-condición de isquemia del tejido que constituye el órgano.

Cabe recordar que en la pre-eclampsia se produce una reperfusión con isquemia para el tejido, esto como consecuencia que el TEV, encargado de remodelar las arterias espiraladas del endometrio materno para asegurar una buena oxigenación en la cámara hemática, falla en realizar esta remodelación, produciéndose una isquemia uteroplacentaria que conlleva al desarrollo de un estrés oxidativo en la placenta con el consecuente aumento de la apoptosis en el órgano, lo que desencadena finalmente esta patología del embarazo [4].

Por lo anterior, la vía de la apoptosis en el sinciotrofoblasto no sería exclusiva del NF- $\kappa$ B, ya que este factor interacciona con varios otros factores, los que finalmente determinan cual vía activar, la vía anti-apoptótica o la vía pro-apoptótica. De acuerdo a nuestros resultados podríamos postular que la activación de este factor en los casos de PE estaría indicando que I $\kappa$ B fue ubiquitinizado y degradado en el proteosoma lo que permitió la entrada de NF- $\kappa$ B al núcleo del sinciotrofoblasto, pero sin una actividad mayor a lo observado en las placentas normales [10].

Por otro lado, otros autores han demostrado que al término del embarazo la actividad del NF- $\kappa$ B se

encuentra aumentada en células amnióticas, células en las cuales la función de este factor es estimular la expresión de COX-2. Lo anterior contribuye al retiro funcional de la progesterona a través de una interacción con el receptor de esta hormona [11]. Esto explicaría que es normal que la actividad del NF- $\kappa$ B esté aumentada al final del embarazo, pero hacia otra vía, lo que se relacionaría con los resultados por nosotros encontrados en muestras de placentas de término.

Es importante destacar que Sunderland y col. [12] indujeron preeclampsia con las mismas características observadas en mujeres mediante la administración de TNF $\alpha$  a primates Papios (baboons) tanto embarazadas como no embarazadas, donde las últimas no desarrollaron la enfermedad. Lo anterior se relacionaría los trabajos de Benyo y col. [13] quienes demostraron que TNF $\alpha$  es el inductor del inicio de la apoptosis en el trofoblasto de las vellosidades coriónicas, pero falta dilucidar por la activación de cual vía el fenómeno avanza.

Cabe recordar que la preeclampsia está descrita en relación a un aumento del estrés oxidativo en la placenta [14] y por otro lado se sabe que el estrés oxidativo es una señal que activa a los factores de la familia del NF- $\kappa$ B [10,15]. Esto se ha demostrado dado que al administrar in vitro vitamina E (antioxidante) en vellosidades coriónicas, se ha logrado inhibir la vía del NF- $\kappa$ B p38 MAPK, previniendo la activación de NADPH oxidasas en la mitocondria, resultando así una baja en los niveles intracelulares de especies reactivas de oxígeno (ROS), elementos relacionados con el estrés oxidativo [16]. Sobre la base de lo anterior, los autores concluyeron que NF- $\kappa$ B p38 sería el factor regulado por TNF $\alpha$ . Esto podría explicar nuestros resultados dado que estamos determinando otra familia del NF- $\kappa$ B (p50).

En virtud de que la preeclampsia se ha relacionado por un lado con el estrés oxidativo de la placenta y por el otro con la alteración del Doppler de arterias uterinas en estas mujeres [17], se ha intentado prevenir la aparición de esta patología en mujeres embarazadas con riesgo de PE mediante la administración de vitaminas C y E, pero los resultados no han sido positivos [18,19].

Se concluye que las muestras analizadas con el uso del Ac del NF- $\kappa$ B (p50) no mostró diferencias significativas entre el grupo control y grupo PE. Además, es posible que un aumento del número de muestras pueda dar resultados más significativos para aquellos casos en que se observó una tendencia, como lo fue el citoplasma del sincicio.

En virtud que Manna y col. [20], han descrito que Resveratrol inhibe la activación del NF- $\kappa$ B inducida por TNF, se podría proyectar una futura administración de este fármaco en la prevención del desarrollo de la preeclampsia.

#### Referencias

- Langman, Embriología Médica con Orientación a la clínica, cap 4 Ed. Panamericana (Chile) 10° Edición 2006.
- Bosco C. Alcohol and xenobiotics in placenta damage. In Preedy VR, Watson RR (eds). *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*, Vol. 2. London: Elsevier Science; 2005: 921-35.
- Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacey O, Dejana E, Wheelock M, Damsky CH. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest*; 1997; 1:99(9):2139-51.
- Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2007: chap 33.
- Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al, eds. *Williams Obstetrics*. 22nd Ed. New York, NY; McGraw-Hill; 2005: chap 34.
- Redman C.W.C "Current Topic: preeclampsia and the placenta" (1991). *Placenta* 12: 301-308.
- Gutiérrez S, del Castillo E. El papel del factor de transcripción NF $\kappa$ B en la célula cardíaca. *Arch. Cardiol. Mexico*. 2005; 75: 363-370.
- Centlow M., Wingren C., Borrebaeck C., Brownstein M J., Hansson SR. Differential gene expression analysis of placentas with increased vasculature resistance and Preeclampsia using whole-genome microarrays. *J Pregnancy*. 2011; 472354-472362.
- Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001; 38: 307-314.
- Hernández S, Rojas E (2005) El papel del factor de transcripción NF- $\kappa$ B en la célula cardíaca. *Archivos de Cardiología de México* Vol. 75 Número 3/Julio-Septiembre pp363-370.
- Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR: Human labour is associated with nuclear factor- $\kappa$ B activity which mediates cyclooxygenase-2 expression and is involved with the functional progesterone withdrawal. *Mol Hum Reprod* 2001, 7:581-586 .
- Sunderland NS, Thomson SE, Heffernan SJ, Lim S, Thompson J, Ogle R, McKenzie P, Kirwan PJ, Makris A, Hennessy A. Tumor necrosis factor  $\alpha$  induces a model of preeclampsia in pregnant baboons (*Papio hamadryas*). *Cytokine*. 2011 Nov;56(2):192-9.
- Benyo DF, Miles TM, Conrad KP: Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1582-8.
- Bosco C, Buffet C, Díaz E, Rodrigo R, Morales P, Barja P, Terra R, Parra-Cordero M. VEGF in the muscular layer of placental blood vessels: immuno-expression in preeclampsia and intrauterine growth restriction and its association with the antioxidant status. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010; 8: 87-95.
- Van den Berg R., Haenen G., van den Berg H., Bast A. Transcription factor NF- $\kappa$ B as a potencial biomarker for oxidative stress. *Br. J. Nutrition*. 2001; 86: S121-S127.
- Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Jauniaux E, Charnock-Jones D, Burton G. Nuclear factor NF $\kappa$ B, p38, and stress-activated protein kinase, mitogen-activated protein kinase signalling pathway regulate proinflammatory cytokines and apoptosis in human placental explants in response to oxidative stress. *Am J Pathol*. 2007; 170: 1511-1520.
- Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jul 17. doi: 10.1002/uog.12264.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):503.e1-12.

19. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Sep;158(1):9-16.
20. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol.* 2000 Jun 15;164(12):6509-19.

## Pacientes en Paro Cardiorespiratorio que reciben Reanimación cardiopulmonar previa llegada de móviles avanzados SAMU

Donaire E.<sup>1</sup>, Andaur A.<sup>1</sup>, Aliaga A.<sup>1</sup>, Castro M.<sup>1</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Resumen

#### Contacto

Eugenio Donaire Vera.  
enfudechile@gmail.com

Dirección: Morande #617,  
Dpto 1508 B, Santiago

Teléfono: +56995347782  
Rut: 14134256-8

Cuando ha ocurrido el PCR el pronóstico es malo, con mortalidad cercana al 90% en hospitalizados. En PCR que ocurre fuera del hospital estudios extranjeros muestran mortalidades entre 92%-95%. En países desarrollados una mayor cantidad de gente capacitada en maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) trae consigo una disminución de la morbimortalidad producto a PCR. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo transversal respecto de la realización de RCP previo a la llegada del Servicio de ambulancia medicalizado de urgencia (SAMU) a pacientes en PCR atendidos por móviles avanzados del SAMU Metropolitano entre Junio y Julio del 2009. Se obtuvo ficha clínica, sexo, edad, comuna, realización de RCP previa llegada del SAMU y causa probable. Los datos fueron agrupados en variables dicotómicas y analizados con la prueba de chi cuadrado. **Resultados:** 60 pacientes en PCR, 29 recibieron RCP previo a la llegada de SAMU y 31 no. 32 pacientes eran mayores de 65 años, donde 14 recibieron RCP y 18 no. 28 pacientes eran menores de 65 y de estos 15 recibieron RCP y 13 no. 23 pacientes provenían de comunas de IDH bajo, 10 recibieron RCP y 13 no. Los de comunas de IDH alto fueron 37, de los cuales 18 recibieron RCP y 19 no recibieron RCP. Los PCR de causa cardiovascular fueron significativamente mayores en el grupo mayor de 65 años. **Discusión:** no se observan diferencias en la realización de RCP en los distintos grupos analizados.

*Palabras clave:* Reanimación cardiopulmonar (RCP); Paro cardiorrespiratorio (PCR); Cardiopulmonary Arrest.

## Cardiopulmonary arrest's patients who receive cardiopulmonary resuscitation before advanced SAMU's mobil arrived

Donaire E.<sup>1</sup>, Andaur A.<sup>1</sup>, Aliaga A.<sup>1</sup>, Castro M.<sup>1</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Abstract

#### Contacto

Eugenio Donaire Vera.  
enfudechile@gmail.com

Dirección: Morande #617,  
Dpto 1508 B, Santiago

Teléfono: +56995347782  
Rut: 14134256-8

When the PCR has occurred the prognosis is poor, with mortality approaching 90% in hospitalized. In PCR occurring outside the hospital mortalities foreign studies show that around 92% -95%. In developed countries a greater number of people trained in cardiopulmonary resuscitation (CPR) resulting in a reduction in morbidity and mortality PCR product. **Materials and Methods:** A cross on performing CPR prior to the arrival of the ambulance service emergency medicalized (SAMU) in patients treated for advanced mobile PCR of the SAMU Metropolitan in the months of June and July. Was obtained from medical record number, sex, age, municipality, performing CPR before arrival of SAMU and probable cause. Data were grouped into dichotomous variables and analyzed with the chi-cuadrado test. **Results:** 60 patients in PCR, 29 received CPR prior to the arrival of SAMU and 31 did not receive CPR. 32 patients were older than 65 years old, where 14 received CPR and 18 were not receiving CPR. 28 patients were under 65years old, and of these 15 received CPR and 13 did not receive CPR. 23 patients were from low HDI districts, 10 received CPR and 13 did not receive CPR. The high HDI communes were 37, of whom 18 received CPR and 19 did not receive CPR. The PCR from cardiovascular causes were significantly higher in the group over 65 years old. **Discussion:** There was no difference in the performance of CPR in different groups analyzed.

*Keywords: Cardiopulmonary resuscitation (CPR), cardiac arrest (PCR); Cardiopulmonary Arrest.*

## Introducción

En el paro cardiorrespiratorio (PCR) por cada minuto que pasa decrecen las oportunidades de supervivencia de la víctima en un 7% a 10%. Pasados los 4 a 6 primeros minutos las neuronas comienzan a deteriorarse, finalmente después de 10 minutos, pocos intentos de reanimación son exitosos [1, 2].

Es por esta razón que en caso de PCR se requiere de un reconocimiento y un tratamiento temprano, el cual pueda ser entregado por una comunidad capacitada en lo referente al soporte vital básico. La introducción de la reanimación cardiopulmonar (RCP) en pacientes ambulatorios ha demostrado ser de utilidad, mientras que en pacientes hospitalizados los resultados han sido poco satisfactorios. [3]

El desarrollo sociocultural actual trae consigo un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas, especialmente cardiovasculares, por lo que se hace imprescindible tomar medidas enérgicas para su enfrentamiento. La conclusión de expertos mundiales es que sólo la participación activa de la población puede modificar el resultado de este complejo problema médico epidemiológico. Se ha demostrado en países desarrollados que una mayor cantidad de gente capacitada en la realización de maniobras de resucitación básica, traen consigo una disminución importante de la morbimortalidad producto (PCR). [4]

Conjunto a esto se sabe que los eventos que más frecuentemente pueden desencadenar un PCR son: ataque cardíaco, ataque cerebro vascular (trombosis o hemorragia cerebral), atorcamiento, trauma e inmersión [5]. Es importante considerar que el 70% de los PCR extrahospitalarios ocurren en el domicilio; de este porcentaje un 40% es debido a un infarto al miocardio [6].

Según cifras del INE (Instituto Nacional de Estadística) el año 2000 murieron 5.688 personas por infarto agudo del miocardio, 19 por paro cardíaco y 1958 por "síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos no clasificados en otra parte" [7]. Esta diferenciación tiene relación con la forma con la cual se tabula la causa de muerte; infarto es la causa originaria, que es la que se tabula; paro es causa inmediata que solo se tabula en caso de que no sea consignada la causa originaria. Un estudio de paros cardíacos extrahospitalarios en la

Región Metropolitana atendidos por el SAMU durante el año 1995, pudo constatar una letalidad cercana al 98% [8]. Ello a pesar de los grandes avances que han tenido los sistemas de ambulancias de emergencia, tanto estatal (SAMU) como privado. Estas cifras sólo dan una idea del problema en nuestro país.

También, se sabe que los países que han logrado mejorar la sobrevivencia de los PCR extrahospitalarios son aquellos que han desarrollado un programa de entrenamiento masivo de la población, un ejemplo lo constituye la ciudad de Seattle en EE.UU., donde más del 40% de la población adulta está entrenada en RCP y donde se han alcanzado cifras de retorno a la circulación espontánea de los PCR superiores a un 40%. [9].

Debido a esto, es importante cuantificar el porcentaje de pacientes a los que se realiza RCP previo ingreso por PCR para evaluar la posibilidad de intervenir activamente en este aspecto. Este punto toma mayor fuerza al observar la experiencia de países en los cuales se han realizado capacitaciones a un porcentaje considerable de población obteniendo muy buenos resultados [10]. De esta misma forma, sería interesante investigar posibles diferencias tanto en la realización de RCP pacientes de distinto sexo, rango etáreo, estrato socioeconómico, entre otros, ya que efectivamente se ha observado variación en la experiencia internacional [11].

## Objetivo General

- Determinar el porcentaje de realización de RCP en caso de PCR en la comunidad

## Objetivos Específicos

- Describir la realización de RCP en situaciones de PCR en distintas comunas de la RM, con el fin de aportar información para mejorar el pronóstico de estos pacientes.
- Determinar el Numero de personas que han estado en PCR y se les ha realizado RCP previa llegada del SAMU metropolitano.
- Describir las características de las personas en PCR (edad, sexo, procedencia).

- Identificar diferencias en la causa de PCR en los distintos grupos etáreos.

- Identificar potenciales diferencias en la realización de RCP en situaciones de PCR, de acuerdo a grupo etáreo, sexo, IDH y causas.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal respecto de la realización de RCP previo a la llegada del SAMU a pacientes en PCR atendidos por móviles avanzados del SAMU Metropolitano en los meses de Junio y Julio del año 2009. Estudios concretos acerca de la variación de PCR en las distintas épocas del año no hay como tal, si hay estudios acerca de la muerte súbita e infarto agudo al miocardio (ambas causas de PCR).

La población estudiada correspondió al universo de personas en PCR atendidas por los móviles avanzados del SAMU Metropolitano, se excluyeron PCR ocurridos en el traslado, PCR en ausencia de testigos y PCR con intervención inmediata del SAMU.

Se consideró **Paro Cardiorespiratorio** a la interrupción repentina de la función de bomba del corazón y ventilación pulmonar que puede revertirse con alguna intervención inmediata, pero que culminará en la muerte en caso de que no se emprenda [12]. Las manifestaciones de un cese del funcionamiento cardiaco y pulmonar son objetivadas por personal del SAMU a través de un monitor cardiaco que evalúa la actividad eléctrica miocárdica y del examen físico respecto a la ausencia de ventilación espontánea, esto se realiza al momento de abordar al paciente en PCR, donde se aplica RCP con el fin de mantener la perfusión de los órganos hasta que se pueda llevar a cabo una intervención definitiva.

Los elementos de la RCP son el establecimiento y mantenimiento de técnicas de compresión torácica (masaje cardiaco externo) con o sin ventilación pulmonar [12]. Se definió para este estudio el concepto de presencia o ausencia de RCP a la llegada, siendo la presencia aquellos pacientes que en el mismo momento de llegada de los móviles se realizaban técnicas de RCP y ausencia en aquellos pacientes en los que nunca se realizaron estas

técnicas o se suspendieron previo a la llegada del móvil (independiente del tiempo de suspensión).

Los datos fueron recopilados desde las fichas clínicas de cada paciente y tabulados en una planilla en la que se consignó número de ficha clínica, sexo, edad, comuna, realización de RCP previa llegada del SAMU metropolitano y causa probable del PCR. Así fue posible describir el porcentaje de personas en PCR que reciben RCP previo a la llegada del SAMU. Se obtuvo un total de datos correspondiente a 9 bases de un total de 11, de móviles avanzados, lo que contempla un total de 13 móviles de un total de 16. Las bases revisadas se muestran en la tabla 1. No se logro obtener los datos de las bases ubicadas en Colina y Lo Prado por problemas en el acceso a la información.

Móviles Avanzados SAMU Metropolitano [tabla 1].

**Tabla 1. Número y ubicación de SAMU**

Número de Base de SAMU	Ubicación
11	Posta Central
15	Base Melipilla
22	Base San José
25	Base Colina
30	Base San Bernardo
33	Base Barros Luco
44	Base Ñuñoa
50	Base Pudahul Sur
55	Base Yazigi
66	Base Sótero del Río
90	Santa Rosa

*Números de cada base del SAMU Metropolitano con su correspondiente ubicación*

Los datos anteriormente tabulados fueron agrupados en variables dicotómicas que nos permitieron realizar un análisis de significancia estadística mediante la prueba de chi cuadrado. Se agrupó los datos en tres categorías: sexo femenino o masculino, mayores de 60 años y menores de 60 años, y se separó a las comunas en dos grupos iguales, uno contenía a las comunas con mayor índice de desarrollo humano (IDH) y el otro grupo a las comunas con menor IDH [13].



existen diferencias significativas en la aplicación de RCP en ambos grupos ( $p < 0,05$ ).

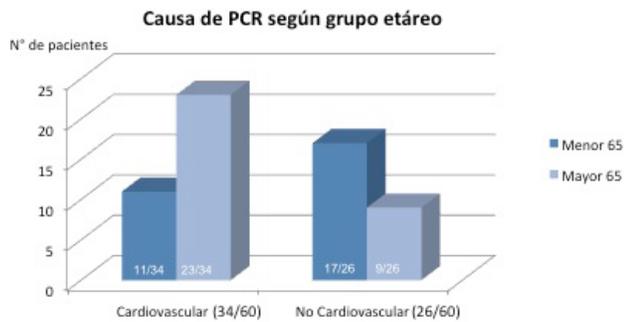


Figura 5: 2 Grandes grupos de posibles causas de PCR según edad.

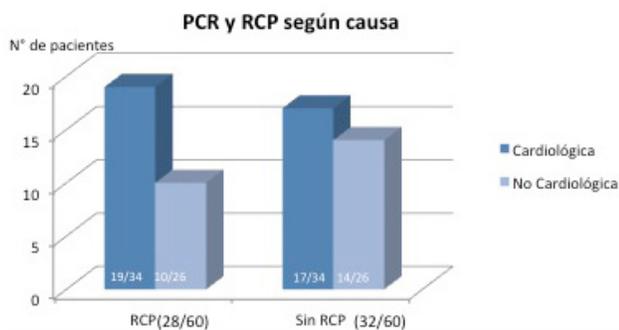


Figura 6: Pacientes con o sin RCP según causa.

Al separar a las comunas en dos grupos según el IDH se vio que 23 pacientes provenían de las comunas de menor IDH, de estos 10 recibieron RCP y 13 no lo recibieron previo a la llegada del SAMU metropolitano. Los pacientes de las comunas de mayor IDH fueron 37, de los cuales 18 recibieron RCP y 19 no recibieron RCP previo a la llegada del SAMU metropolitano. Esto se resume en la [figura 7]. No se encontraron diferencias significativas en la aplicación de RCP al contrastar las comunas de mayor IDH con las de menor IDH ( $p < 0,05$ )

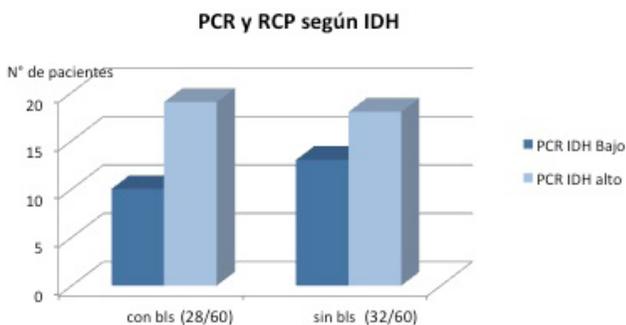


Figura 7: Pacientes con o sin RCP según IDH.

Se destaca que del total de PCR evaluados tres correspondían a pacientes pediátricos y llama la atención que los tres habían recibido RCP previo a la llegada del SAMU.

## Discusión

Uno de cada dos personas en PCR atendidos por el SAMU metropolitano recibe RCP previo a la llegada del móvil avanzado. Esta cantidad esta muy por debajo de los valores encontrados en países desarrollados [9], esto podría explicarse por la ausencia de políticas publicas orientadas a la masificación del RCP en la sociedad tanto en la educación formal ya sea a nivel del MINEDUC o en instituciones habilitadas en realizar esta enseñanza a nivel de la comunidad publica como por ejemplo en los centros de salud de atención primaria.

Al analizar la ocurrencia de PCR según grupo etáreo destaca primero que todo que los PCR no predominan en ningún grupo. Como bien se tendería a pensar por la presencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en el grupo de mayores de 65 años, sin embargo al analizar la causa del PCR en los dos grupos etáreos, se observó un predominio de la causa cardiovascular en el grupo mayor de 65 años lo que se condice con las estadísticas nacionales e internacionales respecto a causa de PCR [13].

En esta línea no observamos diferencias significativas de PCR en hombres versus mujeres, debido a que es conocida la mayor prevalencia de riesgo cardiovascular en el sexo masculino [13]. Es importante destacar que nuestra muestra fue pequeña ya que solo comprende dos meses respecto a la atención de móviles avanzados que solo atañen el sistema publico, no teniendo en claro cual es la realidad en el ámbito privado respecto a este tipo de atención, lo que nos impide poder sacar conclusiones concretas de esto.

No encontramos diferencias significativas al agruparlos según IDH, esto nos indica que el el problema que implica la poca realización de RCP a los pacientes en PCR es transversal a toda la sociedad.

## Conclusión

Por todo lo analizado anteriormente creemos que sin duda la poca difusión respecto a las técnicas de Reanimación Básica es un problema real en nuestro país, que aparentemente atañe a todas las personas independiente de su sexo, edad o condición social y que por lo mismo necesita de políticas públicas y privadas que tiendan a aumentar la capacidad de respuesta a situaciones de PCR en la población general para así poder alcanzar estándares internacionales que permitirán salvar un mayor número de personas.

Creemos necesario una mayor difusión y realización de estudios en el área de urgencias vitales, dentro de lo mismo por ejemplo para poder diferenciar la calidad de reanimación básica realizada, ya que tendrá directa relación con la posibilidad de sobrevivencia de los pacientes en PCR. En este estudio solamente se evaluó la cantidad de pacientes a los cuales se les aplicó RCP independiente del grado de instrucción del proveedor de las técnicas, por lo mismo creemos que es necesario conocer y ahondar en este tipo de información lo cual nos permitirá tener una mejor perspectiva de la realidad nacional respecto al tema tratado.

## Referencias

- 1- Avances en el tratamiento del paro cardiorrespiratorio en el niño; Ricardo Ronco M. Andrés Castillo M.; Revista chilena de pediatría v.72 n.6 Santiago nov. 2001
- 2- Niemann JT, Cairns CB. Hyperkalemia and ionized hypocalcemia during cardiac arrest and resuscitation: possible culprits for postcountershock arrhythmias? *Ann Emerg Med* 1999.
- 3- Ortiz, J. E; Paskalis, H; Logothetis, N; Gordon, S; Veltri, M. A. Resucitación cardiopulmonar en pacientes hospitalizados. *Med. intensiva*;14(3):82-7, 1997
- 4- Céceres M, Ricardo; Céspedes, Loreto; Campos C, Marta; Gompertz G, Macarena. Educación en soporte vital básico en Clínica y ciencia;3(1):69-76, 2006
- 5- Dr. Alex Figueroa Muñoz. Norma Nacional de Reanimación Cardiopulmonar del Adulto y Pediátrica. 2002. Disponible en: URL: <http://www.reanimacion.cl/images/adulto.pdf>
- 6- Elisenburger P, Safar P. Life supporting first aid training of the public-review and recommendations.

*Resuscitation* 1999; 41:3-18.

7- Novedades Dr. Rodrigo Montaña. Nº 1 REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR

[Revista de Anestesiología, 2005]

Disponible en : URL:

[http://www.socanestesia.cl/rev\\_anestesia/0506/01-reanimacion.asp](http://www.socanestesia.cl/rev_anestesia/0506/01-reanimacion.asp)

8- Tay L. y cols. SAMU Región Metropolitana Chile (de próxima aparición), 1995

9- O'Nunain S, Ruskin J. Cardiac arrest. *Lancet* 1993; 34: 1.641-1.647.

10- Nordberg P, Hollenberg J, Herlitz J, Aspects on the increase in bystander CPR in Sweden and its association with outcome. *Resuscitation*. 2009 Mar;80(3):329-33

11- Herlitz J, Eek M, Engdahl J, Factors at resuscitation and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest in relation to age, *Resuscitation*. 2003 Sep;58(3):309-17

12- Harrison, T. Principio de Medicina Interna, 17a edición. Capítulo 267; Colapso cardiovascular, paro cardíaco y muerte súbita y Capítulo 267; Colapso cardiovascular, paro cardíaco y muerte súbita > MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PARO CARDÍACO > PARO CARDÍACO: EL TRATAMIENTO. Editorial McGraw Hill.

13- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo y Ministerio de Planificación y Cooperación. Las trayectorias del desarrollo humano en las comunas de Chile (1994-2003). Disponible en: [www.revistadesarrollohumano.org/temas43.asp](http://www.revistadesarrollohumano.org/temas43.asp)



## Ritmo Anual de Edad de la Menarquia

Romero G.<sup>1</sup>, Rosas D.<sup>1</sup>, Valenzuela C.<sup>1</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Resumen

#### Contacto

Diego Rosas Valdebenito.  
diego201091@hotmail.com

Dirección: San Martín 575 –  
Depto 602, Santiago.

Teléfono: 8-4619585.

**Introducción:** Estudios previos han mostrado que el ritmo mensual de menarquia está asociado a la expectativa de vacación, siendo retrasada por periodos de estudio. Si esta hipótesis es correcta, el promedio de edad de menarquia (PEM) seguirá un ritmo anual dependiente de los periodos de estudio. Estudiar si los periodos de estudio son determinantes de retraso de edad menarquia. **Materiales y métodos:** Un cuestionario sobre la fecha de nacimiento y el día de menarquia fue aplicado a niñas, entre 8 y 18,5 años, de Santiago de Chile (año 1978 y 1990-91), Medellín, Colombia (año 1991) y Riberão Preto, Brasil (1998). Ellas fueron encuestadas para registrar el año, mes o día de menarquia sólo si lo recordaban precisamente. **Resultados:** En niñas chilenas un aumento en el número de menarquias fue observado en diciembre, enero y febrero. Los PEM más alto para todas las muestras se observan entre noviembre y diciembre y caen abruptamente en enero. Además en el caso de las niñas colombianas hay un aumento de PEM en junio. **Conclusiones:** Se observó una distribución similar de PEM e incidencia en niñas chilenas, colombianas y brasileñas aumentando en meses previos a las vacaciones, lo que reafirma la hipótesis de retraso de menarquias por periodo de estudio.

*Palabras Clave: Pubertad, Menarquia, Vacaciones.*

## Annual rate of age at menarche

Romero G.<sup>1</sup>, Rosas D.<sup>1</sup>, Valenzuela C.<sup>1</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Abstract

#### Contacto

Eugenio Donaire Vera.  
enfudechile@gmail.com

Dirección: Morande #617,  
Dpto 1508 B, Santiago

Teléfono: +56995347782  
Rut: 14134256-8

**Introduction:** Previous studies have shown that the monthly rate of menarche is associated with the expectation of vacation, being delayed for periods of study. If this hypothesis is correct, the average age of menarche (PEM) followed by an annual rate dependent study periods. To study if the study periods are crucial late menarche age. **Materials and Methods:** A questionnaire on the date of birth and date of menarche was applied to girls between 8 and 18.5 years, Santiago de Chile (1978 and 1990-91), Medellin, Colombia (1991) and Ribeirao Preto, Brazil (1998). They were surveyed to record the year, month or day of menarche only if they remembered exactly. **Results:** Chilean girls increased menarquias number was observed in December, January and February. The PEM higher for all samples are observed between November and December and fall sharply in January. Also in the case of girls Colombian PEM there is an increase in June. **Conclusions:** We observed a similar distribution and incidence of PEM in girls Chilean, Colombian and Brazilian increasing in months prior to the holiday, confirming the hypothesis menarquias delay by study period.

*Keywords: Puberty, Menarche, Holidays.*

## Introducción

La pubertad es un proceso biológico que permite adquirir la capacidad reproductiva; se caracteriza por la aparición de caracteres sexuales secundarios, cambios en la distribución de masa corporal grasa y magra, aceleración de la velocidad de crecimiento en longitud y finalmente la fusión de las epífisis con las diáfisis óseas determinando el cese del crecimiento (1), cambios psicológicos y conductuales, que tiene como duración promedio de 5 años (2).

Todos los cambios físicos de esta etapa se explican por los fenómenos hormonales, caracterizados por una activación progresiva del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Los grandes cambios que ocurren en este periodo se deben a la influencia de hormonas hipofisarias, pertenecientes al eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Antes del inicio puberal, que en el caso de la mujer es la aparición del botón mamario (telarquia), la disminución de la inhibición efectuada por el sistema nervioso central (SNC) sobre la secreción hipotalámica de LHRH, debido a cambios en los niveles de neurotransmisores, con disminución de sustancias inhibitorias como el GABA y aumento de neurotransmisores estimuladores como el glutamato (3), estimulan a la adenohipófisis a secretar hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH). Éstas a su vez inducen la esteroidogénesis por las gónadas, produciendo los cambios somáticos y psicológicos propios del proceso puberal (4).

Estos cambios hormonales producen la secuencia de cambios físicos característicos de la pubertad en ambos sexos. En el varón el primer signo puberal es el aumento del tamaño testicular, lo que es seguido por vello pubiano, y posteriormente, por crecimiento peneano y estirón puberal. En la mujer, el inicio de la pubertad está marcado por la aparición de tejido mamario, seguido por la aparición de vello pubiano, vello axilar y finalmente de la menarquia.

La menarquia es el primer episodio de sangrado vaginal de origen menstrual. Su aparición está influenciada por factores genéticos, nutricionales y psicológicos (5).

Al ocurrir la menarquia, cuya edad en Chile es aproximadamente 12,5 años (6), se establece una liberación rítmica mensual de gonadotropinas y un incremento en la secreción de estrógenos ováricos. Esta edad puede variar por factores genéticos

(7), ambientales (8) y étnicos. Por ejemplo, los norteamericanos de origen mexicano serían más precoces que los americanos caucásicos (9).

Pese a que se han realizado exhaustivos estudios sobre los ritmos de menarquía (10, 11), tanto de los factores que la desencadenan y los períodos de días en que estas se acumulan a lo largo del año como la relación entre meses o días específicos y como corresponden a los distintos años estudiados, aún no se ha analizado si existe la posibilidad de que efectivamente aquellas jóvenes que tienen su menarquía en los periodos donde hay un aumento de ellas, pudieran haberla retrasado por las condiciones psicológicas que implican los periodos de estudio.

Sobre la base de la relación existente entre el desencadenamiento de la menarquia y las expectativas de fiesta o vacación-estudio, se busca establecer que el factor psicológico es un fuerte determinante del momento en que se produzca la menarquía.

## Hipótesis

Confirmado que la expectativa vacación- estudio es uno de los principales factores del ritmo anual de incidencia de menarquía (11), planteamos que los periodos de estudio aplazan las menarquías de un porcentaje significativo de mujeres lo que lleva a una edad mayor al momento de la menarquia en esas mujeres que la tendrán en los periodos siguientes de vacación o fiesta.

## Objetivo general

Estudiar la relación entre el ritmo anual de expectativas de fiestas y las edades de menarquia (EDM), en meses de vida, a partir de datos obtenidos para un mismo año, para años distintos y para diferentes países.

## Objetivos específicos

1. Obtención de promedios de edad de menarquia mensual (PEDM) para cada una de las muestras.
2. Realización de tablas con los PEDM obtenidos para cada muestra.
3. Análisis de tabla, para determinar ajuste a hipótesis.

## Materiales y métodos

Se aplicó un cuestionario a niñas escolares entre 8 y 19 años de edad en Santiago (Chile), Medellín (Colombia) y Riberão Preto (Brasil). Las niñas registraron sus fechas de nacimiento con año, mes y día y de menarquia con año, mes y día según recordaran. Todos estos registros se realizaron con el consentimiento de niñas, padres, profesores y directores de colegios respectivos. El método en su parte general y específico relacionado con la incidencia, la forma de evitar el sesgo de memoria ha sido extensivamente descrito en trabajos previos (10). Descartando los errores clericales y considerando niñas con edades entre 8 y 18,5 años, obtuvimos 3.225 niñas chilenas y 3.435 niñas colombianas que recordaban al menos el año de menarquia. Cerca de 63% y de 73% de las niñas colombianas y chilenas, respectivamente, recordaban el día exacto de menarquia. En este estudio incorporamos la edad de menarquia (EDM) como variable calculada en meses por la diferencia entre la fecha de menarquia y el día de nacimiento de tres formas: I) EDM desde los meses y años de menarquia y nacimiento; II) EDM calculada en días para las niñas que recordaban el día de menarquia y luego divide por el promedio de días que tiene un mes; III) EDM calculada agregando 15 días a la edad calculada en meses (para las niñas que sólo recordaban mes y año).

Las niñas chilenas fueron encuestadas en 1978 y 1990-1991, en Santiago (zona templada, latitud 33S, con 4 estaciones marcadas). En Chile, las fiestas cívico-religiosas más importantes ocurren en la última semana de diciembre y primero de enero (Navidad-Año Nuevo). Las fiestas nacionales más importantes son el 18-19 de septiembre (día patrio) y el 21 de mayo. Las vacaciones de verano ocurren entre mediados de diciembre y primeros días de marzo. Las vacaciones de invierno son 2 semanas en julio, en el año 1978, por ejemplo, las vacaciones de invierno tuvieron lugar desde el día 10 al 23 de julio. En septiembre hay una semana de vacaciones en torno a los días patrios. El período de examen escolar es a fines de noviembre e inicios de diciembre. Las niñas colombianas fueron encuestadas en 1991 en Medellín (en la zona tórrida ecuatorial, latitud 6N, estacionalmente homogénea). Las principales fiestas cívico-religiosas ocurren el 8 de diciembre y entre Navidad y Año Nuevo (25 de

diciembre al 1 de enero). El día patrio es el 20 de julio. Las vacaciones ocurren en: Semana Santa (variable entre marzo y abril); de medio-año entre el 20 de junio y 20 de julio; de verano fin de año entre el 20 de noviembre y el 31 de enero.

Una muestra brasileña tomada en 1998 de Riberão Preto (zona tropical latitud 21S, con muy poca variación estacional) servirá para poner a prueba la hipótesis. En Brasil, las fiestas cívico-religiosas más importantes son semana santa variable entre marzo y abril según el año y Navidad el 25 de diciembre. El 7 de septiembre es el día independencia y el 21 de abril se celebra el día de Tiradentes, un héroe patrio. Las vacaciones ocurren 8 y 23 de julio y entre el 20 de diciembre y el 1 de febrero aproximadamente.

En estudios previos (10) hubo un mínimo de incidencia de menarquia cercano al 5% en todos los países; como el promedio esperado es cercano a  $1/12 = 8,3\%$  se tiene que las niñas no sujetas (insensibles) al ritmo de incidencia mensual de menarquia constituyen  $5/8,3 = 60\%$ ; el ritmo sería dado por el 40% de las niñas (10, 12, 13, 14, 15). Otra interpretación puede ser que todas las niñas sean sensibles, con promedio de sensibilidad de 40%. Conceptualmente utilizaremos la primera interpretación.

En estos estudios se ha considerado un mes de vacación si tiene 7 o más días de vacaciones, en otra circunstancia se considera mes de estudio.

## Resultados

Las Tablas 1 y 2 presentan los ajustes de los meses a la hipótesis (columna A-HI). Para entender la asignación de ajuste de cada mes, las tablas presentan también el número, porcentaje, signo de incidencia, PEMM, error tipo y signo de PEMM para cada mes encontrado en cada muestra. Para que un mes sea estimado como de acuerdo a la hipótesis se debe considerar tanto la incidencia como el PEMM. Se observa que la incidencia es alta y PEMM bajo en enero y febrero de todas las muestras; ambos son bajos en meses de estudio como Marzo a Junio en todos los casos, salvo Colombia en junio, donde existen vacaciones y en Brasil en varios de ellos; incidencia baja y PEMM alta en meses previos a vacaciones; y ambos altos en meses donde comienzan las vacaciones como diciembre en todos los casos, noviembre en Colombia y septiembre en Chile.

**Tabla 1. Incidencia, promedio de edad de menarquia mensuales y acuerdo o desacuerdo con la hipótesis de la influencia de condición de vacación-estudio en la edad de menarquia. Niñas chilenas encuestadas en 1978 y 1990**

		Santiago 78							Santiago 1991-1992						
		N	%	SI	PEMM	ET	SP	A-HI	N	%	SI	PEMM	ET	SP	A-HI
ENE	V	362	13,9	+	150,6	0,85	-	+	415	12,9	+	148,5	0,82	-	+
FEB	V	344	13,2	+	149,6	0,90	-	+	497	15,4	+	148,3	0,67	-	+
MAR	E	223	8,5	+	151,1	1,04	-	+	238	7,4	-	149,1	0,94	-	+
ABR	E	160	6,1	-	150,1	1,33	-	+	141	4,4	-	150,5	1,24	-	+
MAY	E	140	5,4	-	147,9	1,34	-	+	142	4,4	-	150,8	1,22	-	+
JUN	E	187	7,2	-	149,9	1,06	-	+	184	5,7	-	149,7	1,10	-	+
JUL	V	163	6,2	-	151,5	1,13	-	+	250	7,8	-	151,3	0,88	-	+
AGO	E	180	6,9	-	152,9	1,19	+	+	221	6,9	-	153,6	0,98	+	+
SEP	V	181	6,9	-	152,6	1,15	+	+	283	8,8	+	151,6	0,88	+	+
OCT	E	186	7,1	-	153,0	1,15	+	+	234	7,3	-	153,8	0,90	+	+
NOV	E	184	7,0	-	155,0	1,11	+	+	224	7,0	-	155,8	0,88	+	+
DIC	V	302	11,6	+	157,7	1,00	+	+	396	12,3	+	155,6	0,71	+	+
TOT		2612	100		151,9	0,31			3225	100		151,4	0,26		

**Tabla 2. Incidencia, promedio de edad de menarquia mensuales y acuerdo o desacuerdo con la hipótesis de la influencia de condición de vacación-estudio en la edad de menarquia. Niñas brasileñas encuestadas en 1998 y colombianas en 1991.**

		Brasil 98						Medellín 91							
Mes		N	%	SI	PEMM	SP	A-HI	VE	N	%	SI	PEMM	ET	SP	A-HI
ENE	V	45	9,8	+	148,0	-	+	V	334	9,7	+	147,9	0,75	-	+
FEB	E	35	7,6	-	144,3	-	+	E	207	6,0	-	146,8	0,97	-	+
MAR	E	41	8,9	+	147,0	-	+	E	208	6,1	-	148,1	0,97	-	+
ABR	E	28	6,1	-	151,0	-	+	E	246	7,2	-	147,8	0,83	-	+
MAY	E	40	8,7	+	148,7	-	+	E	229	6,7	-	148,8	0,94	-	+
JUN	E	42	9,1	+	150,2	-	+	V	253	7,4	-	152,0	0,96	+	+
JUL	V	38	8,3	-	149,4	-	+	V	559	16,3	+	148,7	0,65	-	+
AGO	E	39	8,5	+	150,0	+	+	E	188	5,5	-	149,0	1,18	-	+
SEP	E	25	5,4	-	147,3	+	+	E	177	5,2	-	149,9	1,04	+	+
OCT	E	28	6,1	-	149,1	+	+	E	231	6,7	-	151,3	0,89	+	+
NOV	E	33	7,2	-	152,0	+	+	V	322	9,4	+	151,4	0,85	+	+
DIC	V	66	14,4	+	152,7	+	+	V	481	14,0	+	152,3	0,65	+	+
TOT		460	100		149,4				3435	100		149,7	0,25		

Nomenclatura como en Tabla 1. PEMM\* = promedio sin error tipo

La prueba estadística es un test de signo, es decir cada mes tiene probabilidad  $\frac{1}{2}$  de coincidir con la hipótesis. De 48 meses se observaron 46 que coinciden con la hipótesis y 2 que no coinciden. Esto sucede por simple azar con probabilidad  $<4,0075 \times 10^{-12}$ .

## Discusión

La concordancia entre lo esperado y observado para el PEDM e incidencia tanto en Santiago como Medellín, principalmente, indica que hay un efecto real entre la expectativa vacación estudio con el PEDM e incidencia:

- Que PEDM descienda entre diciembre y enero en Santiago de 1978 y 1990-91 en 7,1 meses, 4,7 meses en Riberão Preto y 4,4 meses en Medellín, pero que la incidencia siga siendo alta, se explica porque noviembre y diciembre son meses de fines de estudio y de vacación y enero es de vacación en los tres países.

- En noviembre y diciembre, en Santiago, tuvieron su menarquia todas las niñas retrasadas por el régimen de estudio del año y en enero se recupera el ritmo de menarquia sin retraso de todas las niñas, por ser un mes de vacación.

- Desde febrero en Medellín y Brasil, marzo en Santiago de 1990-91 y abril en Santiago de 1978 se comienzan a retrasar las niñas susceptibles, con baja incidencia por ser de estudio.

- En Santiago hay un aumento de PEDM sostenido desde agosto y en Medellín hay un brusco aumento en junio por expectativa de vacación que luego cae en julio y empieza a aumentar desde septiembre hasta noviembre. En el caso de Riberão Preto es difícil determinar si ocurre algo parecido porque no se dispone del error tipo.

El correlato existente entre expectativa de vacación-estudio y promedio de edad de menarquía mensual e incidencia indica que esta relación surge de un fenómeno biológico, implicando diferencias mensuales de hasta 7,1 meses en PEDM, confirmando la fuerza de la relación involucrada en procesos psicossomáticos.

Si se realizará la misma encuesta a niñas de la actualidad, sería una herramienta útil para determinar la importancia emocional que se le asigna al periodo de estudio y comparar con las décadas anteriores. Puede criticarse la asignación de mes de vacación al tener 7 o más días de vacación. Si se exigiera más

días podrían obtenerse resultados distintos. También si está o no ajustado el mes a la hipótesis puede criticarse, pero hay que considerar que nuestra hipótesis supone un proceso dinámico y que es la expectativa de vacación que comienza antes del periodo calendario de vacación lo que precipita la menarquia de las niñas que están retrasadas por el periodo de estudio. En este contexto y con la significación del resultado podemos concluir que lo descubierto es un proceso biótico cierto.

## Referencias

1. Siervogel R.M., Demerath E.W., Schubert C., Remsberg K.E., Chumlea W.C., Sun S., Czerwinski S.A., Towne B (2003). Puberty and body composition. *Horm Res* 60(1):36-45.
2. Gaete X, Unanue N, Ávila A, Cassorla F (2002). Cambios en la edad de inicio de la pubertad en niñas de la comuna de Santiago: Implicancias para el diagnóstico de la pubertad precoz. *Rev Chil Pediatr* 73: 363-8.
3. Terasawa E, Fernández DL (2001). Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 22: 111-51
4. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, Avila A, Iñiguez G, Cassorla F (2005). Ovarian Function during Puberty in Girls with Type 1 Diabetes Mellitus: Response to Leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3939-45.
5. Gaete X y Codner E (2006). Adelanto de la pubertad en Chile y el mundo. *Revista Chilena de Pediatría* 77 (5): 456-465.
6. Hernández M, Unanue N, Valencia C, Vildoso J, Cassorla F, Codner E (2005). Edad de Menarquia en niñas de colegios de nivel socioeconómico medio-bajo, alto y universitarias. XVI Congreso Chileno De Endocrinología Y Metabolismo, Pucón, Chile.
7. Meyer JM, Eaves LJ, Heath AC, Martin NG (1991). Estimating genetic influences on the age at menarche: a survival analysis approach. *Am J Med Genet* 39: 148-54.
8. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24: 668-93.
9. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH (2003). Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 111: 110-3.

10. Valenzuela CY (2004). Días de menarquia, expectativa de fiesta y sesgo de memoria". *Revista Médica Chilena* 132:299-306.
11. Valenzuela CY (2006). Confirmación de la expectativa vacación-estudio como factor principal del ritmo anual de incidencia y edad de menarquia. *Revista Médica Chilena* 134: 606-612.
12. Valenzuela CY, Núñez E, Tapia C (1991). Mes de menarquia: una reevaluación de la hipótesis de temporadas. *Ann HumBiol* 18: 383-93.
13. Valenzuela CY, Pineda N, Olarte G, Vásquez G (1996). Ritmo anual de menarquia en Medellín, Colombia. *RevMéd Chile*; 124: 437-41.
14. Valenzuela CY, Srikumari CR, Gopinath PM, Ghose N, Gajalakshmi P, Csoknyay J (1996). Nueva evidencia de factores independientes de temporada en el ritmo de menarquia. *Biol Res*; 29: 245-51.
15. Valenzuela CY, Srikumari CR, Csoknyay J, Pineda N (1999). Ritmos anuales escolar (vacaciones-estudio) y de menarquia. *RevMéd Chile*; 127: 143-50.



## Preacondicionamiento hepático por hierro (Fe) frente a la isquemia reperusión: participación del estrés oxidativo.

Nicolás Cádiz\*<sup>1</sup>, Valentina Castillo, Romina Vargas, Virginia Fernández,

1. Laboratorio de Estrés oxidativo y hepa-totoxicidad, Programa de Farmacología molecular y clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Resumen

#### Contacto

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas.  
nicadizv@gmail.com

Dirección: Independencia  
1027, código postal 8380000,  
Santiago-7, Chile.  
Teléfono 56-2-9786256.

Fax: 56-2-7372783.

**Introducción:** La administración de hierro (Fe) subcrónico induce estrés oxidativo (EOX) hepático moderado y preacondiciona al hígado de rata frente a la isquemia-reperusión (IR). En este estudio se evalúa la participación de dicho EOX en la respuesta hepatoprotectora inducida por Fe frente a la IR. **Materiales y Métodos:** Se estudió el efecto preacondicionante del Fe en ratas pre-tratadas con N-acetilcisteína (NAC, 1gr/kg), antioxidante que suprimiría el EOX moderado provocado por el Fe (50 mg/kg). El daño hepático inducido por la IR se analizó mediante histologías hepáticas, actividad de transaminasas séricas GOT y GPT y contenido de glutatión (GSH) hepático. La supresión del EOX moderado se comprobó mediante la relación proteínas oxidadas (POX)/GSH. **Resultados:** La administración de NAC previa a la del Fe, eliminó el EOX moderado inducido por Fe, con normalización de la relación hepática POX/GSH en períodos en los cuales Fe induce un incremento significativo (24 y 48 hrs post-Fe). Las histologías de los grupos sometidos a IR evidenciaron daño hepático (inflamación y necrosis). Las transaminasas están significativamente aumentadas en ambos grupos isquemizados, respecto a controles. El efecto normalizador del Fe sobre el contenido de GSH hepático es eliminado por NAC, todo lo cual evidencia pérdida de la hepatoprotección al eliminar el EOX moderado. **Conclusión:** La normalidad de parámetros de daño en animales no pretratados con NAC (Salino-Fe-IR), indica que el EOX moderado inducido por Fe genera el preacondicionamiento hepático frente a la IR.

*Palabras clave: Estrés oxidativo, administración de Fe, preacondicionamiento hepático, daño por isquemia-reperusión, radicales libres*

## Liver preconditioning induced by iron against ischemia-reperfusion injury: role of oxidative stress.

Nicolás Cádiz\*<sup>1</sup>, Valentina Castillo, Romina Vargas, Virginia Fernández,

1. Laboratorio de Estrés oxidativo y hepa-totoxicidad, Programa de Farmacología molecular y clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### Abstract

#### Contacto

\* Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas.  
nicadizv@gmail.com

Dirección: Independencia  
1027, código postal 8380000,  
Santiago-7, Chile.  
Teléfono 56-2-9786256.

Fax: 56-2-7372783.

**Introduction:** Sub-chronic iron (Fe) treatment (50 mg/kg, 6 doses on alternate days) in the rat induces transient oxidative stress and preconditions the liver against ischemia(1 h)-reperfusion (20 h) (IR) injury. In this study, we evaluated the role of transient oxidative stress in the cytoprotective response induced by Fe against IR injury. **Materials and Methods:** We evaluated Fe preconditioning effect in rats pretreated with N-acetyl-cysteine (NAC, 1 gr/kg, 6 doses), in order to suppress Fe-induced transient oxidative stress, (enhanced liver oxidized protein/glutathione at 24 and 48 h after Fe administration). IR-injury (72 h after Fe administration) was analyzed by liver histologies, serum transaminases (AST and ALT) levels, and hepatic glutathione (GSH) content. **Results:** NAC administration abolished Fe-induced transient oxidative stress, as shown by normalization of the oxidized protein/glutathione ratio in the 24 and 48 h post-Fe period. Liver histologies of the unpreconditioned IR-animals (NAC-IR) showed inflammation and necrosis. AST and ALT were increased in these experimental groups. Interestingly, Fe preconditioning effect was also eliminated by NAC, as well as Fe-induced GSH normalization, pointing to loss of Fe cytoprotective effect as a consequence of the elimination of the transient oxidative stress. **Conclusion:** Loss of Fe-hepatoprotective effect in NAC pretreated animals is evidencing the role of transient oxidative stress, induced by Fe, in liver preconditioning against IR injury.

*Keywords: Oxidative Stress, Fe administration, hepatic preconditioning, ischemia-reperfusion damage, free radicals.*

## Introducción

Se define a la isquemia de un tejido como la disminución o interrupción del flujo sanguíneo y la consecuente disminución de oxígeno (hipoxia) y nutrientes. La reperfusión posterior corresponde a restablecer el aporte sanguíneo perdido durante la isquemia. Este proceso de Isquemia/Reperfusión (I/R) es a veces necesario en ciertos procedimientos quirúrgicos, como trasplantes o intervenciones bajo exclusión vascular, lo que causa daño que puede llegar a ser irreversible [1]. En este caso particular, analizaremos el efecto de la I/R en el hígado.

La disminución en la concentración de oxígeno gatilla una serie de mecanismos en el hígado los cuales generan tanto inflamación como estrés oxidativo [1, 2]. Se define estrés oxidativo como el desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (EROS) producto del metabolismo, y la detoxificación correspondiente de estos compuestos mediante antioxidantes. Cuando la cantidad de EROS es mayor, estamos en presencia de estrés oxidativo [1, 2, 3].

El daño por I/R en el hígado se produce en 2 fases. Una fase temprana, en donde la hipoxia activa al sistema del complemento, que activa a las células de Kupffer (macrófagos del hígado), los cuales poseen actividad NADPH oxidasa que cataliza la oxidación del NADPH, generando diversos EROS, como anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ). Además las células de Kupffer liberan mediadores proinflamatorios como interleuquinas (IL-6, IL-1) o el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF-\alpha$ ). Luego hay una fase tardía en la cual se reclutan neutrófilos polimorfonucleares (PMN), atraídos por las interleuquinas, los cuales a su vez aumentan el estrés oxidativo mediante una mayor producción de EROS [1, 2, 3].

En estudios anteriores se ha descrito que períodos de isquemia breve logran una protección y una mejor respuesta del hígado ante una posterior isquemia prolongada. A este fenómeno se le denomina precondicionamiento isquémico, efecto que sería gatillado principalmente por la inducción de un

estrés oxidativo moderado que conlleva a activación de factores de transcripción sensibles al estado redox celular que regulan la expresión de proteínas citoprotectoras que reducen el estrés oxidativo hepático gatillado por la I/R y el daño inducido [1, 3, 4].

En nuestro laboratorio se ha descrito que la hormona L-3,3,5-triyodotironina (T3), así como los ácidos grasos poli-insaturados omega-3, que son capaces de generar estrés oxidativo moderado, precondicionan al hígado ante la I/R mediante la recuperación de la actividad de unión a DNA del factor de transcripción sensible al estado redox NF- $\kappa$ B, la cual disminuye en la reperfusión tardía [5,6].

Recientemente se describió que el hierro (Fe) subcrónico también genera hepatoprotección, pero se desconoce el mecanismo mediante el cual lo logra [7]. Considerando que el Fe subcrónico genera estrés oxidativo hepático moderado, el objetivo principal de este proyecto es evaluar su participación en el precondicionamiento inducido por Fe.

Para este fin, en este estudio se evaluarán parámetros de daño hepático frente a la I/R en ratas precondicionadas con Fe, previamente tratadas con N-acetil-cisteína, un potente antioxidante que suprimirá el estrés oxidativo moderado inducido por Fe en nuestros animales de experimentación. Nuestra hipótesis es “la administración de hierro (Fe) subcrónico a ratas previamente tratadas con el antioxidante N-acetilcisteína, no produce hepatoprotección frente a la Isquemia Reperfusión debido a la eliminación del estrés oxidativo hepático moderado inducido por Fe”.

Nuestro objetivo general fue evaluar parámetros de daño hepático ante un procedimiento de I/R en ratas previamente tratadas con el antioxidante N-Acetil Cisteína y a las que se les ha administrado hierro (Fe) subcrónico. Para ello se evaluó la arquitectura hepática en preparados histológicos de los hígados de los animales de experimentación, para observar la presencia o ausencia de daño, como también la actividad sérica de transaminasas (GOT y GPT), las cuales debido a su liberación desde el hígado ante lesión por I/R, sirven como indicadores del daño hepático [7].

## Materiales y métodos

1) Animales de experimentación: Ratas de la cepa Sprague-Dawley (Bioterio Central, Facultad de Medicina, Universidad de Chile), alimentadas ad libitum (Champion), con libre acceso al agua y en mantenidas en ciclos de luz-oscuridad de 12 horas, fueron divididas en 8 grupos experimentales, conformados por 3 animales cada uno. Previo a la administración del Fe-dextrano (30 minutos) los animales fueron pretratados por vía intraperitoneal (i.p.) con NAC (1g/kg) o con dosis isovolumétricas de solución salina (controles de NAC). El Fe-dextrano (50mg/kg) o dosis isovolumétricas de solución salina (controles de Fe) fue administrado en 6 dosis i.p. aplicadas día por medio. La I/R (1 hora de isquemia y 20 horas de reperfusión) y laparotomía media sin isquemia (control de I/R o sham) fueron realizadas 72 horas después de la última dosis de Fe.

### 2) Grupos experimentales:

A. Control-salino: recibió 2 dosis de solución salina y luego será sometido a cirugía sham

B. Control-I/R: recibió solución salina (2 dosis) y luego será sometido a I/R

C. Fe-sham: recibió solución salina y Fe-dextrano y luego será sometido a cirugía sham

D. Fe-I/R: recibió solución salina y Fe-dextrano y luego será sometido a I/R

E. NAC-control-sham: recibió una dosis de NAC, una dosis de solución salina y luego será sometido a cirugía sham

F. NAC-control-I/R: recibió una dosis de NAC, una dosis de solución salina y luego será sometido a I/R

G. NAC-Fe-sham: recibió una dosis de NAC, una dosis de Fe-dextrano y luego será sometido a cirugía sham

H. NAC-Fe-I/R: recibió una dosis de NAC, una dosis de Fe-dextrano y luego será sometido a I/R

La **Tabla 1** resume el tratamiento y distribución de los 8 grupos experimentales.

### 3) Protocolo quirúrgico:

Tanto la I/R como la cirugía sham se realizaron con técnica aséptica, sobre un calentador para asegurar el mantenimiento de una temperatura corporal adecuada, previo a las cuales los animales fueron anestesiados con 1mL/kg de clorhidrato de zolazepam (25 mg/ml) y clorhidrato de tiletamina (25 mg/ml) (Zoletil 50; Virbac S/A, Carros, Francia). La I/R se realizó mediante laparotomía media, para visualizar la tríada portal (vena porta, arteria hepática y conducto colédoco) y luego ubicar un clip Schwartz (Fine Science Tools, Vancouver, BC, Canada) en la bifurcación del pedículo hepático que irriga los lóbulos medios y lateral izquierdo, el cual se mantuvo durante una hora, obstruyendo el

**Tabla 1. Grupos experimentales y respectivos tratamientos**

Grupos	NAC	Preacondicionamiento*	Cirugía Sham	Isquemia-Reperfusión**
A Control Sham	-	Sin Fe	x	
B Control I/R	-	Sin Fe		x
C Fe - Sham	-	Con Fe	x	
D Fe - I/R	-	Con Fe		x
E NAC-Control-Sham	+	Sin Fe	x	
F NAC-Control-I/R	+	Sin Fe		x
G NAC-Fe-Sham	+	Con Fe	x	
H NAC-Fe-I/R	+	Con Fe		x

\* 6 dosis

\*\* 1 hora de isquemia y 20 horas de reperfusión

flujo sanguíneo y provocando isquemia. Luego de cerrar la cavidad abdominal, se dejó a los animales en recuperación durante el periodo de reperfusión, el cual tuvo una duración de 20 hrs. Al término del periodo de reperfusión se extrajeron muestras de sangre por punción cardíaca, las cuales fueron centrifugadas para obtener el suero en el que posteriormente se evaluó las actividades de las transaminasas GOT y GPT. Así también después del periodo de reperfusión, se obtuvieron muestras de los lóbulos hepáticos sometidos a IR, las cuales fueron fijadas en formalina y luego teñidas con hematoxilina-eosina para evaluar cambios morfológicos hepáticos.

#### 4) Evaluación de daño hepático:

- Análisis morfológico de cortes de hígado teñidos con hematoxilina-eosina, mediante microscopía óptica. Este estudio fue realizado por un patólogo, el cual evaluó cualitativamente la presencia de inflamación, necrosis y alteración de la citoarquitectura del tejido hepático.

- Actividad sérica de transaminasas: Se utilizaron kits comerciales (Biomerieux SA, Marcy l'Etoile, Francia) los cuales evalúan estas enzimas mediante las siguientes reacciones:

(i) Reacción catalizada por GPT:

alanina +  $\alpha$ -cetoglutarato  $\leftrightarrow$  piruvato + glutamato  
la cual se acopla a la reacción catalizada por LDH (lactato deshidrogenasa):  
piruvato + NADH  $\leftrightarrow$  NAD<sup>+</sup> + Lactato

(ii) Reacción catalizada por GOT:

aspartato +  $\alpha$ -cetoglutarato  $\leftrightarrow$  oxalacetato + glutamato  
la cual se acopla a la reacción catalizada por MDH (malato deshidrogenasa):  
oxalacetato + NADH  $\leftrightarrow$  NAD<sup>+</sup> + malato

En ambos casos se evaluó espectrofotométricamente (340 nm), la velocidad de oxidación del NADH, siendo ésta equivalente a la velocidad de las reacciones catalizadas por GPT y GOT.

#### 5) Análisis Estadístico:

Los resultados fueron expresados como promedios  $\pm$  SEM (error estándar de la media) (U de

actividad enzimática/L de suero). Las diferencias estadísticamente significativas fueron determinadas mediante ANOVA unidireccional seguido del test de Newman-Keuls'.

El presente estudio contó con la aprobación del comité de Bioética de la Facultad de Medicina sobre investigación en animales (Nº CBA 0381 FMUCH).

### Resultados

Las histologías de los grupos experimentales sometidos a los procedimientos descritos se muestran en la figura 1. El análisis de la presencia de parámetros de daño hepático consideró zonas de necrosis, signos de inflamación, evidenciada en infiltración de linfocitos polimorfonucleares (PMN), y alteración de la estructura histológica hepática normal. En relación a animales no sometidos a I/R o controles (figuras 1A y 1D), cuyas histologías muestran arquitectura hepática normal sin signos de necrosis o inflamación, los animales no precondicionados y sometidos a I/R (grupos salino-I/R y NAC-salino-I/R, figuras 1B y 1E respectivamente), se observó amplias zonas de necrosis, infiltración de PMN y alteración del tejido normal. En comparación con el grupo precondicionado con Fe (grupo Fe-IR, figura 1C), estos parámetros se vieron significativamente reducidos, lo cual evidencia la protección hepática inducida por Fe. Considerando las histologías obtenidas del grupo pretratado con NAC, seguido de Fe (grupo NAC-Fe-IR, figura 1E) las histologías observadas resultaron similares a las de los grupos salino-IR y NAC-salino-IR, siendo significativamente diferentes a las del grupo Fe-IR, lo cual confirma la supresión por parte del NAC del estrés oxidativo transiente y del precondicionamiento inducido por Fe.

En cuanto a las transaminasas séricas, los resultados mostraron que ambas transaminasas son disminuidas significativamente por el precondicionamiento con Fe (figuras 2A y B), efecto que es eliminado en animales pretratados con NAC, ya que no existen diferencias significativas entre los grupos NAC-salino-IR y NAC-Fe-IR, lo cual muestra una vez más que el precondicionamiento ha sido eliminado frente a la eliminación del estrés oxidativo.

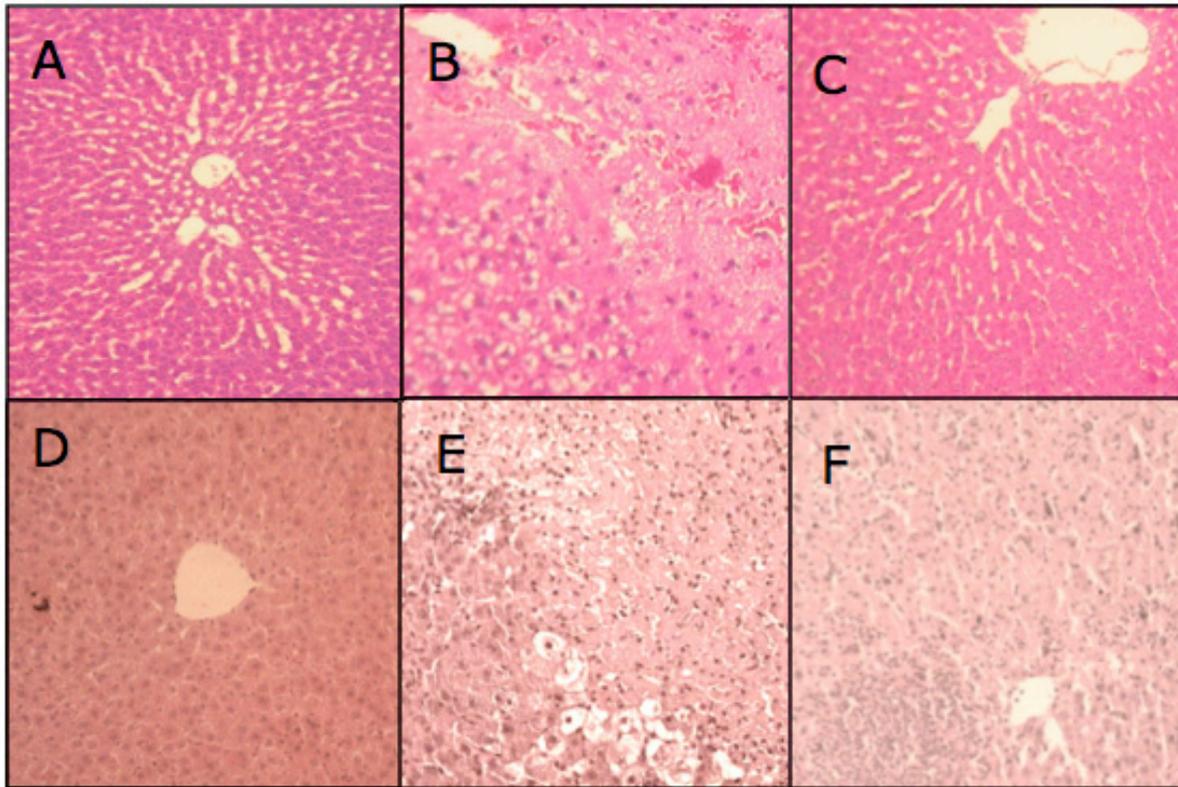


Figura 1: Histologías hepáticas luego de la I/R Efecto de la administración de NAC en animales no precondicionados y precondicionados con Fe. Cortes hepáticos representativos de ratas (A) salino-sham, (B) salino-IR, (C) Fe-IR, (D) NAC-salino-sham, (E) NAC-salino-IR, (F) NAC-Fe-IR (tinción con hematoxilina-eosina en 4 animales por grupo experimental ; aumento  $\times 20$ ).

## Discusión

Actualmente, se conocen diversas estrategias de precondicionamiento hepático, entre las cuales se encuentran la hormona T3 (triyodotironina), los ácidos grasos poli-insaturados omega-3 [5,6], y períodos breves de isquemia [3,4]. La única que actualmente se usa en clínica es la última mencionada, a pesar de que su utilización es muy controvertible. Las dos primeras tienen un gran potencial para ser aplicadas en clínica, pero su estudio en humanos aún no se lleva a cabo. A esto se suma el hallazgo de las propiedades precondicionantes del hierro [7], lo cual amplía la gama de posibilidades de uso de estas estrategias en procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, para que esto sea aplicable se debe conocer el mecanismo mediante el cual actúan estos compuestos, y más aún en este caso, necesitamos conocer si funcionan a través de un mecanismo en

común, el cual podría ser la producción de estrés oxidativo transiente. Las estrategias mencionadas generan precondicionamiento hepático mediante la producción de estrés oxidativo transiente [1, 3], y en base a los resultados de este estudio se confirma la misma condición para el protocolo con hierro.

Esto último puede confirmarse al analizar los resultados obtenidos. Al analizar los cortes histológicos, pudo apreciarse que el grupo Fe-IR presentó daños mucho menores que el grupo NAC-Fe-IR, debido a que el primero presentaba hepatoprotección frente al daño por IR generado por el precondicionamiento con Fe, mientras que el segundo grupo carecía de esta protección. El Fe genera estrés oxidativo transiente y hepatoprotección, en el grupo experimental Fe-IR, pero por acción del NAC se elimina el estrés oxidativo (grupo NAC-Fe-IR) y al mismo tiempo la hepatoprotección. Esto da un indicio de que el Fe

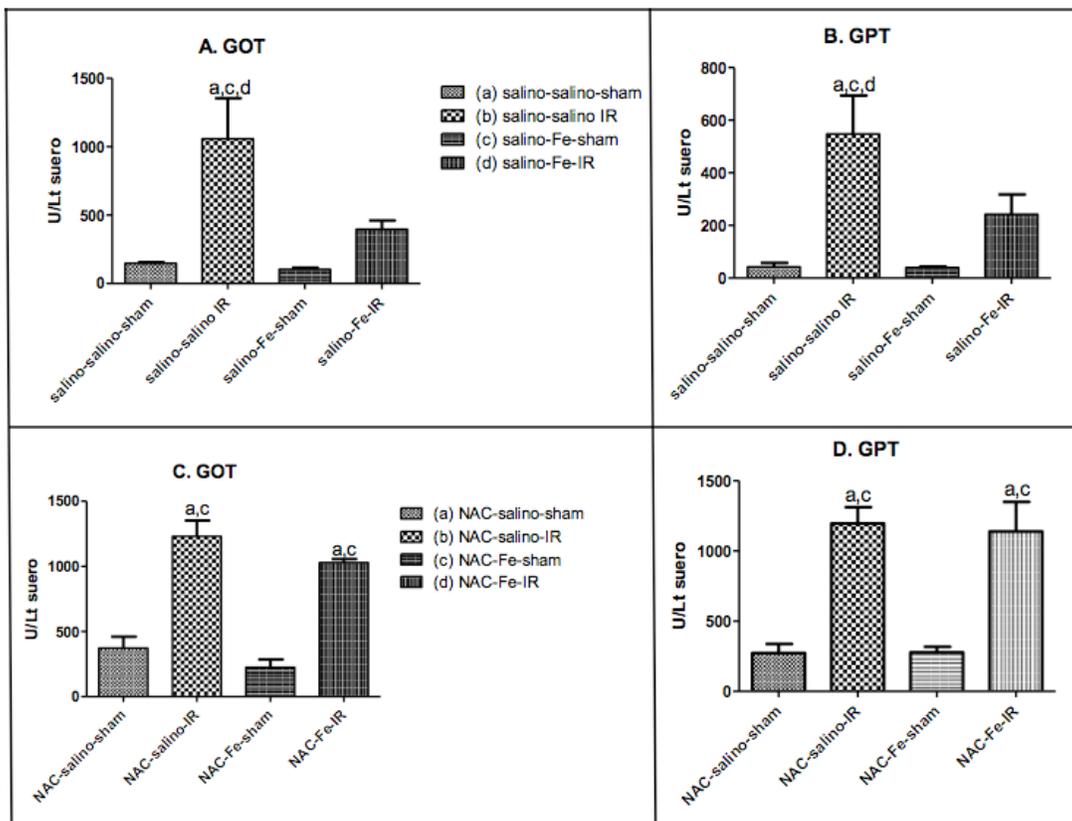


Figura 2. Efecto de la administración de NAC sobre los niveles séricos de GOT y GPT, posterior a la I/R en animales precondicionados con Fe (A y B) y pretratados con NAC, seguido de Fe (C y D). Los valores corresponden al promedio  $\pm$  SEM para 4 a 6 animales por grupo experimental. Los valores estadísticamente diferentes ( $p < 0.05$ ) se indican por letras sobre las barras.

actúa mediante la generación de estrés oxidativo transiente, ya que la supresión de éste mediante NAC suprimió también el precondicionamiento, y por ende no se pudo evitar el daño observado en las histologías.

Financiado por proyecto FONDECYT 1110006

#### Referencias

1. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15-G26.
2. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: Present concepts. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Foundation* 26 (2011) Suppl. 1; 173-179
3. Romanque P, Uribe M, Videla L. Mecanismos

moleculares en el daño por isquemia-reperusión hepática y en el precondicionamiento isquémico. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 469-476

4. Carini R, Albano E. Recent Insights on the Mechanisms of Liver Preconditioning. *Gastroenterology* 2003;125:1480-1491
5. Fernández V, Castillo I, Tapia G, Romanque P, Uribe-Echevarría S,3 Mario Uribe, Cartier-Ugarte D, Santander G, Vial M, Videla L. Thyroid Hormone Preconditioning: Protection Against Ischemia-Reperfusion Liver Injury in the Rat. *Hepatology*, 2007, 45 (1), 170 - 177
6. Fernández V, Videla L. 2008. Thyroid hormone redox signaling and liver preconditioning. En *Free Radical Pathophysiology*, 1- 16. Alvarez S, Evelson P (Eds.) Transworld Research Network, Kerala, India.
7. Galleano M, Tapia G, Puntarulo S, Varela P, Videla LA, Fernández V. Luis A. Videla, Fernández V. (2011) Liver preconditioning induced by iron in a rat model of ischemia/reperfusion. *Life Sciences* 89:221-228

**Unpublished work doesn't count...**

*Revista Chilena de  
Estudiantes de  
Medicina*

Te invitamos a enviar tus trabajos  
a nuestra revista, **TU** revista...

Equipo **RCEM**



Puedes enviarnos:

Artículos Originales  
Casos Clínicos  
Revisiones Bibliográficas  
Ensayos  
Experiencias  
Cartas al Editor  
Artículos de Educación y Arte

## Educación Sexual en Chile: Un dilema social y cuestionable.

Carlos Soto <sup>1</sup>

1. Estudiante de 4ºto año de Pedagogía en Biología y Ciencias, Universidad Central de Chile.

### Contacto

carlos\_andres133@hotmail.com

### Resumen

La educación sexual es uno de los componentes fundamentales para el desarrollo integral del individuo. Sin embargo, su desconocimiento conlleva a mantener una práctica sexual desprovista de responsabilidad, con repercusiones que afectan el ámbito biológico, psicológico y social de la persona. Frente a esto, Chile ha tomado medidas mediante la creación de leyes y reformas educacionales que permitan una mejor educación sexual. No obstante, las últimas estadísticas indican que tales medidas han sido insatisfactorias con una fuerte predominancia de embarazos adolescentes y enfermedades de transmisión sexual en la población juvenil. Esto sin lugar a dudas ha sido un dilema de la salud pública, por lo que este escrito tiene como fin presentar el problema y dar algunas orientaciones teóricas para abordar una educación sexual de forma contextualizada, significativa y progresiva a los jóvenes; y a la comunidad educativa.

*Palabras Claves: Educación Sexual, Adolescente, Embarazo Juvenil, Enfermedades de transmisión Sexual.*

## The sexual education dilemma in Chile: The value of a social point of view.

Carlos Soto <sup>1</sup>

1. Estudiante de 4<sup>o</sup> año de Pedagogía en Biología y Ciencias, Universidad Central de Chile.

### Abstract

#### Contacto

carlos\_andres133@hotmail.com

Sexual education is one of the key components for the development of humans. However, ignorance leads to maintain a sexual practice without responsibility, with repercussions that affecting biological, psychological and social development of the person. Against this, Chile has taken action by creating laws and educational reforms that allow for better sex education. However, the latest statistics indicate that such improvements have been unsatisfactory with a strong predominance of teenage pregnancies and sexually transmitted diseases in young people. This certainly has been a public health dilemma, so this paper aims to present the problem and give some theoretic approaches to address sex education in context, significant and progressive young people, and the educational community.

*Keywords: Sexual education, teenagers, teenage pregnancy, sexual transmitted diseases.*

## Dilema de la Educación Sexual en Chile

Actualmente vivimos en una sociedad con profundas transformaciones sociales que ha conllevado a un cambio de paradigma en torno al pensamiento conservador de tipo religioso y valórico en temas relacionados con la sexualidad. Tal cambio, ha sido influenciado por la poderosa y masiva ocurrencia de los medios de comunicación, los cuales emiten una "educación sexual" mediante personajes estereotipados y provocativos distantes de la responsabilidad sexual y del componente social y afectivo [1]. Esto ha conllevado a que los adolescentes vean la sexualidad como algo físico sin un componente adecuado de responsabilidad sexual.

Lo anterior, conlleva a que los adolescentes comiencen una actividad sexual más precoz, con mayor probabilidad de relaciones sexuales no protegidas. Por ende, no resultaría difícil mencionar las múltiples consecuencias que causa la falta de educación sexual, entre las que se encuentran causas sociales, psicológicas y biológicas. Esto conlleva a una mayor tasa de embarazos no deseados y un incremento en el riesgo de adquirir una enfermedad de transmisión sexual tales como el VIH/SIDA, además de contribuir a cambios en el comportamiento que impliquen un riesgo como la deserción escolar y el consumo de drogas [2]. Pero no sólo ellos se ven afectados, sino también su entorno social y sus eventuales hijos.

Dada la problemática anterior, en Chile se han realizado esfuerzos por educar a la población estudiantil escolar mediante iniciativas en incorporar contenidos de educación sexual en enseñanza media, mediante la reforma educacional o Plan de Mejoramiento de la Calidad y Equidad de la Educación (MECE). Sin embargo las modificaciones del currículum escolar aún no son visibles en las aulas limitándose sólo a una enseñanza superficial y generalizada en temas relacionados con educación sexual.

Sin bien las autoridades Chilenas han promulgado reformas legislativas y nuevas leyes como la Ley N° 20.418 que fija las normas sobre información, orientación y prestaciones en materias de regulación de la fertilidad. Esta ley marcó un precedente en cuando a la exigibilidad que tiene el Estado en

garantizar a toda persona el derecho de recibir educación, información y orientación en temas relacionados con educación sexual. Si bien en la actualidad se cuenta con una legislación explícita en relación a este tema, su implementación no se ha consolidado dada a las discontinuidades y dificultades que presenta esta Ley [3].

Los fracasos en las reformas educativas y en la implementación de la Ley antes mencionada pueden ser considerados un objeto de preocupación, dado que la educación sexual es el pilar fundamental en el desarrollo humano, y por ende, cumple un rol relevante en el mejoramiento de las condiciones de vida y en la formación de actitudes y valores que promuevan la autonomía, la responsabilidad y la salud integral de la persona [3]. La educación sexual es un tema que debe ser considerado relevante, más aún si se considera un aumento de diagnosticado con VIH-Sida [3] y un incremento de embarazos adolescentes no planificados que constituye un grave problema en la salud personal, familiar y social. Sin bien en Chile las tasas de natalidad por cada mil habitantes han decrecido en los últimos 20 años. En el caso de la adolescencia, se ha manifestado un incremento considerable en las tasa de embarazo juvenil, en donde cerca de un 15% (entre 35 y 40 mil nacidos cada año) corresponde a madres menores de 19 años, siendo la mayoría de las embarazadas de zonas provenientes de escasos recursos. [Tabla 1].

Esto sin lugar a dudas constituye uno de los problemas más serio y relevantes de la salud pública. Por lo que este fenómeno, puede tener relación con el bajo uso de métodos anticonceptivos, precocidad en la actividad sexual, débil educación sexual en los colegios y carencia de espacios informativos en servicios de salud [5]

Si bien el embarazo en adolescentes entre 15-19 años ha disminuido en un 9,5% entre los años 1990 y 2005, su decrecimiento no ha sido significativo frente a la gran cantidad de casos. Dado aquello, frente a la problemática presentada en este escrito, a continuación se proponen algunas consideraciones finales para tener en cuenta una adecuada enseñanza y aprendizaje en torno a la educación sexual:

**Tabla 1: Tasa de nacidos vivos e IDH de ingreso (2006) por comuna en Chile, año (2005) (4)**

Comuna	Tasa de nacidos vivos de madres entre 15 y 19 años de edad por cada 100 mujeres	IDH Ingreso
La Pintana	80,9	0,53
Alto Hospicio	80,7	Sin información
San Ramón	75,1	0,622
Vitacura	6,8	1
Las Condes	8	0,971
Providencia	2,1	0,994

1- Participación de la familia: La familia forma parte importante del desarrollo integral de su hijo (a), Una familia que establezca un clima de confianza basada en la honestidad y sinceridad, favorece de manera significativa las orientaciones que requiere su hijo frente a las dudas y problemas que pueda tener sobre educación sexual.

2- Nivelación a docentes de colegios: Los profesores juegan un rol fundamental en la educación escolar. Sin embargo, muchos de ellos (en especial docentes no en ciencias) no manejan en plenitud los términos conceptuales, procedimentales y actitudinales necesarios para promover una educación sexual de calidad a sus alumnos. Tal vez sería recomendable ofrecer talleres gratuitos enseñándoles metodologías pedagógicas para que puedan aplicarla en la enseñanza mediante actividades que implique la participación didáctica de sus alumnos (debates, feria científicas, análisis de casos, exposiciones grupales, etc).

3- Trabajo en conjunto de la familia con centros educativos: Es necesario una coherencia entre lo que se enseña en el colegio la familia en educación sexual. La ausencia de esta muchas veces desfavorece el aprendizaje del alumnado.

4- Participación de los servicios de salud en la ciudadanía: Sería recomendable que expertos en el tema (médicos, matronas, psicólogos) se acercaran más a la ciudadanía como centros de vecinos, colegios y universidades, mediante charlas financiadas por alguna sociedad anónima o pública para que estos puedan aclarar algunas de sus dudas.

5- Utilización de las Tecnologías de la Información y Comunicación: Vivimos en un mundo tecnológico en donde la utilización responsable de estos medios puede servir para llegar a una gran cantidad de público sobre cuidado y autocuidado sexual.

Agradecimientos: Se agradece a Bárbara Letelier, estudiante de enfermería, por su apoyo incondicional y su imagen de simpatía quien sirvió como motivación para escribir este artículo.

Este artículo no contiene conflictos de intereses.

#### Bibliografía:

1. Montenegro, H. Educación sexual de niños y adolescentes. Rev méd. 2000; 128 (6): 571-3.
2. Adela M, Gonzáles E, Molina T. Salud sexual y reproductiva de los y las adolescentes en Chile. Rev Chil Salud Pública. 2008; 12 (1): 42-47.
3. Dibes C, Benavente C, Sáez I, Nocholls S. Educación Sexual en Chile. Implementación de la ley 20.818. Universidad Central de Chil. 2011; 4 (4): 1-2.
4. Dides C, Benavente C, Morán J. Diagnostico de la situación del embarazo en la adolescencia en Chile. 1ª ed. Santiago: Minsal, Unfpa, Flacso; 2009.
5. Dides C, Benavente C, Guajardo A, Undurraga J; Sáez I, Castellón M, Angélica. Embarazo en la Adolescencia en Chile. Una guía para organizaciones basadas en la fe. Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO). 2009; 1-3.

## Ensayo sobre la creencia: limitación y creatividad

Agredo, A.<sup>1</sup>

1. Filiación: Universidad de Santiago de Chile, Facultad de Ciencias médicas, Medicina.

### Resumen

#### Contacto

*siddh.\_@hotmail.com*

*Dirección: Blanco Viel #1383*

*Conflicto de interés: Ninguno*

Uno de los sistemas fisiológicos de los cuales menos se tiene comprensión del funcionamiento de los elementos que lo conforman e integran, es el sistema nervioso central. Nadie ha llegado a una sensata explicación de cómo la experiencia de lo "rojo" del color rojo, surja de acciones en el cerebro. Pero este problema parece ser infructífero. En lugar de eso, se puede hablar de correlaciones neuronales de los elementos del sistema nervioso central, sus interconexiones y sus manifestaciones. El propósito del ensayo, no es aportar ideas científicas a un campo que no cesa de escapar a tales razones. Por el contrario, se trata de mostrar algunos aspectos de la naturaleza general de la fisiología, fisiopatología, sus significados y las manifestaciones de su accionar, de un elemento particular del sistema nervioso central, y que toda acción humana parece girar en torno a ella: la creencia.

Aunque hablar de la creencia, pueda ser un tema peligroso, su funcionamiento general no debe dejar de ser mencionado y analizado, a la luz de los juicios que emergen espontáneamente, día a día, sobre el accionar humano en sus más variadas disciplinas, y que determinan un campo restringido de accionar, y establece sus futuros.

*Palabras Claves: Creencia, sistema nervioso central, neuronas.*

## An essay on belief: limitation and creativity

Agredo, A.<sup>1</sup>

1. Filiación: Universidad de Santiago de Chile, Facultad de Ciencias médicas, Medicina.

---

### Contacto

siddh.\_@hotmail.com

Dirección: Blanco Viel #1383

Conflicto de interés: Ninguno

---

### Abstract

The parts that make a physiological system its physiology and establish its interconnected network are less understood in the central nervous system. No one has produced any plausible explanation as to how the experience of the redness of red could arise from the actions of the brain. But this problem appears fruitless. Instead, it can be found a neural correlation of the elements of the central nervous system, its network and manifestation. The purpose of the essay, is not to provide data or information that could support the content of a field that tends to run away from it. Rather, it is interested in showing some general aspects of the physiology, pathophysiology, meanings and the display of its function, of a particular element of the central nervous system, and that all human actions seems to be born with it: the belief.

Although talking about beliefs may be dangerous in some way, its general functioning must not be ignored, in light of judgments that tend to arise every day, on human behavior, and that establish a limited field of action and sets his future.

*Keywords: believe, central nervous system, neurons.*

La creencia es una función del sistema nervioso, gracias a la cual podemos aprender. Y cómo elemento del sistema nervioso central (SNC), sería una bonita tarea tratar de visualizar algunos de sus aspectos funcionales.

La creencia es el estado de ser de una cosa en nuestro cerebro. Es lo que nuestro cerebro “hace” con el estímulo. Es la idea, como función del SNC. Es el momento y/o estado particular del encéfalo ante un estímulo dado. Es un mini-sistema, dentro del Gran sistema nervioso, y como sistema, tiene elementos que lo conforman, y respuestas que dar ante diversos estímulos. Y como elemento fisiológico, éste es el resultado de múltiples interacciones con los elementos “colegas” del mismo sistema. Una creencia sería toda función de verdad del sistema nervioso central. Tal función, tiene la potencialidad de generar sentimientos, emociones, estados mentales, etc. Pero como función, suele “hipertrofiarse” en situaciones de stress, para compensar una noxa, y dependiendo de la magnitud de la noxa, puede generar una “sobrecompensación” y terminar por autodestruirse (mecanismo similar por el cual una insuficiencia renal o una insuficiencia cardíaca terminan siendo irreversibles). ¿Cómo manejar tal sistema? ¿Cómo y dónde podemos influir nosotros en su funcionamiento?

Lo importante, es conocer el sistema, entenderlo, ver como sus variables y/o elementos lo conforman, y así tener más dominio sobre él. Y jerárquicamente, otro elemento tiene un papel protagónico. Se trata del pensamiento y su capacidad de decisión. Y es la decisión del pensamiento el punto clave en el tema de las creencias; el punto de inflexión en el hecho de que una creencia pueda ser usada como herramienta y/o como elemento poderoso y creativo con el cual podemos crear, crecer e innovar; el punto de quiebre en el cual un sistema fisiológico puede ejercer su función de manera homeostática, a ejercerla de manera heterostática, repetitiva, constante, uniforme... en fin, patológica.

El hecho importante a desarrollar entonces, es el momento en el cual un estado mental o un momento neuronal particular, tiene la posibilidad de que la forma de recepción de un estímulo que

llegó en tal momento, no logre pasar el umbral en el cual éste genera respuestas de tipo “stress”, y sea interpretado o desarrollado dentro de los parámetros homeostáticos y genere una respuesta de tipo fisiológica, o bien, la posibilidad de quedar atascado como una forma permanente en estado “patológico”. Lamentablemente, las condiciones socioculturales, entre muchos otros factores, han determinado que uno de los 2 caminos sea el que prepondere en la mayoría de los casos, generando resultados muchas veces poco deseados para la humanidad. La siguiente es una descripción de las posibilidades:

1.- Si el estímulo llegó en el momento en el cual va a generar una respuesta “stressora”, como resultado vamos a tener el nacimiento de una creencia o idea. Inmediatamente se hará la distinción de ésta creencia recién formada, con la creencia fisiológica, y que difieren en la involuntariedad de su formación, y las características de sus manifestaciones y/o acciones. La magnitud y calidad de tal función, va a estar determinada por todos los factores biológicos conocidos (contexto neuronal bioquímico, proteínas o genes) y obviamente los no conocidos.

Y de manera simplificada, se puede entender el resultado “creencia”, según 2 parámetros: El estímulo (y todas sus características) y el estado cerebral receptivo.

La generación de la creencia, entonces, se puede dar porque un estímulo es muy intenso y un estado cerebral relativamente predisuesto a no responder homeostáticamente en ese momento, o quizás con un estímulo no tan intenso, pero con un estado cerebral ya predisuesto.

El proceso ocurre porque el cerebro “mal parado”, no está “preparado” para recibir un estímulo, entonces el estímulo puede resultar una noxa para el organismo. El cerebro así, se ve en la obligación de generar un mecanismo de defensa, una compensación a tal estímulo, que si bien es cierto podía tener los parámetros para ser considerado fisiológico, fue interpretado como “stressor” por el mal momento en el cual llegó. Tal mecanismo de defensa o sobrecompensación del sistema, no es más que el almacenamiento de la energía que poseía un cerebro alterado antes de recibir el estímulo. La magnitud y el grado de intensidad de la veracidad de la creencia recién elaborada por el cerebro, va a venir determinada por las características cuantitativas y cualitativas del

estímulo y/o del estado cerebral de base al momento de recibir el estímulo. Así, la energía del cerebro alterado, transforma un estímulo fisiológico, en una creencia “patológica”, transformando (guardando) así la energía, “por siempre”.

Esta creencia recién formada, tiene características muy descriptibles y estereotipadas. Se comporta como una barrera, o un repelente de todo nuevo estímulo que tenga similares características al que la hizo nacer. De esta manera, y con el surgimiento de la creencia, el cerebro es capaz de volver a un estado no-alterado, con un nuevo “ambiente” neuronal, una nueva realidad, una nueva concepción de las cosas, para poder ejercer sus funciones nuevamente.

La pregunta sobre si esta sobrecompensación es patológica o no, es preferible omitirla porque parece no dar frutos en el desarrollo de la idea de la creencia con un sustrato biológico, aunque debiera considerarse, porque como se verá después, una de las manifestaciones de la creencia, es la conducta estereotipada, y tal conducta puede ser una noxa para el organismo.

¿Por qué considerar el nacimiento de la creencia como un evento importante?

Porque en ese momento, el cerebro dibuja un círculo en sus posibilidades, determina un campo predeterminado de respuestas ante variados estímulos, estrecha sus posibilidades futuras y limita la creatividad. Desde ese momento en adelante, todos los estímulos deberán ser fiscalizados en esta barrera creada por el cerebro, deberán ser cuestionados por la creencia, y eventualmente todos podrán entrar siempre y cuando tengan el permiso de la creencia. La creencia se comporta así, como un guardián, como un fiscalizador, como un vigilador del sistema, y sólo podrán entrar si es que tal guardián los deja pasar, y éste sólo los dejara pasar con las condiciones que él determine.

Para el sujeto de la creencia: “Te sientes tranquilo en la inercia del pensamiento generalizador, porque abriga la soberanía del sujeto y su conciencia de las descentralizaciones. Como si experimentaras una repugnancia singular en pensar la diferencia, en describir desviaciones y dispersiones.

Esta historia que adoptas, es la que te da un soporte privilegiado.

Lo que se lloraría en caso de pérdida de ése

abrigo, es ese uso ideológico de las historia por el cual se trata de restituir al hombre todo cuanto no ha cesado de escaparle.

Por ende, este pequeño texto será considerado para ti, una discontinuidad dentro de la historia. Este pequeño texto es lo que ofrezco y es visto como un acontecimiento disperso, y que será reducido y borrado gracias a la sistemática histórica que vives. Verás en él (y sé lo que verás en él, porque conozco tu análisis, porque lamentablemente es uno sólo) el resultado de la descripción de tu análisis”.

Las 4 frases marcadas, resaltan el aspecto de la creencia y algún aspecto funcional de ella.

Dos estímulos, por muy distintos que sean, siempre concluyen en el mismo aspecto, y siempre es posible llegar a determinar tal aspecto. A una creencia tal, se le puede describir su funcionamiento reduccionista o generalizador, entender su mecanismo ideológico, entender su accionar neurológico, su campo de respuestas y por consiguiente, se le puede predecir.

Y la descripción de tal sistema (que fue habilitada por lo repetitivo y limitado de sus respuestas), se dará cuenta de que el motor del funcionamiento, es esa energía “oscura”, que fue guardada tiempo atrás, y que lingüísticamente, tiene frases que derivan de lo mismo, y mentalmente, tiene emociones, sentimientos y sensaciones, que también derivan de lo mismo.

La creencia, en su funcionamiento de compensación de un stress, puede ser considerada como una adicción.

Quizás sea una manera poco habitual de ver las cosas, pero el sujeto con una insuficiencia cardiaca, es otro sujeto, sólo que la función del corazón se manifiesta con disnea y edemas. El sujeto de la creencia, va a manifestar su función con conductas estereotipadas (hablando de la conducta neuronal) en diversas áreas y lugares del cerebro a los cuales la creencia pueda acceder (prácticamente todas), es decir, lenguaje, sistema motor, sistemas sensoriales, emociones y demás.

El sujeto de la insuficiencia cardiaca, genera mecanismos de compensación para un corazón disfuncional, que terminan por aumentar las noxas al mismo corazón. De la misma manera, el sujeto de la creencia limita sus vivencias, porque tiene menos respuestas y menos posibilidades... y reducir

la calidad y cantidad de aferencias a un sistema, termina por reducir las capacidades de expansión del campo receptivo de todos los grupos neuronales que dejan de ser estimulados, para potenciar ese único que fue creado.

¿Por qué esto es difícil de entender si la creencia es una función de un sistema que controla todo el cuerpo, y que si tal función esta estática, el cuerpo debería responder de la misma manera?

Oh! Que ciegos debemos ser para no advertir que la creencia así surgida (sin la decisión de uno mismo), terminará por ponernos cadenas y limitando nuestras posibilidades!

Tranquilidad ante tal monstruo limitante de nuestras capacidades, porque existía otro camino por el cual un estímulo pasa por este sistema, y da respuestas homeostáticas. Es decir, se puede evitar. Incluso nacido, se puede disipar.

Porque siempre existe ese centro nervioso superior al cual un sistema está subordinado.

2.- El estímulo, sin importar los parámetros físicos cuantitativos intrínsecos a él, puede generar una respuesta fisiológica. Esto va a ocurrir siempre que el cerebro se encuentre en el estado capaz de captar tal estímulo "como tal". Y en este instante, se ponen de manifiesto posibilidades de transformación de tal estímulo, de generación de nuevas conexiones, plasticidad neuronal y de acceso a estados mentales poco cotizados en los tiempos de hoy en día: cuestión a desarrollar en este punto, pero antes una breve aclaración sobre la captación del estímulo "como tal". La captación de un estímulo "como tal" no existe en lo concerniente al tema de las creencias y su fisiología, y hay que dejarlo en claro. El estímulo y el sistema receptivo a él, forman un continuo físico.

A) Bien puedo decir que un cerebro no es igual a otro, por ende, un estímulo visual dado por un libro, o un sonido, o un sabor u olor, no es el mismo estímulo para 2 personas. Simplemente porque la recepción es distinta.

B) Posteriormente se hablará de la posibilidad de "hacer consciente" un estímulo, pero considerando un estímulo que no fue capaz de llegar a los centros superiores de manera consciente, tal estímulo está necesariamente vinculado a un "significado" dado por las conexiones que tienen las neuronas que captan el estímulo. Me explico: Considérese un pequeño grupo neuronal que descarga con alguna

característica del estímulo. Todas las neuronas activadas por tal estímulo, generarán una respuesta necesariamente vinculada con una gran variedad de interpretaciones o significados previamente establecidos en el cerebro, pero la respuesta consciente, la que "actúa", la que "decide" el <qué> del estímulo (esto es, 1 grupo neuronal) activará a otro grupo de neuronas que no son parte directamente del sistema en su función de acción, y es lo que se conoce como el problema del "significado". Las neuronas no involucradas directamente, se conocen como la "penumbra" de lo que el estímulo genera. Ej: Ver un martillo es probable que inflencie los planes del cómo usar un martillo.

C) Si capto un lápiz cómo lápiz, necesariamente capto colores, formas, modos de usarlo, ideas, y cuestiones dadas por la individualidad y personalidad (todas, funciones de "interpretación" de la información del sistema nervioso central). Y si no lo capto como tal, y sólo se le considera como una transferencia de energía (lumínica en este caso... que es electricidad neuronal posteriormente), el estímulo deja de ser lo que es para el individuo (es decir, no es un lápiz, sino que es energía). Y con el concepto de energía no en su sentido esotérico, sino en el sentido de estímulo luminoso que pasa por la retina y sigue su recorrido en forma de electricidad neuronal y/o un estímulo auditivo que sigue su recorrido en forma de electricidad neuronal, ambos estímulos serán al final, simplemente "electricidad" biológica o potencial de acción, y todo lo que ello tiene como consecuencia en la función y el trofismo celular, en el movimiento de iones, liberación de neurotransmisores, regulación de genes, etc. Y ese es harina de otro costal para el desarrollo del tema de las creencias.

Es decir, finalmente, que en el tema de las creencias, el estímulo no existe por sí solo por cuestiones de recepción e interpretación.

Las posibilidades de transformación de un estímulo, y su posterior repercusión en la función "creencia", responden a una serie de características del sistema dado. Y se va a ver que las características de un sistema "libre" de perpetuación, es decir, libre de escoger un camino o una posibilidad, se va a plantear de manera automática si es que las condiciones previamente establecidas del sistema no son las descritas en el punto 1. Y tales posibilidades, o caminos a seguir, son

caminos que no necesariamente son horizontales, o están al mismo nivel de jerarquía de la creencia como función del SNC. Es decir, podemos hablar entonces de cuestiones como la consciencia e inconsciencia, atención, emociones, etc. Y para describir entonces las posibilidades homeostáticas de una aferencia al sistema de las creencias, es necesario conocer, al menos someramente, otros pilares fundamentales del SNC, como lo son la atención y la consciencia.

I] Existe una hipótesis atractiva, que dice que el órgano de la atención por excelencia es el tálamo. Y para apoyar tal hipótesis, se conocen 2 tipos de “atención” y su sustrato neurofisiológico. De manera práctica, la atención se puede dividir en 2: Una rápida, de viaje silencioso, de “abajo hacia arriba” y una lenta, controlada voluntariamente y de “arriba hacia abajo”. Cada forma de atención, puede ser a su vez más difusa y más focalizada. La primera comenzaría en neuronas de la 5ª capa de la corteza, que tienen proyección a partes del tálamo y a los colículos superiores. La segunda comenzaría su circuito desde el frente del cerebro y viajaría de manera difusa a las proyecciones apicales de las dendritas de las neuronas en las capas I, II y III de la corteza, y quizás también vía los núcleos intralaminares del tálamo (porque éstos tienen aferencias desde la corteza frontal del cerebro). Y mencionando tales núcleos, quizás sea prudente considerar un recordatorio sobre qué información llevan. Tales núcleos, son el relevo de la información que sube de los núcleos activadores del tronco del cerebro, el sistema reticulador activante (núcleos del rafe, locus ceruleus, entre otros.)

Y así, se pueden establecer circuitos que de alguna manera pueden “retener”, mantener y/o darle latencia a la energía recibida, en circuitos en “círculo”, que se autoperpetúan y que pueden ser la base de los distintos tipos de atención. Tales elementos, pueden terminar siendo considerados en la explicación de la atención, la conciencia y su fisiología.

II] Con un sistema de creencias fisiológicas previamente establecidos, se pueden describir 2 maneras de captar, procesar y actuar una información. Muchas acciones en respuesta a estímulos sensoriales son rápidas, transitorias, estereotipadas e inconscientes. A éstas podemos llamarlas “reflejos corticales”. Los reflejos corticales “son” gracias a las creencias que los determinan, y esto explica

la facilidad de predecir ciertos comportamientos humanos, cuando se conocen las variables más importantes que determinaron sus creencias.

La consciencia por otro lado, trabaja más lento, de manera menos estereotipada, y más amplia, y dedicando más tiempo en decidir las respuestas y los pensamientos apropiados. Este tipo de sistema (consciente) parece ser necesario cuando las posibilidades de tener una respuesta homeostática con el sistema de los reflejos corticales, son mínimas.

Y estas 2 maneras de actuar, pueden tener una correlación con los tipos de atención descritos previamente, y así, creando un sustrato para los <porque> de los distintos actos humanos.

III] Para un nuevo estímulo visual dado, la información viaja rápidamente y de manera inconsciente hacia los niveles/centros nerviosos más altos en jerarquía desde la corteza occipital, posiblemente a los lugares frontales de la corteza. En este punto, entonces, tal estímulo, que ahora no es más que energía, tiene la posibilidad de actuar bajo los comandos del sistema de “creencia”, y teniendo su sustrato en los “reflejos corticales” o detenerse, esperar, y meditar, de acuerdo a los comandos de un sistema que aparece por primera vez, gracias a la regulación de la atención. La atención, con su sustrato neurofisiológico explicado de manera simplificada (porque no es el objetivo describir tal entidad), y su capacidad de “retener” la energía, da lugar y espacio, a la decisión voluntaria del <qué> con tal estímulo. En otras palabras, la “espera” de la acción con el estímulo, tiene la posibilidad de mover esa energía, a muchos lugares; tantos, que las posibilidades de acción son casi infinitas. La acción neurológica, es la creencia, pero ésta vez, hablamos de una creencia que nace en el lecho de la consciencia, de la tranquilidad, de la voluntad...de la libertad.

De ésta manera, el sistema aparecido por primera vez, la consciencia, puede decidir, crear, reír, etc. Gracias a las infinitas posibilidades que tiene, ya que los discursos existentes, y la capacidad de un cerebro creado con el lenguaje de acceder a tales discursos, son prácticamente infinitas, la decisión de la consciencia, es el momento en el cual se despliega el espacio para la creación.

Estas señales después comienzan a “devolverse” o a “bajar”, primero a la corteza prefrontal, donde podría generar algún tipo de consciencia y a sectores

que se corresponden con tal estímulo, dándole las características o detalles correspondientes. Tal recorrido “hacia abajo”, puede venir determinado por la decisión de un pensamiento (es decir, una creencia), que existía antes y que quizás esta vez es hora de cambiarla.

Así, vemos que el estímulo generador de una creencia, puede ser el estímulo generador de una consciencia, y que la atención, es un mediador de tal sistema.

No importa ahora la creación de la creencia, su contenido, su ley. Sino que cómo fue formada, y la posibilidad de desaparecer “a voluntad”.

Qué tan alto, y con qué características tal altitud, pueda ser alcanzada con un estímulo dado, va a depender de cómo sea la situación de la atención (ya sea difusa o focalizada, desconcentrada o concentrada) a un nivel particular dado.

En consecuencia, se describe un proceso en el cual todo estímulo es primero consciente, porque llega a los lugares y sectores de la corteza más altos jerárquicamente, y que quizás la latencia en tal lugar y la forma del cerebro receptivo (es decir, la calidad de la atención) puedan determinar 1) La acción rápida e inadvertida, que fue llamada “reflejo cortical”, que responde a creencias previamente establecidas, que limita las posibilidades receptivas de tal estímulo y su posibilidad de aumentar el campo receptivo o 2) La espera, la latencia, el circuito “tálamo-cortical” consciente, de acción lenta, y que, teniendo a la atención como mediador, genera una consciencia capaz de decidir en base a pensamientos previamente establecidos (y quizás a los no previamente establecidos), y que puede crear, inventar y formar creencias libres de “atascamiento” patológico.

Pero... ¿Dónde está la magia de la creencia como función? ¿Qué es lo que finalmente produce como respuesta, un estímulo en este sistema funcionando homeostáticamente?

Depende de la voluntad. Y es en este momento, en el cual la energía recibida viajará y divagará por todas las regiones del encéfalo, en el que tiene la potencialidad de liberar todo tipo de neurotransmisores y activar así, los lugares del cerebro a los cuales tanto nos está costando llegar. La creencia esta vez, nace pero de manera homeostática. Ya no es un guardián que limita, condiciona y transforma a su medida, esta

vez es una puerta abierta, es una deambulación de la energía casi azarosa, y que el lugar final, va a estar determinado por centros nerviosos superiores, dícese voluntad, decisión, o autodisciplina. Esta creencia nacida así, puede tomar infinitas formas y modos de manifestación, puede olvidarse cuando se requiera o hacerse constante a conveniencia. Se puede entonces creer y no creer, se puede entonces saber y no saber, se puede estar seguro y dudar, se puede mentir y decir la verdad, puede un sujeto así, reírse de sí mismo... en fin, se puede ser libre.



# Cambios epigenéticos y Cáncer. Nueva visión de la Transformación Tumoral

Calderón A.J.<sup>1</sup>

1. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas Venezuela.

## Resumen

### Contacto

Alí J Calderón A.  
alicalderon16@gmail.com.

Dirección: Carretera  
Panamericana Km 11. IVIC.  
Caracas Venezuela.  
Teléfono: +0058- 165676061

Los patrones epigenéticos aberrantes a nivel de la cromatina conllevan a una regulación transcripcional disfuncional, y hay evidencia creciente que esto representa uno de los agentes causales del desarrollo de procesos cancerígenos. Entre los cambios epigenéticos más importantes en cáncer destacan el estatus de metilación en el ADN y de acetilación en histonas. La metilación del ADN ocurre en residuos de citosina en el dinucleótido CpG, ubicadas en mayor medida en regiones promotoras de genes. Patrones aberrantes de hipermetilación en estas zonas causan la represión transcripcional de los genes afectados. Por otra parte, la acetilación de histonas está relacionada a una elevada actividad transcripcional. Enzimas desacetilasas de histonas (HDACs), sobre-expresadas en células cancerígenas, escinden estos grupos acetilo de las histonas, ocasionando un mayor empaquetamiento de la cromatina. Un gran número de genes implicados en la regulación del ciclo celular, reparación del ADN y muerte celular son silenciados por estas modificaciones en cáncer, resaltando los que poseen actividad supresora tumoral, lo cual provoca su inactivación, contribuyendo con la aparición de procesos cancerígenos. Debido a esto, el uso de marcadores epigenéticos típicos de tumores específicos como blancos terapéuticos está siendo evaluado, así como los posibles usos de agentes farmacológicos que reviertan estos cambios en humanos, lo cual pudiera contribuir con la re-expresión transcripcional de los genes afectados, abriendo un nuevo campo en la terapia anti-tumoral.

*Palabras claves: cáncer, expresión genética, ADN, terapia anti-tumoral.*

## Epigenetic changes and Cancer. New Vision of tumor transformation

Calderón A.J.<sup>1</sup>

1. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas Venezuela.

### Abstract

#### Contacto

Alí J Calderón A.  
alicalderon16@gmail.com.

Dirección: Carretera  
Panamericana Km 11. IVIC.  
Caracas Venezuela.  
Teléfono: +0058- 165676061

Aberrant epigenetic patterns at chromatin level lead to a dysfunctional transcriptional regulation and there is growing evidence that this may represent one of the causative agents of the carcinogenic process development. Among the most important epigenetic changes showed in cancer include the DNA methylation status and the patterns of histone acetylation. DNA methylation occurs at cytosine residues within CpG dinucleotide, located in promoter regions of genes. Aberrant patterns of hypermethylation in these areas causes transcriptional repression of genes affected. On the other hand, the histone acetylation is related to a high transcriptional activity. Histone deacetylase enzymes are overexpressed in cancer cells, and they cleave these acetyl groups from histone, causing looser chromatin packaging. A large number of genes involved in regulating the cell cycle, DNA repair and cell death are silenced by these changes in cancer, highlighting those possessing tumor suppressor activity, causing its inactivation and contributing to the occurrence of carcinogenic processes. Due to this, the use of epigenetic markers typical of tumors as therapeutic targets are being researched, as well as the possible use of pharmacological agents that reverse these changes in humans which could contribute to the transcriptional re-expression of affected genes, opening a new field in antitumor therapy.

*Keywords: genetic expression, cancer, DNA, antitumor therapy.*

## Introducción

La epigenética es el campo de la ciencia que estudia los cambios heredables a nivel del ADN que no están basados en alteraciones en su secuencia, sino en modificaciones de la cromatina que alteran la expresión de ciertos genes [1]. Evidencias crecientes muestran que estos cambios son influenciados por factores ambientales, y juegan un rol importante en las bases fetales que determinan la susceptibilidad a enfermedades en etapas adultas [2]. Estos tipos de alteraciones epigenéticas se pueden dividir en 2 grandes grupos: las modificaciones a nivel del ADN y las modificaciones post-traduccionales en sus proteínas asociadas conocidas como histonas, los cuales pueden ser transferidos de una célula parental a sus células hijas [3-4]. El conjunto de estas variaciones controlan la arquitectura de la cromatina y determinan la expresión genética, procesos que son influenciados principalmente por el estado de metilación de nucleótidos citosinas en el ADN, y de diversas modificaciones post-traduccionales en histonas. Este control epigenético a nivel transcripcional es de vital importancia para la regulación de diversos procesos celulares, tales como diferenciación, compensación de carga genética (inactivación de cromosomas X), "imprinting" genómico y adaptación celular frente a condiciones medioambientales diversas [2,5-6].

Trastornos en la regulación de la expresión de diferentes genes han sido involucrados en el desarrollo de numerosas enfermedades. Entre éstas se encuentran el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, en donde el patrón de modificaciones epigenéticas está considerablemente alterado en relación a una célula normal [5, 7], modificando la expresión de ciertos genes, lo cual representa uno de los factores responsables que provocan la transformación de una célula a una con características tumorales [8-9]. Así, el estudio de los efectos de estos cambios en el epigenoma que alteran el patrón transcripcional de una célula son de vital importancia en el entendimiento del origen y progreso tumoral. Así, surgen varias preguntas que deben ser contestadas sobre la epigenética del cáncer: ¿Qué cambios epigenéticos específicos determinan la transformación de una célula sana en tumoral? ¿Estos cambios ocurren antes o después de las mutaciones a

nivel de secuencia vistas en procesos cancerígenos? ¿Cuántos genes son afectados por estas alteraciones? ¿Pueden estos cambios epigenéticos ser útiles como herramienta diagnóstica y terapéutica?

A continuación, se presentan algunos detalles de las modificaciones más ampliamente estudiadas a nivel de la cromatina relacionados con la aparición y desarrollo de procesos cancerígenos. Además, se describen algunos avances terapéuticos centrados en el empleo de fármacos que revierten estos cambios epigenéticos y sus posibles usos con fines anti-tumorales.

## Modificaciones en el ADN

Del conjunto de modificaciones epigenéticas, la metilación a nivel del ADN es el componente principal en la regulación de la expresión genética, lo cual conlleva principalmente a su silenciamiento transcripcional [4,10-11]. Estas metilaciones no ocurren al azar en el genoma, sino que afectan a residuos de citosina en regiones ricas en el dinucleótido CG (citosina-guanina), conocidas como islas CpG, ubicadas principalmente en el extremo 5' del gen, que comprende regiones promotoras o cercanas a estas [8-9,12]. Esta reacción es catalizada por la acción de ADN-metil-transferasas (DNMT), las cuales catalizan la adición de un grupo metilo proveniente de la S-adenosil-metionina [13]. Esta modificación provoca inhibición transcripcional de los genes afectados, ya que estas zonas hipermetiladas resultantes interfieren la unión de factores de transcripción a sus secuencias blanco en regiones promotoras, o reclutan complejos represores que se unen específicamente a sitios metilados e inhiben la acción de la maquinaria transcripcional. Este mecanismo es uno de los factores responsables para la iniciación de un proceso tumoral, ya que principalmente afecta a genes con actividad supresora de tumores, desregulando el potencial replicativo de la célula, así como las rutas de muerte y promoviendo la sobrevivencia celular, lo cual contribuye con el desarrollo tumoral [14]. Por tanto, cabe pensar que estas modificaciones le pueden proporcionar a la célula tumoral ventajas de crecimiento y proliferación, a través de la alteración de las vías de regulación de sobrevivencia y de proliferación celular.

En principio, las células cancerígenas sobrellevan una pérdida generalizada de su estatus de metilación (hipometilación global), en secuencias de ADN repetitivas, intrónicas y exónicas en el gen afectado, reduciéndose su contenido de 5-metilcitosina en un 20-60%, con respecto a su contraparte sana. Está hipometilación está vinculada con cambios genéticos característicos de la tumorigénesis, tales como inestabilidad genómica, activación de secuencias endoparásitas, expresión genética inapropiada del tipo celular, des-diferenciación y proliferación celular [15-16]. Los mecanismos que desencadenan estos procesos no han sido del todo esclarecidos. Posteriormente, las células tumorales adquieren patrones de hipermetilación de islas CpG ubicadas en regiones promotoras específicas de ciertos genes (hipermetilación focal), particularmente en aquellos con actividad supresora de tumores, lo cual conlleva a su represión transcripcional. Esta disminución transcripcional de estos genes, promueve una proliferación celular fuera de control y estimula la resistencia a apoptosis en células que han sufrido alguna mutación aberrante en su genoma, favoreciendo su transformación hacia un fenotipo tumoral<sup>9</sup>. En este sentido, se ha encontrado una hipermetilación de los genes supresores tumorales MLH1 (homólogo de Mut-L), MGMT (O6-metilguanina-metil-transferasa) y p16 en células de cáncer colorectal, lo cual induce su represión transcripcional y favorece la progresión tumoral [17]. Igualmente, la hipermetilación de 2 genes supresores tumorales, tales como HIC1 y RASSF1A, indujo la transformación de células madres mesenquimales derivadas de médula ósea a mostrar características de células cancerígenas, como capacidad de formación de colonias aumentada, resistencia a drogas y pluripotencialidad [18]. Estos resultados confirman una relación entre la hipermetilación de genes con actividad antitumoral y la aparición de cáncer, lo cual puede inactivar mecanismos de regulación del ciclo celular y de rutas de muerte, favoreciendo la evolución y expansión clonal del tumor.

Existen evidencias de que este estado de hipermetilación del ADN es clave para el mantenimiento de aquellas modificaciones post-traduccionales ubicadas a nivel de histonas [17]. Esto pareciera ser debido a la acción de un conjunto de

proteínas que reconocen residuos de 5-metilcitosina conocidas como MBP (Methyl-binding protein) [19], las cuales funcionan como adaptadoras entre el ADN metilado y las enzimas modificadoras de la cromatina, tales como las propias DNMT, histona metil-transferasa (HMT) y histona desacetilasa (HDAC). De este modo, el estatus de metilación pareciera ser el primer paso para poder dar lugar a otros conjuntos de modificaciones epigenéticas que regulan, en último término, la actividad transcripcional. Esto sugiere que la metilación a nivel del ADN es el primer paso que da lugar a otros cambios epigenéticos en la cromatina, reclutando enzimas modificadoras de esta, cuya acción afecta la expresión genética.

Estos patrones de hipermetilación en cáncer resultan más común que incluso las mutaciones genéticas convencionales observadas en esta enfermedad, tales como cambio de nucleótido, delección y recombinación, y es un marcador común en etapas iniciales de esta enfermedad. Sin embargo, hasta los momentos poco se conoce acerca de los procesos por medio de los cuales la metilación aberrante del ADN se propaga hacia las secuencias no-metiladas, y como estas modificaciones son mantenidas a través de la división celular [14]. Por otra parte, no sólo el grado de metilación del ADN en la isla CpG es determinante en el proceso de regulación epigenética, sino que también lo es su ubicación dentro del gen involucrado, pudiendo ocasionar distintos efectos según su localización. De esta manera, una metilación aberrante en solo una pequeña región "core" (núcleo) en la isla CpG que coincide con el sitio de inicio de la transcripción es suficiente para reprimir la expresión del gen [20]. Esto demuestra que existen zonas con mayor sensibilidad al silenciamiento transcripcional por hipermetilación en la estructura del gen.

Por estas razones, la identificación de cambios en el estatus de metilación asociados con procesos cancerígenos, y de los mecanismos regulatorios que estos ejercen sobre la expresión transcripcional, podría ser crucial para dilucidar los efectos y consecuencias de esta alteración sobre el desarrollo tumoral, y pudieran ser utilizados como factores pronósticos para la detección temprana de esta enfermedad, así como en el diseño de estrategias terapéuticas.

### Modificaciones epigenéticas a nivel de Histonas

Existen 5 tipos de proteínas histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4) ubicadas en el núcleo de células eucariotas, que permiten el adecuado empaquetamiento de la cromatina, y forman parte del nucleósoma, la unidad estructural de organización de la cromatina [21]. Estas histonas presentan numerosas modificaciones post-traduccionales, las cuales influyen en su interacción con el ADN y determinan las zonas transcripcionalmente activas dentro del genoma. Entre estas modificaciones destacan por su importancia en procesos tumorales la metilación y acetilación de residuos de lisina, principalmente en histonas tipo H3 y H4. Las diferentes combinaciones de estas modificaciones sobre los aminoácidos de estas proteínas determinan la manera en que el nucleósoma se une y compacta al ADN, regulando la expresión genética. Esto ha sido denominado como “código epigenético” [9,17]. La cromatina, tiene dos estados posibles, uno abierto (eucromatina) mucho más laxo donde se ubican los genes activos transcripcionalmente, y otro cerrado (heterocromatina), más compacto y reprimido para su transcripción. Son el conjunto de las combinaciones de estos cambios epigenéticos en diferentes posiciones de aminoácidos los que originan cada uno de ellos [17].

En este sentido, la metilación de histonas parece ser fundamental en el mantenimiento del silenciamiento de genes cuyos promotores han sido metilados en residuos de citosina [22]. Por otra parte, la regulación transcripcional ejercida por la metilación de histonas, radica no solo en el residuo específico que ésta afecte, sino en la cantidad de grupos metilos adicionados. Así, la mono-metilación o des-metilación específicamente de Lisina 9 de histonas H3 se relaciona con un estado transcripcional activo, mientras que su di-metilación o tri-metilación condiciona un estado suprimido. Así mismo, la tri-metilación en la Lisina 27 de la histona H3 provoca un silenciamiento de genes supresores tumorales en cáncer colorrectal, mientras que su des-metilación en Lisina 4 ocasiona el mismo efecto [9,17]. En este sentido, este patrón de tri-metilación ha sido encontrado como un marcador de genes antitumorales reprimidos en cáncer de próstata, pero se ha visto que, contrario a lo explicado anteriormente, este silenciamiento es independiente

del estatus de metilación del ADN [23]. Esto establece un nuevo paradigma en la regulación epigenética, en la que un solo cambio en un aminoácido parece ser crucial para la represión de genes, incluso si el ADN no presenta un patrón de metilación aberrante.

Por otra parte, otro de los cambios a nivel de histonas más ampliamente estudiado y mejor entendidos es la adición reversible de grupos acetilo en residuos de lisina. Las enzimas HAT (histonas acetil transferasas) añaden estos grupos acetilos a residuos de lisinas utilizando acetil-CoA como cofactor [24-25]. Histonas acetiladas están asociadas a genes transcripcionalmente activos, pues es pensado que este radical aumenta la accesibilidad de complejos proteicos tales como factores de transcripción a regiones genómicas particulares. Esto es debido a que la adición de estos grupos acetilo a residuos de lisina provoca la neutralización de la carga positiva del nitrógeno ubicado en su cadena lateral, lo que resulta en una interacción reducida entre las colas de histonas cargadas positivamente y la carga negativa del ADN. Esto produce que la cromatina adopte una conformación “abierta”, la cual permite el acceso al promotor por parte de la ARN polimerasa II y los factores transcripcionales asociados [25]. Las enzimas desacetilasas de histonas (HDACs) clivan este radical acetilo, provocando la condensación de la cromatina, lo cual inactiva la expresión genética. Este mecanismo es visto en procesos tumorales, los cuales conllevan la inactivación transcripcional de proteínas con funciones anti-neoplásicas.

En concordancia con esta afirmación, la pérdida de acetilación en la lisina 16 de histonas H4 ha sido encontrada como un patrón común para líneas celulares de leucemia, apareciendo en etapas iniciales del desarrollo tumoral [26]. Por otra parte, la acumulación de histonas H3 y H4 acetiladas después del tratamiento con un inhibidor de las HDAC ha sido asociado con la inducción de la expresión del gen supresor de tumores p21WAF en células de cáncer de vejiga humano, indicando que la expresión transcripcional de este gen supresor de tumores está regulado por el grado de acetilación de sus histonas asociadas [27]. Adicionalmente, la fosforilación de HDAC a través de proteínas involucradas en rutas de proliferación celular tipo MAPK, (del inglés Mitogen

Activated Protein Kinase), ha sido asociada a la activación de esta enzima [28]. Como estas rutas están desregulada en números tipos de cáncer, induciendo sobrevivencia y proliferación tumoral, la activación de HDAC en respuesta a señales de proliferación mediadas por proteínas MAPK pudiera ser una estrategia de adaptación de las células cancerígenas, para desacetilar e inactivar la expresión de genes con actividad antitumoral, confiriéndole una ventaja selectiva de crecimiento a estas células, lo que promovería la sobrevivencia y la hiper-proliferación del tumor.

### **Posible rol terapéutico de los cambios epigenéticos**

Múltiples trabajos han mostrado que agentes farmacológicos pueden revertir cambios epigenéticos, principalmente inhibiendo el proceso de metilación y desacetilación de la cromatina [24, 29-30]. En este sentido, la idea de revertir los patrones aberrantes de cambios epigenéticos causantes de cáncer como estrategia terapéutica para inducir la expresión de los genes silenciados pareciera tener importancia clínica. Por esta razón, en los últimos años se han hecho una gran cantidad de esfuerzos orientados hacia la búsqueda de compuestos que induzcan la re-expresión de genes silenciados por estas alteraciones inductoras de tumores, a partir de la reversión de estos cambios en el epigenoma por medio de agentes farmacológicos [31-34]. Algunos de los compuestos más ampliamente estudiados y utilizados para revertir estos cambios epigenéticos en cáncer son aquellos que afectan la maquinaria enzimática responsable de la adición de grupos metilo y acetilo a nivel de la cromatina.

Entre éstos se encuentran los inhibidores de las metil-transferasas de ADN, de gran utilidad como agentes antitumorales a nivel clínico. En este grupo se destaca la 5-azacitidina, un ribonucleósido aprobado para su uso en humanos por la FDA (Food and Drug Administration). Éste nucleósido se incorpora al ADN y funciona como un inhibidor de las DNMT, formando un complejo con éstas mediante un enlace sulfhídrico con la cisteína del centro catalítico de la enzima, inactivándola y permitiendo que las DNMT sean eliminadas de la célula. De este modo, la metilación del ADN no puede propagarse [35]. La 5-azacitidina,

así como sus derivados, han sido evaluados en una gran cantidad de trabajos experimentales contra células cancerígenas. Así, un estudio en líneas celulares de cáncer gástrico evaluó el estatus de metilación del gen p16 y MLH1, involucrados en la reparación del ADN y en la regulación a la entrada al ciclo celular, respectivamente, encontrándose que ambos genes estaban silenciados por hipermetilación. En este mismo trabajo se demostró por PCR en tiempo real que el tratamiento con este fármaco induce la re-expresión de estos genes inactivados por hipermetilación, lo cual se correlacionó además con una disminución del grado de metilación a nivel de histonas [29]. En otro estudio con células de cáncer de colon, se obtuvieron resultados similares para genes con actividad antitumoral, mientras que no se observaron diferencias a nivel transcripcional en la expresión de proto-oncogenes [36]. Tomando todos estos resultados juntos, se puede vislumbrar la utilidad de este compuesto como fármaco antitumoral, gracias a sus efectos sobre las modificaciones epigenéticas aberrantes que contribuyen con la aparición y progresión de un tumor.

Así mismo, y debido a los efectos tóxicos de inhibidores que se incorporen al ADN, como el 5-Azacitidina, debido a que altera la secuencia del genoma, ya que debe incorporarse a este, han sido desarrollados y evaluados moléculas del tipo no-nucleosídicas, que también inactiven a las DNMT pero evitando los graves efectos secundarios observados por el uso de análogos de nucleósido. En este sentido, una nueva molécula llamada RG108, sintetizada de novo para bloquear efectivamente el sitio activo de las enzimas DNMT, sin incorporación al ADN, indujo la des-metilación y reactivación de genes supresores de tumores en células hipermetiladas de cáncer de colon, mostrando una menor citotoxicidad que otros tipos de inhibidores más ampliamente usados y con una vida media más larga [37]. Otro trabajo reportó que la droga procaínamida, un inhibidor de las metil-transferasas de ADN, revirtió el silenciamiento del gen supresor tumoral GSTP1, codificante de la glutatión-s-transferasa clase  $\pi$  en células de cáncer de próstata [38]. La hipermetilación de este gen representa el cambio en el genoma más común en este tipo de cáncer, lo cual resulta en una inadecuada defensa de las células prostáticas

contra carcinógenos electrofílicos y oxidantes. Así, la procaínamida revirtió la hipermetilación de las islas CpG de GSTP1 y restauró su expresión en células en cultivo y en tumores inducidos en ratones desnudos [38]. Así mismo, revirtió la hipermetilación de las islas CpG en células de cáncer de mama, induciendo la re-expresión de genes supresores de tumores silenciados epigenéticamente. Este compuesto mostró actividad de supresión del ciclo celular, estando dicho efecto asociado con su fuerte unión a las regiones del ADN ricas en estas islas [39]. Tomando en consideración estos resultados, se destaca la importancia que posee el entendimiento de estos patrones epigenéticos aberrantes en el diseño de posibles estrategias terapéuticas adicionales a las terapias tradicionales [40].

Además del empleo de fármacos que reviertan las hipermetilaciones aberrantes del ADN vistas en procesos tumorales, el estatus de acetilación en residuos de lisina en las histonas 3 y 4 que ocasionan cambios pro-tumorales también ha sido objeto de estudio como posibles blancos terapéuticos [41]. Como ya se dijo, células tumorales presentan histonas 3 y 4 asociadas a genes supresores de tumores carentes de grupos acetilos en ciertos residuos de lisinas, comparada con células normales, lo que induce una mayor compactación y empaquetamiento de la cromatina en estas zonas, causando la inhibición de la expresión de estos genes, y por consiguiente, contribuyendo con la eliminación de los mecanismos de regulación del ciclo de división celular, de rutas de muerte y sobrevivencia, y de mecanismos supresores de tumores, favoreciendo al proceso neoplásico. Por esta razón, se ha considerado a las desacetilasas de histonas como blancos prometedores para el desarrollo de drogas alternativas en terapia anti-tumoral [26,42].

Inhibidores de estas enzimas que causan cambios del estatus de acetilación en proteínas histonas han sido evaluados sobre diversas células cancerígenas, demostrando su efectividad en la reversión de estas modificaciones y en la re-expresión transcripcional de los genes silenciados. En este sentido, el silenciamiento de SIRT1, una proteína desacetilasa de histonas de la familia de las sirtuinas, mediante el uso de ARN de interferencia (ARNi), o su inhibición

con inhibidores generales y específicos de sirtuinas, indujo un aumento de la expresión de genes supresores de tumores en células de cáncer de mama y colon, reactivando su expresión. Así, los genes de la E-cadherina y MLH1, los cuales median la adhesión célula-célula y la reparación del ADN, inactivados en muchos tipos de cáncer, fueron re-expresados tras el tratamiento de estas células cancerígenas con los agentes inhibidores de SIRT1 [43].

Otras drogas estudiadas para inhibir las HDAC han sido las derivas del ácido hidroxámico, los cuales han sido los agentes más estudiados para este fin sobre células cancerígenas [44], correlacionándose sus efectos con un aumento del estado de hiperacetilación de histonas. Así, los cambios en los niveles de acetilación sobre histonas asociadas al gen p21WAF1, un inhibidor quinasa del ciclo celular, fueron explorados en células cancerígenas humanas tras su tratamiento con SAHA, un derivado de ácido hidroxámico. Esto demostró que a 7,5µM, este agente induce la acumulación de histonas H3 y H4 acetiladas. Dicho incremento en el grado de acetilación estuvo correlacionado con un aumento de la expresión de este gen y con una inhibición de la proliferación, sin afectar la viabilidad celular. Además, se observó cierta selectividad sobre genes relacionados a procesos cancerígenos, no afectando la expresión de otros genes ajenos al desarrollo tumoral. Esto sugiere que este inhibidor induce cambios en la acetilación de histonas en áreas específicas de la cromatina que pudieran estar involucradas en el desarrollo tumoral [27]. Resultados similares fueron obtenidos utilizando otros tipos de inhibidores de HDACs, tales como TSA (Tricostatina A) y butirato de sodio, en células de cáncer de colon [45].

Del mismo modo, en un análisis del perfil de expresión genético de células cancerígenas de mama e hígado tratadas con tres tipos de inhibidores de desacetilasas de histonas (TSA, SAHA y MS-275) se observó que éstos inducían la hiperacetilación de histonas H4 después de 4 horas de tratamiento, además de regular un conjunto de genes en común, los cuales presentan actividades antitumorales, tales como detención del ciclo celular. En consonancia, estos cambios de expresión estaban acompañados de actividad antiproliferativa [46]. Entre los ejemplos de

aplicaciones clínicas de estos compuestos tenemos al Vorinostat (N-hidroxi-N'-fenil-octanodiamida), el cual fue el primer inhibidor de las HDACs aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células de T cutánea, en personas que son reincidentes a esta enfermedad ó no respondieron al tratamiento con otros fármacos. Panobinostat, otro fármaco de origen reciente, es el inhibidor más potente entre los ácidos hidroxámicos utilizados a nivel clínico [25].

Por lo antes expuesto, existen pruebas contundentes de trabajos recientes acerca de la acción de inhibidores de la metilación y de las HDACs sobre la re-expresión de genes con actividad antitumoral silenciados en procesos tumorales. Por esta importante razón, se han desarrollado esfuerzos enfocados al descubrimiento de nuevos fármacos que tengan como blancos moleculares estas enzimas modificadoras de la cromatina, y tratar de utilizarlos como terapia alternativa a nivel clínico en pacientes con cáncer, intentando disminuir los efectos colaterales de la terapia convencional como quimioterapia y radioterapia. Estudios iniciales enfocados a esta área han mostrado que inhibidores de HDACs son bien tolerados y exhiben actividad anticancerígena contra una amplia variedad de tumores<sup>47</sup>. Por toda esta evidencia, el descubrimiento de las bases moleculares de la selectividad anticancerígena de estos compuestos y el desarrollo de nuevos fármacos que sean capaces de revertir los cambios epigenéticos que conllevan al desarrollo del cáncer, sin la aparición de graves efectos secundarios, debe ser un área de mucho interés en la investigación biomédica, en aras de tratar de diseñar efectivas estrategias terapéuticas contra esta enfermedad. En este sentido, el desarrollo de drogas con efectos duales sobre los patrones aberrantes de hipermetilación del ADN y desacetilación de histonas debería ser un objeto prioritario para el campo farmacéutico, con el fin de tratar con mayor efectividad las alteraciones epigenéticas que conllevan a un fenotipo tumoral.

## Conclusiones

Los cambios epigenéticos se presentan como uno de los factores claves responsables en la regulación de la arquitectura de la cromatina y en el control de la expresión genética. El control resultante por estas

modificaciones se debe a varios factores, entre los que se destacan el estatus de metilación del ADN, la acetilación de residuos aminoácidos específicos constituyente de sus proteínas asociadas conocidas como histonas, y a la ubicación exacta de estas alteraciones en el genoma. Estas modificaciones se presentan como factores determinantes en los procesos de silenciamiento transcripcional. De este modo, la combinación de alteraciones epigenéticas que ocasionen la inactivación de genes supresores de tumores puede dar origen al inicio del desarrollo de un tumor. En este sentido, estas alteraciones del epigenoma inductoras de cáncer pudiera ser una estrategia de las células cancerígenas para obtener una ventaja de crecimiento selectiva, inactivando los mecanismos reguladores de crecimiento, proliferación y sobrevivencia de la célula, contribuyendo con el desarrollo y propagación del tumor. Así, el desarrollo de nuevas drogas orientadas a revertir estos cambios en la cromatina y a eliminar sus efectos inactivadores sobre el genoma, debe ser un área de investigación de gran interés en el futuro, lo cual podría contribuir en el diseño de estrategias terapéuticas cuyo objetivo este orientado al tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

## Bibliografía

1. Kristensen LS, Nielsen HM, Hansen LL. Epigenetics and cancer treatment. *Eur J of Pharmacol.* 2009; 625(1-3): 131-142.
2. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol.* 2007; 23(3): 297-307.
3. Shones De, Zhao K. Genome-wide approaches to studying chromatin modifications. *Nat Rev Genet.* 2008; 9(3): 179-191.
4. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 2007; 447(7143): 396-398.
5. Jones PA, Baylin SB. The Epigenomics of Cancer. *Cell.* 2007; 128(4): 683-692.
6. Martinet N, Bertrand P. Interpreting clinical assays for histone deacetylase inhibitors. *Cancer Manag Res.* 2011; 3: 117-141.
7. Rajnakova A, Mochhala S, Goh PM, Ngoi S. Expression of nitric oxide synthase, cyclooxygenase, and p53 in different stages of human gastric cancer. *Cancer Lett;* 172(2): 177-185.

8. Khulan B, Thompson RF, Ye K, Fazzari MJ, Suzuki M, Stasiak E, et al. Comparative isoschizomer profiling of cytosine methylation: The HELP assay. *Genome Res.* 2006; 16(8): 1046-1055.
9. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet.* 2007; 8(4): 286- 298.
10. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* 2002; 3(6): 415- 428.
11. Feinberg AP, Ticko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(2): 143-153.
12. Bird AP. CpG rich islands and the function of DNA methylation. *Nature.* 1986; 321(6067): 209-213.
13. Zangi R, Arrieta A, Cossío FP. Mechanism of DNA Methylation: The Double Role of DNA as a Substrate and as a Cofactor. *J Mol Biol.* 2010; 400(3): 632–644.
14. Esteller M. Aberrant DNA methylthion as a cancer-inducing mechanism. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45: 629-656.
15. Esteller M. Epigenetics in Cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358(11): 1148-1159.
16. Chen RZ, Pettersson U, Beard C, Jackson-Grusby L, Jaenisch R. DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates. *Nature.* 1998; 395(6697): 89–93.
17. Kondo Y, Shen L, Issa JP. Critical Role of Histone Methylation in Tumor Suppressor Gene Silencing in Colorectal Cancer. *Mol Cell Biol.* 2003; 23(1): 206-215.
18. Teng IW, Hou PC, Lee KD, Chu PY, Yeh KT, Tseng MJ, et al. Targeted Methylation of Two Tumor Suppressor Genes Is Sufficient to Transform Mesenchymal Stem Cells into Cancer Stem/Initiating Cells. *Cancer Res.* 2011; 71(13): 4653- 4663.
19. Lopez-Serra L, Ballestar E, Fraga MF, Alaminos M, Setien F, Esteller M. A Profile of Methyl-CpG Binding Domain Protein Occupancy of Hypermethylated Promoter CpG Islands of Tumor Suppressor Genes in Human Cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(17): 8342-8346.
20. Ushijima T. Detection and interpretation of altered methylation patterns in cancer cells. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(3): 223-231.
21. Mathews C, Van Holde K. *Biochemical.* Ed. McGraw-Hill Interamericana 2da edición. Madrid, 2000.
22. Baylin SB, Esteller M, Rountree MR, Bachman KE, Schuebel K, Herman JG. Aberrant patterns of DNA methylthion, chromatin formation and gene expression in cancer. *Hum Mol Genet.* 2001; 10(7): 687-692.
23. Kondo Y, Shen L, Cheng AS, Ahmed S, Bumber Y, Charo C, et al. Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation. *Nat Genet.* 2008; 40(6): 741-750.
24. Dje N`Guessan P, Riediger F, Vardarova K, Scharf S, Eitel J, Opitz B, et al. Statin control oxidated LDL-mediated histone modifications and gene expression in cultured human endothelial cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(3): 380-386.
25. Wagner JM, Hackanson B, Lubbert M, Jung M. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors in recent clinical trials for cancer therapy. *Clin Epigenet.* 2010; 1(3-4): 117- 136.
26. Fraga MF, Ballestar B, Villar-Garea A, Boix-Chornet M, Espada J, Schotta G, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet.* 2005; 37(4): 391-400.
27. Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, Marks PA. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21WAF1 expression and gene-associated histone acetylation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 97(18): 10014- 10019.
28. Hauser C, Schuettengruber B, Bartl S, Lagger G, Seiser C. Activation of the Mouse Histone Deacetylase 1 Gene by Cooperative Histone Phosphorylation and Acetylation. *Mol Cell Biol.* 2002; 22(22): 7820-7830.
29. Meng CF, Zhu XJ, Peng G, Dai DQ. Re-expression of methylation –induced tumor suppressor gene silencing is associated with the state of histone modification in gastric cancer cell lines. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(46): 6166- 6171.
30. Laird P. The Power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(4): 253- 266.
31. Facchinetti F, Furegato S, Terrazzino S, Leon A. H2O2 Induces Upregulation of Fas and Fas Ligand Expression in NGF-Differentiated PC12 Cells: Modulation By cAMP. *J Neurosci Res.* 2002; 69():178–188.
32. Bogenmann E, Peterson S, Maekawa K, Matsushima H. Regulation of NGF responsiveness in human neuroblastoma. *Oncogene.* 1998, 17(18): 2367-2376.
33. Das A, Banik NL, Ray SK. Flavonoids Activated Caspases for Apoptosis in Human Glioblastoma T98G and U87MG Cells But Not in Human Normal Astrocytes. *Cáncer.* 2010, 116(1): 164-176.
34. Shim YH, Kang GH, Ro JY. Correlation of p16 hypermethylation with p16 protein loss in sporadic gastric carcinomas. *Lab Invest.* 2000; 80(5): 689-695.
35. Lyko F, Brown R. DNA Methyltransferase Inhibitors and the Development of Epigenetic Cancer Therapies. *J*

- Natl Cancer Inst. 2005; 97(20): 1498- 1506.
36. Fang JY, Chen YX, Lu J, Lu R, Yang L, Zhu HY, et al. Epigenetic modification regulates both expression of tumor-associated genes and cell cycle progressing in human colon cancer cell lines: Colo-320 and SW1116. *Cell Res.* 2004; 14(3): 217-226.
37. Brueckner B, Garcia R, Siedlecki P, Musch T, Kliem H, Zielenkiewicz P, et al. Epigenetic Reactivation of Tumor Suppressor Genes by a Novel Small-Molecule Inhibitor of Human DNA Methyltransferases. *Cancer Res.* 2005; 65(14): 6305-6311.
38. Lin X, Asgari K, Putzi MJ, Gage WR, Yu X, Cornblatt BS, et al. Reversal of GSTP1 CpG Island Hypermethylation and Reactivation of  $\pi$ -Class Glutathione S-Transferase (GSTP1) Expression in Human Prostate Cancer Cells by Treatment with Procainamide. *Cancer Res.* 2001; 61(24): 8611- 8616.
39. Villar Garea A, Fraga MF, Espada J, Esteler M. Procaine Is a DNA-demethylating Agent with Growth-inhibitory Effects in Human Cancer Cells. *Cancer Res.* 2003; 63(16): 4984-4989.
40. Datta J, Ghoshal K, Denny WA, Gamage SA, Brooke DG, Phiasivongsa P, et al. A New Class of Quinoline-Based DNA Hypomethylating Agents Reactivates Tumor Suppressor Genes by Blocking DNA Methyltransferase 1 Activity and Inducing Its Degradation. *Cancer Res.* 2009; 69(10): 4277-85.
41. Cameron EE, Bachman KE, Myohanen S, Herman JG, Baylin SB. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the reexpression of genes silenced in cancer. *Nat Genet.* 1999; 21(1):103-107.
42. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6(1): 38-51.
43. Pruitt K, Zinn RL, Ohm JE, Mcgarvey KM, Kang SH, Watkins DN, et al. Inhibition of SIRT1 reactivates silenced cancer genes without loss of promoter DNA hypermethylation. *PLoS Genet.* 2006; 2(3). e40.
44. Marks PA, Richon VM, Rifkind RA. Histone Deacetylase Inhibitors: Inducers of Differentiation or Apoptosis of Transformed Cells. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(15):1210-1216.
45. Chen YX, Fang JY, Zhu HY, Lu R, Cheng ZH, Qiu DK. Histone acetylation regulates p21WAF1 expression in human colon cancer cell lines. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(18): 2643-2646.
46. Glaser KB, Staver MJ, Waring JF, Stender J, Ulrich RG, Davidsen SK. Gene Expression Profiling of Multiple Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors: Defining a Common Gene Set Produced by HDAC Inhibition in T24 and MDA Carcinoma Cell Lines. *Mol Cancer Ther.* 2003; 2(2): 151-163.
47. Drummond DC, Noble CO, Kirpotin DB, Guo Z, Scott GK, Benz CC. Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45: 495-528.





## Instrucciones para los autores

### Alcances y política editorial

Revista Chilena de Estudiantes de Medicina (RevChilEstudMed), fundada el año 2001, es el órgano oficial de difusión de la Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile (ACEM UChile). Su objetivo principal es promover la investigación de pregrado en el área de la salud y las ciencias biomédicas. De esta forma, es un espacio abierto y gratuito dirigido a estudiantes de pregrado de las áreas descritas, además de todo profesional afín que manifieste su interés por utilizarlo.

RevChilEstudMed es una publicación editada por estudiantes de medicina, que publica de forma trimestral artículos sobre temas de ciencias básicas, ciencias clínicas, salud pública, educación médica y ética; presentados en sus diferentes secciones: Artículos Originales, Casos Clínicos, Revisiones bibliográficas, Ensayos, Experiencias, Educación, Arte y Cartas al Director.

Los trabajos enviados a RCEM deben ceñirse a las instrucciones a los autores señaladas a continuación, existiendo un procedimiento estándar de revisión por pares previo a su publicación. Algunas de las normas que se presentan han sido adaptadas a partir de las Normas de Vancouver. La última versión del documento puede ser descargada del sitio web del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas <http://www.icmje.org/>.

### Forma y preparación de manuscritos

#### Consideraciones generales

El manuscrito debe ser enviado en formato MS Word (.doc) o compatible. Letra Times New Roman tamaño 12 para el cuerpo y tamaño 13 para títulos. Cada una de las siguientes secciones debe iniciarse en una nueva página: página de título e información de los autores, resumen y palabras clave, cuerpo del manuscrito, agradecimientos, referencias, tablas e ilustraciones.

Los artículos podrán ser redactados tanto en español como en inglés, y deberán ser enviados mediante la

plataforma web de La Revista, disponible en <http://revista.acemuchile.cl/> donde se encuentra también un manual de utilización. La información referente a autores, así como el resumen y palabras claves deben incluirse además dentro de los respectivos campos en la plataforma web.

Todos los artículos deberán incluir:

**Página de título:** incluye el título del trabajo (de máximo 25 palabras) en inglés y español, el nombre de los autores, anotando en primer lugar el apellido y seguido de las iniciales del nombre (Ej: Gutiérrez R, Gajardo A y Fernández G) y la afiliación de cada uno de los autores indicándolo con un subíndice (Facultad de Medicina, Universidad de Chile). Se deberá anotar además el número total de palabras y los datos del autor de correspondencia (Nombre, Dirección, Teléfono y Mail).

**Resúmenes y Palabras Claves:** No deben sobrepasar el número de palabras indicados para cada tipo de artículo. Todos deben ser enviados en idioma español e inglés. Las palabras clave deben ser términos del Medical Subject Headings, disponibles en el sitio web de NIH <http://www.nlm.nih.gov/mesh/> y estas deben ajustarse al número requerido para cada tipo de trabajo.

**Agradecimientos y Conflicto de interés:** Se podrá agradecer el aporte de personas, empresas, laboratorios o instituciones que hayan aportado a la realización del trabajo. Cualquier conflicto de interés de los autores deberá ser especificado también.

**Referencias:** El número total de referencias debe respetar el máximo establecido para cada tipo de trabajo. Estas deberán ser citadas en el texto mediante superíndices en números arábigos. Todas las referencias se anotarán en la sección correspondiente, siendo ordenadas por orden de aparición en el cuerpo del manuscrito, utilizando el estilo Vancouver como se indica a continuación:

Ejemplos:

Revistas:

Jun BC, Song SW, Park CS, Lee DH, Cho KJ, et al. The analysis of maxillary sinus aeration according to aging process: volume assessment by 3-dimensional reconstruction by high-resolution CT scanning. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132(3): 429-34.

Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* 2005; 85(2): 679- 715.

Libro:

South J, Blass B. *The future of modern genomics.* Blackwell, London, 2001.

Capítulo de un libro:

Brown B, Aaron M. The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics, 2001, 3rd edn.* Wiley, New York, pp 230-257

Documento en internet:

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Presentación oral:

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure.* Dissertation, University of California

Siempre se debe usar la abreviación estándar de los nombres de las revistas acorde con "ISSN List of Title Word Abbreviations" (<http://www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php>).

**Tablas e Ilustraciones:** Los cuadros, tablas e ilustraciones deben ser de origen del autor y no de otra publicación. En el caso de reproducir tablas provenientes de otras fuentes, ésta debe ser explícitamente indicada en la propia tabla, y deben contar con la autorización de reproducción correspondiente.

Cada tabla o ilustración debe estar citada en el texto, con un número correspondiente y consecutivo según el orden de aparición encerrado dentro de paréntesis de corchete "[ ]". Además, cada una debe incluir una leyenda explicativa que la explique o resuma, con un máximo de 80 palabras debiendo complementar el texto y no ser una duplicación de este.

En el caso de existir una figura con dos partes (Figura 1 A, Figura 1 B, etc.) éstas deben ser provistas como un solo archivo o ilustración, según corresponda.

Si se utilizan fotografías de pacientes, estas deben ser acompañadas por el permiso de este para ser

reproducidas, el cual no exime de la obligación de modificar la fotografía de forma que el paciente no sea identificable. En el caso de placas radiográficas cabe la misma consideración, aunque no se requiere permiso de reproducción.

Toda las ilustraciones (incluidos los gráficos) deben ser provistas como archivos separados en formato .jpeg, .tiff, .png o .bmp que permitan la diagramación de la revista. Por esto último, **éstas deben venir en 300 dpi.** Debido a la impresión en papel de la revista, estos archivos deberán ser provistos en blanco y negro, y en caso de figuras a color, con una copia a todo color para su publicación vía web.

Las tablas incluidas en cada publicación deben ser enviadas en una planilla exel anexa y no como imagen ni incluidas en el texto. Cada columna debe tener un encabezamiento corto o una abreviatura, que debe ser explicada en el pie de la tabla. Además, en las tablas de datos numéricos se debe identificar las unidades de medida y medidas estadísticas de resumen.

**Material Adicional:** En el caso que se desee publicar o poner a disposición de los lectores material adicional o multimedia, éste puede ser publicado, previa consideración por el comité ejecutivo de La Revista, en la versión electrónica de esta.

RevChilEstMed recibe diferentes tipos de trabajos: Artículo Original, Caso Clínico, Revisiones bibliográficas, Ensayos, Experiencias, Educación, Arte y Cartas al Director. Las características específicas cada tipo de publicación se detallan a continuación:

#### Artículo Original

Son reportes de resultados de investigación inéditos, sea en ciencias básicas o clínicas. El título debe incluir un máximo de 25 palabras. Su texto está limitado a 4000 palabras, además de un máximo de 50 referencias. Debe incluir un Resumen estructurado de hasta 250 palabras que incluya: Introducción, objetivos o hipótesis, métodos, resultados y conclusiones. Puede tener un máximo de 7 tablas o figuras (en total).

El ordenamiento del manuscrito debe ser el siguiente:

#### Página de Título. Resumen y Palabras claves.

**Introducción:** el autor debe contextualizar el

problema que motiva el estudio, considerando los estudios más relevantes en el área y planteando la hipótesis u objetivos del estudio.

**Materiales y método (o pacientes y método):** el autor debe detallar el tipo de estudio realizado, la forma en que se llevó a cabo el estudio, las consideraciones bioéticas y detallar el análisis estadístico realizado.

**Resultados:** En esta sección el autor se debe limitar a presentar los resultados, sin hacer análisis de estos. Se puede complementar con figuras (gráficos, esquemas, etc.) o tablas.

**Discusión:** El autor deberá analizar los resultados obtenidos en su estudio, apoyándose con los resultados de otros estudios publicados. autores importantemostrear una visión crítica al respecto, plantear las proyecciones y limitaciones del estudio.

#### **Caso Clínico**

Describen de uno a tres pacientes o una familia completa. Con un máximo de 3000 palabras, 4 tablas o figuras (total), y con un máximo de 25 referencias. El resumen debe ser de no más de 200 palabras. La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor, aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente. Se debe adjuntar un consentimiento informado firmado por el (los) paciente (s) incluidos en el artículo.

#### **Revisiones Bibliográficas**

Buscan analizar una temática de interés científico o biomédico. Debe ser actualizada y abordar nuevas perspectivas en base a la información disponible, de manera que constituya un aporte al conocimiento. Es necesario un resumen que no supere las 250 palabras. Su texto está limitado a 4000 palabras, no incluyendo referencias las cuales no pueden ser más de 75, además de 5 tablas o figuras (total). La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor,

aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

#### **Ensayos**

Teniendo en cuenta la formación integral del estudiantado en ciencias biomédicas, se acepta la inclusión de trabajos originales que exploren la relación de la Medicina y las humanidades, exponiendo una tesis de argumentación original. Las consideraciones formales son las mismas indicadas anteriormente. La estructura del artículo queda a criterio del autor aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. El texto no debe superar las 3500 palabras, considerando además un resumen no superior a las 200 palabras. No pueden incluir figuras ni tablas. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

#### **Experiencias.**

En este apartado se aceptarán escritos de contingencia e interés cotidiano de los estudiantes de pregrado de medicina que abarquen experiencias prácticas, de investigación, intercambios, sociales, culturales, políticos, entre otras. Todos aquellos temas que sean relevantes para los estudiantes de medicina pueden ser publicados en esta sección. Las consideraciones formales son las mismas indicadas anteriormente. La extensión del escrito debe tener como máximo 2000 palabras, un máximo de 2 figuras o tablas (en total) y 5 referencias. Debe incluir un resumen de hasta 150 palabras. La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor, aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

#### **Educación.**

Corresponden a artículos con interés docente en relación a un tópico determinado. Estos deben ser

escritos expertos del área con o sin la compañía alumnos, quienes además de tratar los aspectos esenciales del tema en cuestión se espera que incluyan el tipo de información que normalmente no se encuentran en los libros tradicionales: consejos y sugerencias que pueden tardar años de experiencia clínica acumulada. La estructura del cuerpo del manuscrito queda a discreción del autor, aunque debe ser aprobado por el cuerpo editorial. El texto no debe superar las 3500 palabras con un máximo de 20 referencias, un máximo de 2 figuras o tablas (en total), además de un resumen con no más de 200 palabras. Para la página de título, resumen, palabras claves, referencias tablas, ilustraciones y material adicional se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente.

#### Arte

Es posible también enviar para ser publicadas obras artísticas como Fotografía, Pintura, Dibujo o Poesía. Por su extensión no nos es posible por el momento publicar obras de otro tipo. Los trabajos que consten de imágenes deben ser enviados en formato de mediana resolución para su evaluación, posteriormente, en caso de ser

aceptado, se pedirá el original de impresión con las características técnicas apropiadas. De ser posible deben ser enviados en blanco y negro, debido a las características de impresión de la revista.

El sistema de selección y aceptación tanto de ensayos como de obras artísticas queda a discreción del comité editorial, el que evaluará caso a caso.

#### Carta al Director

En el ánimo de realizar un intercambio de información fluido y constante entre los lectores y autores, la revista provee de un espacio donde podrá expresar sus opiniones toda persona que así lo desee. Se privilegiarán las cartas referentes a artículos recientemente publicados en la revista o tópicos de interés general. Las cartas enviadas podrán ser editadas a fin de otorgarles mayor claridad o precisión. Poseen un máximo de 1000 palabras, una figura o tabla, con no más de 5 referencias. Para las referencias, tablas e ilustraciones se deben seguir las mismas instrucciones indicadas anteriormente para el ordenamiento del artículo original. Cada carta puede estar firmada por un máximo de 3 autores. Para este fin es posible enviar un correo al editor jefe de la revista: rg\_gutierrez@med.uchile.cl.

**Tabla 1. Instrucciones para autores**

	Resumen	Número total de palabras	Referencias	Figuras y Tablas
<b>Trabajo Original</b>	Estructurado (200 palabras)	4000	50	7
<b>Caso clínico</b>	No estructurado (200 palabras)	3000	25	4
<b>Revisión bibliográfica</b>	No estructurado (200 palabras)	4000	75	5
<b>Ensayo</b>	No estructurado (200 palabras)	3500	Al pie de página	Sin figuras ni tablas
<b>Experiencias</b>	No estructurado (150 palabras)	2000	5	2
<b>Educación</b>	No estructurado (200 palabras)	3500	20	2
<b>Cartas el director</b>	Sin resumen	1000	5	1

#### Otras consideraciones

#### Medidas y decimales

En consideración a la normas del System International, los números decimales se separan

por una coma (,) en todos los casos, Ej: 3,5N; 4,1km/h. Se excluirán de la regla anterior, y podrán ser indicados con punto (.) aquellos números que sean parte de una salida computacional que indique los decimales con puntos (programas

estadísticos, de computación de datos, etc.)

No se utilizará signo separador de miles. Ej: 1000G, no 1.000G. Todas las mediciones deben ser indicadas en sistema métrico.

### **Abreviaturas**

Salvo en las unidades de medida, se debe evitar la utilización de abreviaturas en el texto. En el caso que se requieran y cuando no se refieran a unidades de medida, la abreviatura debe ser indicada por primera vez en el texto, entre paréntesis y antecedida por el texto in extenso.

### **Nombre de Medicamentos**

En referencia a los medicamentos estos deben ser indicados con sus nombres genéricos.

### **Autoría**

Los manuscritos enviados a la revista deben ser inéditos, cada autor incluido se hace responsable de la totalidad del texto entregado a La Revista, y manifiesta haber participado activamente en la publicación de éste, asimismo se hace responsable de las consideraciones legales que de la publicación puedan ser emanadas.

Los derechos de autoría de las publicaciones enviadas a La Revista no son traspasados a ésta durante el proceso de edición, sino que se mantienen en poder de sus autores. Se concede a Revista Chilena de Estudiantes de Medicina el derecho de publicar por primera vez el artículo.

### **Plagio**

Según Committee on Publication Ethics (COPE). The COPE Report 2002. Guidelines on good publication practice. [monografía en la Internet]. Londres: COPE; 2002 [2008 02 26]. Se considera plagio el uso, para fines propios, de ideas de otros trabajos publicados o no publicados no citados. Ante sospecha de plagio se seguirá el protocolo indicado en Rojas-Revoredo et álter: Plagio en publicaciones científicas en el pregrado: experiencias y recomendaciones. RevMéd Chile 2007; 135: 1087-1088.



