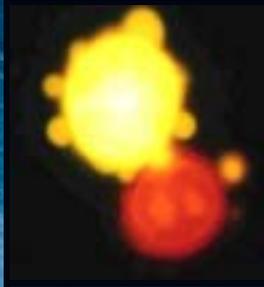


THEORIA

Volumen 17 (2) - 2008 • Universidad del Bío-Bío • Chile



Se incluye en este número:

Resúmenes del I Simposio sobre Jeraquización Académica, realizado el 18 y 19 abril de 2008 en la Universidad del Bío-Bío



THEORIA

REPRESENTANTE LEGAL
HÉCTOR GUILLERMO GAETE FERES (RECTOR)

EDITOR

ENRIQUE ZAMORANO-PONCE
Lab. de Genética Toxicológica
Departamento de Ciencias Básicas
Facultad de Ciencias
Universidad del Bío-Bío
ezamoran@ubiobio.cl

CO-EDITOR

GILDA VARGAS MAC-CARTE
Departamento de Matemática
Facultad de Ciencias
Universidad del Bío-Bío
gvargas@ubiobio.cl

EDITORIAL BOARD

TITO URETA ARAVENA
Universidad de Chile
tiureta@abello.dic.uchile.cl

ALEJANDRO BANCALARI MOLINA
Universidad del Bío-Bío
abancalari@ubiobio.cl

ANDRÉS GALLARDO BALLACEY
Universidad de Concepción
agallardo@udec.cl

DANIZA IVANOVIC MARINCOVICH
Instituto de Nutrición y Tecnología
de los Alimentos (INTA)
Universidad de Chile
daniza@uec.inta.uchile.cl

ROLANDO PINTO CONTRERAS
Pontificia Universidad Católica de Chile
rolpinto@puc.cl

MIRIAM CID URIBE
Pontificia Universidad Católica de Chile
mcidu@puc.cl

MARÍA MARTIN ZORRAQUINO
Universidad de Zaragoza
mamz@posta.unizar.es

CÉSAR HERNÁNDEZ ALONSO
Universidad de Valladolid - España
cesar@fyl.uva.es

MARÍA INÉS SOLAR
Universidad de Concepción
marsolar@udec.cl

CARLOS CASTILLO DURÁN
Instituto de Nutrición y Tecnología
de los Alimentos (INTA)
Universidad de Chile
ccastd@uec.inta.uchile.cl

ERIC OSVALDO DÍAZ
Instituto de Nutrición y Tecnología
de los Alimentos (INTA)
Universidad de Chile
ediaz@uec.inta.uchile.cl

ANGELO BENVENUTO VERA
Universidad de Concepción
abenven@udec.cl

CARLOS BARRIOS GUERRA
Universidad de Concepción
cbarrios@udec.cl

JUAN CARLOS ORTIZ ZAPATA
Universidad de Concepción
jortiz@udec.cl

PATRICIO PEÑAILILLO BRITO
Universidad de Talca
ppenaili@utalca.cl

MARTA ANA CARBALLO
Universidad de Buenos Aires
macarballo@dbc.ffyb.uba.ar

GILLERMO GUZMÁN DUMONT
Universidad de Nottingham
guillermo.guzman@nottingham.ac.uk

KARIN LOHRMANN SHEFFIELD
Universidad Católica del Norte
klohrman@ucn.cl

GABRIEL GATICA PÉREZ
Universidad de Concepción
ggatica@ing-mat.udec.cl

ELIZABETH VON BRAND SKOPNIK
Universidad Católica del Norte
evonbran@ucn.cl

DAVID DE MARINI
Environmental Protection Agency (EPA)
Research Triangle Park, NC, USA
demarini.david@epa.gov

CLAUDIO PINUER RODRÍGUEZ
Universidad de Concepción
cpinuer@udec.cl

IGOR SAAVEDRA GATICA
Universidad de Chile
director@dsi.uchile.cl

REGINALDO ZURITA CHÁVEZ
Universidad de La Frontera
rzurita@ufro.cl

MARÍA ANGÉLICA MARDONES
HERNÁNDEZ
Universidad del Bío-Bío
mamardon@ubiobio.cl

LUCÍA DOMÍNGUEZ ÁGUILA
Universidad de Concepción
ldomingu@udec.cl

DIRECCIÓN LEGAL

Avenida Andrés Bello s/n, Casilla 447, Chillán, Fono (56-42) 203082
theoria@pehuen.chillan.ubiobio.cl Pág. web: <http://ubiobio.cl/theoria>

ISSN 0717-196X Inscripción N° 84.867
Publicación Semestral

Derechos Reservados. Se permite reproducción con mención de la fuente. Las opiniones vertidas son de responsabilidad exclusiva de los firmantes y no representan necesariamente el pensamiento de la Universidad como tampoco el de la revista.

ASISTENTE DE TRADUCCIÓN
María Teresa Ulloa Enríquez
Departamento de Estudios Generales
Universidad del Bío-Bío
mulloa@ubiobio.cl

PRODUCCIÓN EDITORIAL
Oscar Lermanda

THEORIA

ISSN 0717-196X

Volumen 17 (2) - 2008 • Universidad del Bío-Bío • Chile

CONTENIDO

Editorial	5
Caracterización y nivel de conocimiento del cuidador informal de usuarios con dependencia severa adscritos al Centro de Salud Violeta Parra - Chillán. Characterization and knowledge level of the informal caregiver of patients with severe dependence belonging to the Violeta Parra Health Center. (<i>Artículo</i>). PAOLA BURGOS GARRIDO, VIVIANA FIGUEROA RODRÍGUEZ, MAURICIO FUENTES VERDUGO, INGRID QUIJADA HERNÁNDEZ, ELENA ESPINOZA LAVOZ (Chile)	7
Jerarquización académica en Ingeniería, Pontificia Universidad Católica de Chile. Academic Hierarchy at the Engineering School of the Pontificia Universidad Católica de Chile (<i>Ensayo</i>). ALDO CIPRIANO (Chile)	15
Genotoxicidad y citotoxicidad de pesticidas. Evaluación de los principios activos y formulaciones comerciales usadas en Argentina. Genotoxicity and cytotoxicity of pesticides. Evaluation of the active ingredients and commercial formulations used in Argentina. (<i>Revisión</i>). NORMA VIVIANA GONZÁLEZ, GABRIELA MOLINARI, SONIA SOLONESKI, MARCELO L. LARRAMENDY (Argentina)	27
Los nitroimidazoles como modelo de mutagénesis química y muerte celular. Nitroimidazoles as a model for chemical mutagenesis and cell death. (<i>Revisión</i>). MARCELA MABEL LÓPEZ NIGRO, MARTA ANA CARBALLO (Argentina)	47
Sistema de ecuaciones del modelamiento de cabeceo de un vehículo mediante Bond Graph. Equation system of the pitch movement of a vehicle done with the Bond Graph. (<i>Artículo</i>). JUAN CARLOS PARRA MÁRQUEZ (Chile)	63
Una mirada crítica desde la salud familiar: Acogida, vínculo y participación del usuario del Programa Cardiovascular. A critical view from a family health concept: Reception, link and participation of the user in the Cardiovascular Program. (<i>Ensayo</i>). JULIO PARRA FLORES, CAROLINA SEPÚLVEDA ROMERO, MARÍA ANGÉLICA MARDONES HERNÁNDEZ (Chile)	75
Resúmenes del I Simposio sobre Jerarquización Académica en Universidades Chilenas	85

EDITORIAL

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN UNIVERSIDADES CHILENAS

LA UNIVERSIDAD es central en el progreso de las naciones. Sus actividades la vinculan a la sociedad en muchos sentidos, siendo dos de ellos trascendentales. En el primero, debe existir sincronía entre su labor y lo que la sociedad demanda de ella; identificando de manera clara los requerimientos formativos de la comunidad en vistas al desarrollo de la misma. En el segundo, cristaliza una entendida diacronía, esto es, la universidad como acervo cultural, reuniendo antecedentes acerca de las causas que han influido el curso social de la humanidad, identificando hitos que explican el presente y proyectándolos, a fin de antelarse a los cambios sociales e incorporar innovaciones oportunas que den continuidad a su rol catalizador de este progreso (Saravia, 2004).

El valor del profesorado es irremplazable en esta misión. Su formación académica y trayectoria profesional son aspectos que influyen indudablemente en la calidad del quehacer de las instituciones y en tal sentido se edifica una de las particularidades más arraigadas en la profesión académica, cual es la de ser un “sistema jerarquizado”.

La universidad es un sistema jerarquizado por excelencia. Su profesorado nutre una red de interacciones internas y externas en base a jerarquías a las cuales les son propias tareas, que varían en complejidad según la formación y la trayectoria de los académicos y académicas en el sistema.

Estas interacciones van construyendo lo que se ha dado en llamar la carrera académica. En términos generales, la carrera académica en Chile ha tendido a converger hacia un único modelo ideal de académico, centrado en la producción de investigación. Sin embargo, subsisten en la trayectoria de la mayoría de los profesores universitarios chilenos otras “carreras académicas”, ancladas en la docencia y en la gestión, que no se encuentran bien reflejadas en ese modelo y mantienen con él una posición subordinada (Berríos, 2008).

En abril de 2008, la Universidad del Bío-Bío, llevó a cabo el primer Simposio sobre Jerarquización Académica en Universidades Chilenas. El objetivo de este

evento fue generar un espacio de debate, reflexión y diagnóstico del proceso de jerarquización en las universidades chilenas. Para ello, se convocó en la ciudad de Concepción a distinguidos académicos del país involucrados en procesos de jerarquización en sus respectivas universidades, quienes compartieron experiencias concretas y actuales en relación a esta problemática universitaria tan ligada al *ethos* del ser de cada institución.

THEORIA se convierte en registro histórico de ese simposio, al incluir en este número, los resúmenes de las ponencias de los invitados al evento, a quienes ofrezco un sentido agradecimiento por permitir socializar sus ideas a través de nuestras páginas.

DR. ENRIQUE ZAMORANO-PONCE
Editor

REFERENCIAS

- BERRÍOS, P. (2008) Normas y percepciones sobre carrera académica en Chile - Calidad en la Educación Nº 28, julio.
- SARAVIA, M. A. (2004) "Evaluación del Profesorado Universitario. Un enfoque desde la Competencia Profesional". Tesis para optar al título de Doctor. Universidad de Barcelona.

CARACTERIZACIÓN Y NIVEL DE CONOCIMIENTO DEL CUIDADOR INFORMAL DE USUARIOS CON DEPENDENCIA SEVERA ADSCRITOS AL CENTRO DE SALUD VIOLETA PARRA - CHILLÁN

CHARACTERIZATION AND KNOWLEDGE LEVEL OF THE INFORMAL CAREGIVER OF PATIENTS WITH SEVERE DEPENDENCE BELONGING TO THE VIOLETA PARRA HEALTH CENTER

PAOLA BURGOS GARRIDO, VIVIANA FIGUEROA RODRÍGUEZ, MAURICIO FUENTES VERDUGO, INGRID QUIJADA HERNÁNDEZ, ELENA ESPINOZA LAVOZ

Escuela de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud y los Alimentos, Universidad del Bío-Bío, Sede Chillán, e-mail elespino@ubiobio.cl

RESUMEN

El aumento de la población de personas dependientes condiciona la necesidad de un cuidador informal que brinde la atención que no pueden proveerse por sí mismos. Así surge la necesidad que dichos cuidadores tengan un nivel básico de conocimientos para cautelar la calidad de vida de los usuarios. El presente es un estudio descriptivo transversal, cuyo propósito fue identificar el nivel de conocimiento del cuidador informal de usuario con dependencia severa adscrito al centro de salud Violeta Parra de Chillán. El universo estuvo conformado por 58 cuidadores informales, obteniéndose una muestra de 40 cuidadores que cumplieran con los criterios de inclusión. Los datos se recolectaron a través de visitas domiciliarias, donde se aplicó un instrumento compuesto de 5 ítems: antecedentes demográficos del cuidador informal, prestaciones otorgadas por el centro de salud, evaluación del conocimiento del cuidador informal, sub-escala de depresión de Goldberg y entrevista sobre la carga del cuidador de Zarit. La prueba piloto se realizó en el Consultorio San Ramón Nonato, Chillán. La investigación se sustentó en la Teoría de Enfermería Virginia Henderson. Los resultados demuestran que 57% de los cuidadores posee nivel de conocimiento regular. El 97% corresponde a mujeres, 59% tiene entre 35-64 años, 32% tiene estudios básicos incompletos, 52% corresponde a dueñas de casa, 55% presenta depresión, 72% percibe su situación económica como regular, 34% desempeña la labor del cuidado entre 1 y 5 años, 55% presenta sobrecarga, 92% recibió visitas del profesional de enfermería y 97% del técnico paramédico, el 40% no participó de las capacitaciones realizadas por el centro asistencial. Para procesar los datos se utilizó el programa informático Excel y en el análisis estadístico se usaron frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

Palabras claves: Nivel de conocimiento, cuidador informal, dependencia severa.

ABSTRACT

The increasing number of dependent people has conditioned the needs of having informal caregivers taking care of elderly or disabled people, therefore the need for these people to have a basic knowledge in order to protect the life quality of the patients. This paper shows a transversal descriptive research whose objective was to identify the informal caregiver knowledge level about patients with severe dependence registered in the the Consultorio Violeta Parra de Chillán. The group was formed by 58 informal caregivers (CI), from which a sample of 40 Caregivers was obtained, which fulfilled with the inclusion criteria. Data were collected on May 2008, through home visits, where a questionnaire that included five items was applied. These items were:

demographic background of the informal caregiver, cares offered by the Health Center, knowledge evaluation of the informal caregiver, Goldberg's Sub-scale of depression, Zarit's interview of caregiver mental burden. Previous to data a pilot test was done in the Consultorio San Ramón Nonato, Chillán. The research was supported by Virginia Henderson's Theory. Results show that 57% of caregivers have a regular knowledge level. 97% are women; 59% are between 35-64 years old; 32% have incomplete elementary school education; 52% are housewives; 55% suffer from depression; 72% perceive their present economic situation as regular and 34% have been working in this job from 1 to 5 years. 55% of caregivers present overburden. 92% receive professional visits of registered nurses, 97% of paramedical technicians and 40% have not participated in training courses offered by the Health Center. Excel was used to process data and in the statistical analysis, frequencies, percentages and central tendency measures were used.

Keywords: Knowledge level, Informal caregiver, severe dependence.

Recibido: 14.10.07. Revisado: 26.10.07. Aceptado: 10.04.08.

INTRODUCCIÓN

Las personas necesitan atención desde que nacen hasta que mueren; cuidar es imprescindible para la vida y para la perpetuidad del grupo social. Lo ideal es promover el cuidado de uno mismo, pero en algunas situaciones no es posible hacerlo.

En la historia de los cuidados ha sido la mujer en el hogar la encargada de este aspecto; el objetivo prioritario de atención de la cuidadora era el mantenimiento de la vida frente a las condiciones adversas del medio. Posteriormente, con el auge del cristianismo se impulsó el desarrollo de los cuidados que pasaron a considerarse un deber sagrado y adquirieron un enfoque humanitario que previamente no habían tenido. Rápidamente florecieron congregaciones, hermandades y órdenes dedicadas al cuidado de los enfermos; las primeras fueron de mujeres, fundadas con el fin de realizar un trabajo social; destacaron como más importantes: las diaconisas, las viudas, las vírgenes, las marionas, la "meica" o machi de nuestro pueblo mapuche (Herrera, 2007). Otra de las mujeres que se destacó en la historia fue Florence Nightingale, enfermera inglesa, quien se hizo célebre prestando cuidados a los enfermos en los hospitales y a los heri-

dos durante la guerra de Crimea (Bibliografías en español, 2006).

Con el paso del tiempo esta situación se ha visto modificada por los avances técnicos y científicos que han dado lugar al cuidador formal, persona ajena al núcleo íntimo del individuo, que desarrolla la actividad de cuidar de una manera académica y profesional, siendo ésta remunerada. Por otra parte, se encuentra el cuidador informal, persona proveniente del círculo familiar o vecinal, que asume los cuidados de las personas no autónomas que están a su alrededor, desarrollando una función fundamental en nuestra sociedad.

En la actualidad la familia es quien proporciona, en mayor medida, los cuidados que requieren las personas dependientes, y es principalmente el cuidador informal el que ayuda a cubrir las necesidades que el usuario no puede satisfacer por sí mismo, viviendo con frecuencia situaciones a las que se enfrentan como un problema. Es allí donde radica la importancia del nivel de conocimiento que posean; para ello los centros de salud realizan orientaciones, evaluaciones y monitoreos del cumplimiento del programa; además de formar una tríada asistencial con el usuario y el cuidador informal, que debe cumplir con roles que, además de ser com-

plementarios, ayudan al cuidador en tareas complejas asociadas al cuidado integral.

En Chile, el cuidado de las personas con dependencia severa está influido por las tendencias demográficas, las condiciones familiares, las características culturales y las políticas sociales y de salud implementadas por el Estado. El Ministerio de Salud (MINSAL) el año 2007, aprobó el programa de apoyo al cuidado domiciliario de personas de toda edad con discapacidad severa o pérdida de autonomía, conocido con el nombre de Medida B6, que forma parte de las 36 acciones prioritarias definidas por el Gobierno. Una de sus tareas de operacionalización apunta a dar un plan de apoyo al cuidador de personas en situación de dependencia severa, como una manera de aportar al conocimiento de éste, a través de talleres de entrenamiento y/o asesoramiento directo en el domicilio en técnicas de manejo básico y apoyo psicosocial (MINSAL, 2007).

Hay muchas herramientas que facilitan el trabajo del cuidador informal, por lo que es importante recordar que su tarea se puede ver facilitada gracias a la adquisición de conocimientos básicos del cuidar, para así mejorar la calidad de vida tanto del usuario con dependencia severa como de su núcleo familiar.

PRESENTACIÓN Y FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

Ser cuidador familiar de una persona con dependencia es una experiencia que transforma la vida y requiere conocimiento, valor y paciencia para ejercer su tarea de manera hábil; pudiendo incrementarse si recibe la orientación adecuada. El temor por el desconocimiento de la enfermedad y demandas físicas, falta de pericia para manejar las diferentes necesidades y reacciones emocionales del paciente y de la familia, pueden hacer aún más difícil su tarea. Es ahí donde

surge la necesidad de que los profesionales de enfermería elaboren un plan de cuidados no sólo para el usuario, sino también para el cuidador informal, asumiendo un papel protagónico en la ejecución de programas asistenciales, educativos y de apoyo con relación a la preparación de los cuidadores familiares para el trabajo que deben asumir en el cuidado de la persona con dependencia severa (Vega, 2007).

Por lo anterior, se considera que la implementación de la medida ministerial brinda al cuidador informal nuevos conocimientos para otorgar una mejor calidad de vida a los usuarios con dependencia severa; sin embargo, el sistema de salud actual continúa centrado en la atención de enfermedades, por lo que se requiere una renovación en este tema, proporcionando ayuda social, psicológica y económica, como también en el conocimiento del cuidado y así potenciar esta red informal cuyo futuro es incierto y asegurar un cuidado de calidad al usuario postrado.

Es por ello que los autores han encontrado de gran relevancia la ejecución del presente estudio, orientado a identificar el nivel de conocimiento de los cuidadores informales que proveen específicamente atención a personas con dependencia severa en nuestro país, y de esta forma poder intervenir oportunamente, realizando capacitación en el cuidado, ayudando al cuidador en la toma de decisiones, disminuyendo la ansiedad y permitiéndole actuar con seguridad ante la adversidad, por ende prevenir complicaciones futuras del cuidador.

OBJETIVOS GENERALES

- I. Determinar el nivel de conocimiento del cuidador informal.
- II. Determinar las características demográficas del cuidador informal.

- III. Determinar las prestaciones otorgadas por el centro de salud
- IV. Identificar los antecedentes de salud del cuidador informal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, de corte transversal, cuyo universo estuvo conformado por 58 cuidadores informales de usuarios con dependencia severa adscritos al centro de salud Violeta Parra de Chillán. La muestra estuvo formada por 40 cuidadores informales, que se obtuvieron de la planilla “Registro del cuidado domiciliario de personas de toda edad postradas con discapacidad severa o pérdida de la autonomía” de dicho centro de salud y que cumplían con los criterios de inclusión. Se realizó visita domiciliaria a los cuidadores en la que manifestaron su acuerdo de participar firmando un consentimiento informado. Se les aplicó sub-escala de depresión de Goldberg, entrevista sobre la carga del cuidador de Zarit y el instrumento confeccionado por los autores de esta investigación, denominado “Nivel de conocimiento y perfil del cuidador informal, de usuarios con dependencia severa” en el que se consulta por antecedentes demográficos del cuidador informal, prestaciones otorgadas por

el centro de salud y evaluación del conocimiento para cuidadores informales de usuarios con dependencia severa, cuyas preguntas se basaron en el material educativo entregado por el Servicio de Salud Ñuble (SSÑ) a los encargados del plan de apoyo a los cuidadores de usuarios con diferentes niveles de dependencia. Para verificar la comprensión del instrumento se realizó prueba piloto en el Consultorio San Ramón Nonato de Chillán.

En la organización y proceso de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel. Por ser un estudio descriptivo, no se usaron pruebas estadísticas, sólo frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

El 40% de los cuidadores informales tenía un nivel de conocimiento bueno, el 57% conocimiento regular, y el 3% restante un nivel de conocimiento malo (Figura 1).

En las preguntas relacionadas al sistema digestivo, el 45% de las personas desconoce la función de éste, sin embargo el 97% de los encuestados reconoce la importancia de la alimentación para el individuo y el 100% responde correctamente a la pregunta sobre posición para alimentar al usuario postrado.

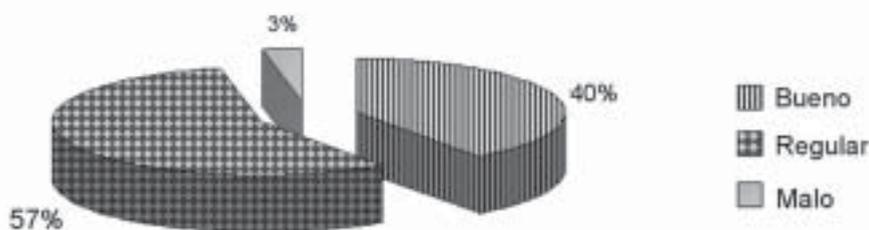


Figura 1. Nivel de conocimiento del cuidador informal.

Respecto a la cantidad de agua recomendada para beber diariamente, 38% de los cuidadores responde erróneamente.

Frente al conocimiento sobre estitiquez, el 3% obtuvo respuestas incorrectas; el 5% no conoce qué alimentos la producen y el 45% no sabe cómo actuar frente al manejo de ésta.

El 75% de los cuidadores refiere que se pondría en contacto con el equipo de cabecera y/o servicio de urgencia si surge algún problema. Sin embargo, el 25% restante no tiene claro cómo actuar en esta situación.

Referente al conocimiento sobre la necesidad de realizar cambio de posición al usuario postrado, el 100% de los encuestados respondió correctamente; sin embargo el 45% respondió incorrectamente sobre la técnica que debe utilizar para realizar dichos cambios de posición y un 5% no conoce cómo prevenir los dolores y heridas en la piel.

El 97% de los cuidadores de usuarios con dependencia severa son de sexo femenino.

La edad de los encuestados en promedio es de 55 años, con un mínimo de 19 y un máximo de 86. La edad que más se repite es de 65 años. El 3% corresponde a cuidadores

informales menores de 20 años, el 5% tenía entre 20 y 34 años, el 59% entre 35 y 64 años, y el 33% es mayor de 65 años.

Del total de los cuidadores informales, el 32% tenía enseñanza básica incompleta, el 8% terminó sus estudios básicos, un 44% cursó educación media y el 16% estudió educación superior, de ellos sólo el 13% los terminó.

El 5% de los cuidadores informales percibió que su situación económica actual era buena, mientras que un 72% la consideraba regular y el 23% mala.

El 52% de los cuidadores era dueña de casa, el 24% jubilado o pensionado, el 10% tenía un trabajo de tiempo completo, un 8% un trabajo parcial, un 3% se encontraba sin trabajo y un 3% era estudiante.

Del total de visitas domiciliarias realizadas en los últimos 6 meses, destaca el alto porcentaje de cuidadores que refieren haber sido visitados por parte del profesional de enfermería y el técnico paramédico, siendo inferior el porcentaje de visitas del médico y muy por debajo de los anteriores el del kinesiólogo, nutricionista y asistente social (Figura 2).

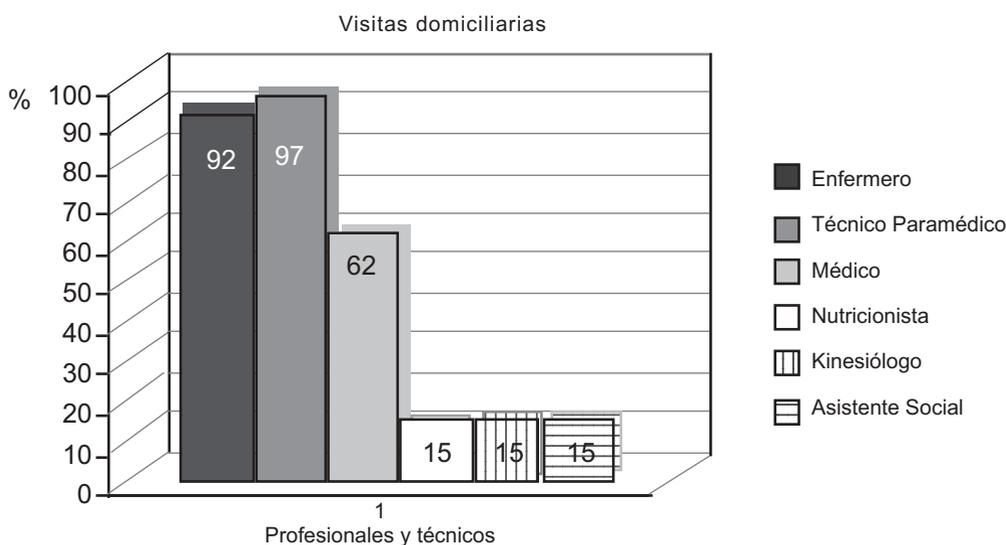


Figura 2. Apoyo multidisciplinario otorgado por equipo de cabecera.

Del 60% de los cuidadores que participó en las capacitaciones, el 49% asistió a una capacitación previa, el 8% refirió haber tenido dos y un 3% más de dos capacitaciones previas. Cabe destacar que el 40% de los cuidadores informales no asistió a ellas.

El 100% de los cuidadores han recibido visitas en los últimos seis meses por parte del equipo de cabecera del centro de salud Violeta Parra.

El 34% de los encuestados llevaban entre 1 y 5 años cuidando a una persona con dependencia severa, el 33% más de 10 años, el 18% entre 6 y 10 años, y el 15% lleva menos de 1 año a cargo de estos usuarios.

El 55% de los cuidadores informales presentó algún grado de sobrecarga.

Del 100% de los cuidadores informales que presentaron sobrecarga, el 73% corresponde a sobrecarga intensa y el 27% sobrecarga leve.

Del total de cuidadores, el 55% clasifica como probable caso de depresión.

DISCUSIÓN

El perfil del cuidador informal coincide con los resultados obtenidos en investigaciones realizadas por Jiménez (2003) y Báez y Labbé (2004), en las que se observa el predominio del sexo femenino, el desempeño como dueña de casa, edad entre los rangos de 35 y 64 años y estudios básicos incompletos. Cabe destacar que los cuidadores informales que señalaron tener estudios superiores no desempeñaban su profesión o lo hacían a tiempo parcial.

En relación al tiempo dedicado a la labor del cuidado, un 34% se encuentra entre 1 y 5 años, lo que concuerda con los resultados de Garrido (2005); 33% lleva más de 10 años, datos que se ajustan a los obtenidos por Baez y Labbé (2004).

El 5% de los cuidadores informales tenía una buena percepción de su situación eco-

nómica, mientras que un número importante (23%) la percibía como mala y el 72% restante refirió percibir una regular situación económica, lo que podría afectar la satisfacción de las necesidades básicas del usuario y del cuidador.

La sobrecarga se encuentra presente en un 55% de los cuidadores, de este 100% (n=22) el 73% corresponde a sobrecarga intensa y el 27% restante a sobrecarga leve, datos concordantes con el estudio de Ubierto *et al.* (2005), donde el grado sobrecarga del cuidador informal corresponde a una media de 61,20 puntos en la escala de Zarit, perteneciendo a nivel de sobrecarga intensa.

Según la escala de depresión de Goldberg, del total de cuidador informal, un 55% presentaba sintomatología depresiva, datos concordantes con resultados observados en el estudio de Jiménez (2003), donde se determinó que el 87,6% refiere por lo menos una molestia asociada a su labor, siendo una de ellas la depresión. Esto puede influir en que el cuidador no pueda ejercer su rol en óptimas condiciones. El 100% de los cuidadores recibió visita domiciliaria en los últimos 6 meses por parte de algún miembro del equipo de cabecera.

El 92% refiere haber sido visitado por el profesional de enfermería, quien proporciona un mejor nivel de educación sanitaria y promoción de autocuidado en salud del individuo y familia, reforzando de esta forma las prácticas de cuidado; el 97% de los cuidadores informa haber recibido visita por el técnico paramédico, lo que muestra que el equipo de enfermería es quien desarrolla en mayor medida esta labor.

El cuidado puede ser algunas veces inadecuado y/o una presión agobiante para la familia, es por ello que se debe considerar la modesta inversión en comparación con los potenciales beneficios que trae consigo la realización de actividades educativas o capacitaciones constantes a los cuidadores, siendo eficaces en la transmisión de conoci-

miento, para optimizar el desempeño en los cuidados y mejorar la calidad de vida tanto de ellos como del usuario dependiente; situación que se ve demostrada por Báez y Labbé (2004), y Cassidy *et al.* (2002), quienes, al aplicar un test de evaluación de conocimientos antes y después de realizar intervenciones educativas, observaron un aumento promedio en las calificaciones de 21,24% y 22,4%, respectivamente, lo que debería reflejarse en la calidad de los futuros cuidados.

El 57% de los cuidadores informales presenta un nivel de conocimiento regular, el 40% es bueno y el 3% clasifica en el rango de malo. Destaca un alto porcentaje de respuestas erradas en las preguntas sobre sistema digestivo, manejo de la estitíquez y técnica del cambio de posición de usuario postrado; lo contrario ocurre en las preguntas sobre con quién debe ponerse en contacto si ocurre algún problema, importancia de la alimentación, posición del usuario postrado para ser alimentado, prevención de dolores y heridas en la piel, perjuicio del no cambio de posición del usuario postrado, qué es la estitíquez y alimentos que la producen. Cabe destacar que en el momento de la encuesta los cuidadores hicieron referencia a que muchas de las inquietudes respecto al cuidado de sus familiares fueron resueltas en el momento de las visitas por parte del equipo de salud, especialmente el de enfermería (92% enfermero (a), 97% técnico paramédico), quienes tienen un mayor grado de cumplimiento en esta actividad.

CONCLUSIONES

Al término del presente estudio se puede concluir que:

El 97% de los cuidadores son mujeres con un promedio de edad de 55 años, una cifra importante de cuidadores no terminó sus estudios básicos (32%), el 24% finalizó la

enseñanza media y un 13% alcanzó la educación superior completa, destacando que muy pocos estaban desempeñándose profesionalmente. Del total de cuidadores, la mayoría son dueñas de casa (52%), el 72% percibe tener una situación económica regular, siendo la minoría (5%) quienes refirieron tener una buena situación económica.

El 100% de los cuidadores recibió visitas domiciliarias por parte del equipo de cabecera del centro de salud Violeta Parra en los últimos 6 meses previo a la aplicación del instrumento, en el 97% de las visitas asistió el técnico paramédico; en el 92%, la enfermera; en el 62% el médico y solamente en un 15% de los casos acudió nutricionista, asistente social o kinesiólogo.

El 60% de los cuidadores informales pertenecientes al programa de postrados del centro de salud Violeta Parra participó en una o más capacitaciones realizadas por parte de este centro de salud; sin embargo un alto porcentaje (40%) no asistió a ellas.

El 55% presentaba algún grado de sobrecarga, según entrevista de la carga del cuidador de Zarit, de este porcentaje (n=22) el 73% manifestaba una sobrecarga intensa y el 27% califica como sobrecarga leve. Se observa también en un 55% de los encuestados posibles casos de depresión, según la sub-escala de depresión de Goldberg.

Un 34% lleva desempeñando el rol del cuidado entre 1 y 5 años, seguido por un 33% de ellos que llevaba más de 10 años como cuidador informal.

El 3% de los encuestados tuvo un nivel de conocimiento clasificado como malo, el 57% de ellos regular y el 40% restante como bueno, según evaluación del conocimiento del cuidador informal. Estos datos permitieron conocer las áreas más fuertes y débiles del conocimiento de los cuidados otorgados por el cuidador al usuario dependiente, esto permite que la atención primaria en salud en el futuro oriente sus esfuerzos en

fortalecer aquellas áreas deficientes, sin dejar de lado la problemática a la cual se ve enfrentado el cuidador informal al desempeñar este rol y de esta forma mejorar la calidad de vida tanto del usuario dependiente como del cuidador.

REFERENCIAS

- BÁEZ M., LABBÉ S. (2004) Efectos de una intervención educativa en los conocimientos de los cuidadores informales de enfermos dependientes. Tesis para optar al grado académico de Licenciado en Enfermería y el título profesional de Enfermera Matrona. Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Medicina Escuela de Enfermería. Santiago.
- BIBLIOGRAFÍAS EN ESPAÑOL (2006) Protestantes que dejaron una huella en la historia [en línea] <http://biografas.blogspot.com/2006/11/florence-nightingale.html> [Fecha consulta: 8 abril de 2008].
- CASSIDY, E., HILL, S., CALLAGHAN, O. (2002) Eficacia de una educación psicoeducativa en la mejora del conocimiento de los familiares sobre la esquizofrenia y la reducción de nuevas hospitalizaciones, Irlanda. [en línea] <http://www.medynet.com/elmedico/publicaciones/europeanpsy2002/2/117-122.pdf> [Fecha consulta: 21 marzo 2008].
- GARRIDO, M. (2005) Calidad de vida de cuidadores informales. Santiago Chile [en línea] <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=425159&indexSearch=ID> [Fecha consulta: 20 marzo de 2008].
- HERRERA, E. (2007) Cuidadoras y cuidadores de personas dependientes y enfoque de género en Chile [en línea] www.fonadis.cl/tools/resources.php?id=1584 [Fecha de consulta: 18 marzo de 2008].
- JIMÉNEZ, M. (2003) Perfil epidemiológico del cuidador en el servicio de atención domiciliaria geriátrica de la clínica geriátrica "San José" PNP [en línea] Cybertesis Perú. Disponible en \t «_parent» http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2003/jimenez_vm/html/index-frames.html [Fecha de consulta: 27 septiembre de 2007].
- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE (2007) Plan de apoyo al cuidador de personas en situación de dependencia severa.
- UBIERGO, M., REGOYOS, S., VICO, M., REYES, M. (2005) El soporte de enfermería y la claudicación del cuidador informal. *Revista Enfermería Clínica*. 15 (4): 199-205.
- VEGA, O. (2007) Habilidad de cuidado de los cuidadores familiares de discapacitados por enfermedad cerebrovascular del norte de Santander Colombia. [en línea] http://www.chospab.es/investen/diferido/presentaciones/mesa_7/Vega.pdf [Fecha de consulta: 10 julio de 2008].

Ensayo / Essay

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN INGENIERÍA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

ACADEMIC HIERARCHY AT THE ENGINEERING SCHOOL
OF THE PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE

ALDO CIPRIANO

Departamento de Ingeniería Eléctrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, e-mail aciprian@ing.puc.cl

RESUMEN

De los diversos elementos que contribuyen a estructurar una institución de educación superior de excelencia, sin duda que es el cuerpo académico el elemento central. Aún más, en toda universidad, la formación, el compromiso y la creatividad de los profesores son claves para su desarrollo institucional, cualquiera que sea la dimensión que se considere. Un cuerpo académico con profesores graduados en universidades prestigiadas, bien remunerados, con espíritu de cuerpo y una estrategia de desarrollo futurista y orientada hacia un mundo global, aunque sea muy pequeño en relación a los estándares habituales, permite realizar docencia, investigación y extensión de calidad, desarrollar programas de postgrado ambiciosos, atraer a aquellos a los mejores alumnos de pregrado, formar profesionales bien considerados por el medio externo, aprobar proyectos de investigación con financiamiento importante, publicar en revistas y congresos reconocidos, transferir el resultado de sus investigaciones a la industria, y, cerrando el círculo, obtener recursos para seguir mejorando y ampliándose. Crear y mantener un cuerpo académico de excelencia requiere de procesos de selección, evaluación y promoción que sean conocidos y rigurosos. La contratación de egresados jóvenes de gran potencial, ya sea con el grado de doctor o con motivación para obtenerlo en centros exigentes, es un componente esencial. También lo es la existencia de incentivos acordes a la productividad, con el fin de asegurar la dedicación completa a la actividad académica durante toda la carrera. Asimismo, se debe contar con mecanismos que permitan renovar oportunamente la planta académica, sin desaprovechar la experiencia de los profesores en edad de dar término a su actividad de jornada completa. En esta presentación se describen los mecanismos de jerarquización existentes en una Escuela de Ingeniería líder en educación, investigación y extensión. Se detallan los factores que se consideran en los procesos de contratación, evaluación y promoción, la forma en que estos procesos se implementan, y las modificaciones que se están realizando para potenciar el plan de desarrollo de la universidad para los próximos años.

Palabras claves: Jerarquía académica, Ingeniería, criterios jerarquización, excelencia académica.

ABSTRACT

Of the different elements that contribute to structure a Higher Education Institution of excellence, there is no doubt that the academic faculty members play a major role. Even more in every university the formation, commitment and creativity of the professors are essential for its institutional development no matter what the dimension to be considered is. An academic faculty with professors graduated from prestigious universities, well paid, with body spirit, with a futurist development strategy oriented towards a global world, although they can be very small in number compared to common standards, allows to perform high-quality teaching, research and extension. They can also develop ambitious post-graduated programs attracting the best under-graduated students, they can form well considered professionals, they can obtain research projects

with important financing, they can publish in prestigious journals and congresses, they can transfer the results of their researches to the industry and to close the circle, they are able to obtain more funds to continue improving and growing. To create and monitor an academic faculty of excellence requires well-defined, rigorous selection, evaluation and promotion processes. The hiring of young graduates with great potential either holding a doctor's degree or motivated to get it in order to assure a complete full time work (not working for another institution) of the academic activity. It is also important to have mechanisms that allow to renew in due time the academic faculty members without wasting the experience of fulltime professors who are about to retire. In this presentation the existing mechanisms of a leading School of Engineering in education research and extension are discussed. The facts considered in the hiring, evaluation and promotion processes are described, also the way in which these processes are described, also the way in which these processes are implemented and the modifications that are performed to boost the development plans of the University for the next years.

Keywords: Academic hierarchy, engineering, ranking criteria, academic excellence.

Recibido: 10.04.08. Revisado: 03.05.08. Aceptado: 12.07.08.

1. INTRODUCCIÓN

De los diversos elementos que contribuyen a estructurar una institución de educación superior de excelencia, sin duda que es el cuerpo académico el elemento central. Aún más, en toda universidad la formación, el compromiso y la creatividad de los profesores son claves para su desarrollo institucional, cualquiera que sea la dimensión que se considere. Un cuerpo académico con profesores graduados en universidades prestigias, bien remunerados, con espíritu de cuerpo y una estrategia de desarrollo futurista y orientada hacia un mundo global, aunque sea muy pequeño en relación a los estándares habituales, permite realizar docencia, investigación y extensión de calidad, desarrollar programas de postgrado ambiciosos, atraer a aquellos a los mejores alumnos de pregrado, formar profesionales bien considerados por el medio externo, aprobar proyectos de investigación con financiamiento importante, publicar en revistas y congresos reconocidos, transferir el resultado de sus investigaciones a la industria y, cerrando el círculo, obtener recursos para seguir mejorando y ampliándose.

Crear y mantener un cuerpo académico de excelencia requiere de procesos de selección, evaluación y promoción que sean conocidos y rigurosos. La contratación de egresados jóvenes de gran potencial, ya sea con el grado de doctor o con motivación para obtenerlo en centros exigentes, es un componente esencial. También lo es la existencia de incentivos acordes a la productividad, con el fin de asegurar la dedicación completa a la actividad académica durante toda la carrera. Asimismo, se debe contar con mecanismos que permitan renovar oportunamente la planta académica, sin desaprovechar la experiencia de los profesores en edad de dar término a su actividad de jornada completa.

En este ensayo se describen los mecanismos de jerarquización existentes en una Escuela de Ingeniería líder en educación, investigación y extensión. Se detallan los factores que se consideran en los procesos de contratación, evaluación y promoción, la forma en que estos procesos se implementan, y las modificaciones que se están realizando para potenciar el Plan de Desarrollo de la Universidad para los próximos años.

2. LA UNIVERSIDAD CATÓLICA

La Pontificia Universidad Católica de Chile fue fundada el 21 de junio de 1888, a instancias de un grupo de católicos motivados por crear en Chile una institución de educación superior que, inspirada en la doctrina cristiana y siguiendo el ejemplo de los países europeos, promoviera la excelencia académica y los valores éticos. La Universidad Católica inició su actividad con 10 profesores y 50 alumnos, agrupados en dos cursos, leyes y un propedéutico en matemáticas, el cual dio origen a la Escuela de Ingeniería.

Próxima a celebrar los 120 años de su fundación al momento de la preparación de este ensayo, la Universidad Católica está estructurada en 18 facultades. Según cifras 2007, su cuerpo académico lo integran 1.700 profesores de jornada completa y media jornada, y casi 900 profesores de jornada parcial. Ofrece 288 programas de estudio, de los cuales 87 son de magíster y 28 de doctorado. Atiende 21.650 alumnos, entre los cuales se encuentran 2.000 estudiantes de magíster y 700 de doctorado. Anualmente titula 2.100 profesionales, y gradúa unos 560 magíster y casi 60 doctores. Desarrolla 564 proyectos de investigación y tiene acuerdos de cooperación con 370 instituciones de 49 países.

De acuerdo al THES-QS World University Ranking 2007, elaborado por el Times Higher Education Supplement de Londres, que posiciona a 400 universidades de todo el mundo, la Pontificia Universidad Católica de Chile está en el lugar 239, la segunda en Latinoamérica después de la Universidad Nacional Autónoma de México.

3. POSICIONAMIENTO ESTRATÉGICO

Como misión, la Pontificia Universidad Católica de Chile se ha planteado ser “una co-

munidad educativa que cultiva, de modo riguroso y crítico, un saber iluminado por la fe y lo comparte con la sociedad, aportando así a la construcción de una nación auténticamente humana, basada en la verdad, la libertad, la justicia, la paz y la solidaridad”.

La UC participa de la misión evangelizadora de la Iglesia y desea contribuir eficazmente a ella desde el ámbito de la educación superior y el diálogo con la cultura. Para ello propone:

- Un proyecto educativo orientado a la formación de personas íntegras.
- Un compromiso con el bien común y la búsqueda de la verdad.
- Una proyección en el ámbito académico internacional.
- Un permanente diálogo con la sociedad.
- Un marco organizacional caracterizado por una gestión centrada en las personas.
- Una generación de fuentes estables de financiamiento.

En su Plan de Desarrollo Estratégico 2005-2010 la Universidad Católica ha formulado los siguientes desafíos:

- Identidad católica.
- Excelencia académica.
- Servicio a la sociedad.
- Participación en el ámbito académico internacional.
- Mejoramiento de la infraestructura e instrumentos de gestión.

Para el cumplimiento de su misión, la UC incluye como ejes de desarrollo:

- El proyecto educativo.
- La investigación y el doctorado.
- La internacionalización.
- Los vínculos con la sociedad.
- Los académicos y sus directivos.
- El personal administrativo y los recursos.

4. POLÍTICAS DE GESTIÓN DEL CUERPO ACADÉMICO

De acuerdo a su Plan de Desarrollo, la UC considera que para ofrecer un programa de estudios de nivel competitivo a escala internacional es necesario contar con académicos de probada excelencia en docencia e investigación y mantener políticas que hagan atractiva su permanencia en la universidad. Ello implica el desafío de ofrecer un ambiente de trabajo grato y estimulante, remuneraciones competitivas, oportunidades de perfeccionamiento y diversas formas de reconocimiento por el trabajo bien hecho en el campo de la investigación, la docencia y la extensión. Por ello se ha planteado como prioridades:

- Desarrollar un ambiente que preserve y estimule los valores propios de la universidad.
- Perfeccionar las políticas de selección, calificación, promoción y retiro de académicos y directivos.
- Fomentar el perfeccionamiento continuo a través del apoyo para acceder a becas y otros recursos.
- Estudiar estímulos focalizados y criterios de medición de productividad académica y directiva.

En el marco de su Plan de Desarrollo, la Universidad Católica decidió revisar y perfeccionar sus estructuras y mecanismos de contratación y seguimiento de sus académicos, para lo cual se propuso, discutió y aprobó por parte del Consejo Superior de la Universidad un documento sobre Políticas de Gestión del Cuerpo Académico y un nuevo Reglamento del Documento, el cual entró en vigencia en mayo de 2008.

Las Políticas de Gestión del Cuerpo Académico plantean 10 lineamientos básicos, a saber:

- 1) Gestión institucional centrada en las personas.
- 2) Desafíos de nuestra identidad católica.
- 3) Base común y perfil diferenciado del académico UC.
- 4) Deberes y derechos de los académicos.
- 5) Carrera y categorías académicas.
- 6) Proceso de selección de los nuevos académicos.
- 7) Política de acogida, perfeccionamiento y desarrollo académico.
- 8) Evaluación periódica, rigurosa e informada.
- 9) Remuneraciones basadas en equidad, categoría y productividad.
- 10) Políticas relativas al cese de las labores académicas.

Estos lineamientos básicos se detallan en sus alcances en el mismo documento y se materializan en un nuevo Reglamento del Académico.

Como a la fecha de preparación de este ensayo el nuevo Reglamento no se encontraba aún promulgado, el análisis siguiente se realizará en base al Reglamento del Académico vigente desde 1998. Luego de este análisis se indicarán las principales modificaciones que genera el nuevo Reglamento.

5. REGLAMENTO DEL ACADÉMICO 1998

Este documento, de 21 páginas y estructurado en 9 títulos, 53 artículos permanentes y 5 transitorios, se inicia con la definición de un académico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, como “una persona nombrada por el Rector para realizar las labores propias de la Universidad a través de sus Facultades, en alguna de las diversas categorías establecidas por este Reglamento y mientras el nombramiento se mantenga vigente”. Además se indica que los académi-

cos asumen el compromiso principal en la consecución de los objetivos de la universidad y sus facultades. Los académicos son nombrados en categorías de acuerdo con sus méritos académicos y con la responsabilidad de sus funciones. Las categorías académicas se clasifican en ordinarias y especiales y son independientes del régimen de dedicación horaria. Son ordinarias aquellas categorías cuyos miembros realizan funciones de carácter permanente en la universidad, se incorporan a la carrera académica y gozan de la plenitud de los derechos reconocidos en el presente Reglamento. Son especiales aquellas categorías cuyos miembros desempeñan temporalmente determinadas funciones académicas. Los integrantes de las categorías académicas especiales no pueden ser elegidos como miembros de organismos colegiados ni como autoridades unipersonales, ni participar en la elección de dichos miembros o autoridades.

De acuerdo al Reglamento 1998, las categorías académicas ordinarias son: Profesor Titular, Profesor Adjunto, y Profesor Auxiliar. Las categorías académicas especiales son: Profesor Visitante, Profesor Titular Asociado, Profesor Adjunto Asociado, Profesor Auxiliar Asociado, Instructor Asociado e Investigador Asociado.

Designación en categorías

Para cada categoría académica el Reglamento plantea un conjunto de requerimientos que dicen relación con: la trayectoria personal y académica, el compromiso con la misión de la Universidad, el reconocimiento en la disciplina, la formación, el período en que se ha servido en la Universidad, la aprobación de diversas instancias.

Así, en el caso del Profesor Titular se requiere:

- a) Haber demostrado en su trayectoria personal y académica un compromiso con la misión de la Universidad y los valores que la sustentan;
- b) Haber alcanzado un amplio reconocimiento en su disciplina, como resultado de una contribución original y significativa a ella, reflejada en el desarrollo sostenido de una actividad relevante en docencia, investigación, formación de personas, creación artística o desempeño profesional;
- c) Haber recibido una formación de postgrado de alto nivel;
- d) Haber servido, por un período suficiente y en ningún caso inferior a diez semestres en la categoría de Profesor Adjunto en la Universidad o en la equivalente de otras universidades;
- e) Haber sido aprobado por el Consejo de la Facultad respectiva, a proposición de su Decano, de acuerdo con las normas que establece el presente Reglamento y aquellas de cada Facultad; y
- f) Contar con la aprobación del Consejo Superior.

Para la designación en las restantes categorías se relajan algunas de estas condiciones. Así por ejemplo, en el caso del Profesor Adjunto, los requisitos b) y c) indican:

- b) Haber alcanzado reconocimiento en su disciplina como resultado de una contribución significativa a ella, reflejada en el desarrollo de una actividad relevante en docencia, investigación, creación artística o desempeño profesional;
- c) Estar en posesión del grado académico de licenciado o de un título profesional universitario, y preferentemente haber recibido una formación de postgrado de alto nivel.

También existen diferencias en cuanto a las instancias de aprobación y el período de nombramiento. Así, la designación de Profesor Adjunto o Profesor Auxiliar es aprobada por el Consejo de Facultad. Para aprobar la designación de Profesores Titulares, el Consejo Superior recibe un resumen de los antecedentes, un informe emitido por la Comisión de Profesores Titulares del mismo Consejo, y un informe del Vice Gran Canciller de la Universidad. El nombramiento de Profesor Titular o Profesor Adjunto tiene carácter de indefinido, mientras el nombramiento de Profesor Auxiliar se extiende por períodos de hasta tres años renovables. Si al cabo de nueve años el Profesor Auxiliar no es promovido a la categoría académica de Profesor Adjunto, sólo se le puede renovar su nombramiento en categoría asociada.

Provisión de cargos académicos

De acuerdo al Reglamento, la provisión de los cargos académicos de categorías ordinarias y especiales se debe hacer por selección objetiva de antecedentes entre candidatos buscados dentro o fuera de la Universidad o por promoción por méritos académicos, según las normas y procedimientos que fijen los reglamentos respectivos de cada facultad. Para estos efectos existe una Comisión Asesora del Decano, designada por éste y con acuerdo del Consejo de Facultad.

Calificación de los académicos

El Reglamento indica que los académicos de la universidad deben estar sometidos a una constante evaluación de la calidad de su trabajo, la que debe tenerse en cuenta para su promoción en la carrera académica, para la determinación de sus remuneraciones y para la asignación de funciones de responsabili-

dad individual dentro de la facultad a la que pertenecen. Esta evaluación es realizada por una Comisión de Calificación asesora del Decano, la que se reúne a lo menos cada dos años para pronunciarse sobre la calidad del trabajo de cada académico. La Comisión de Calificación está integrada por un mínimo de tres académicos, de los cuales al menos un tercio debe ser externo a la Facultad y nombrado por el Rector.

La Comisión califica con uno de los siguientes conceptos: Muy Bueno, Bueno, Con Observaciones e Insuficiente. Las calificaciones “Muy Bueno” y “Bueno” se entienden como necesarias para fines de promoción, determinación de remuneraciones y asignación de funciones de responsabilidad. La calificación “Insuficiente” o la reiteración de la calificación “Con Observaciones” se entiende como una recomendación para poner fin al contrato y nombramiento del académico así calificado. Las calificaciones de un académico son dadas a conocer únicamente al Decano y al académico.

En la evaluación debe considerarse la calidad con que el académico ha realizado sus actividades de docencia, investigación, extensión, administración y servicio universitario. Debe valorarse especialmente el trabajo que se realice para la formación de nuevas generaciones de académicos. Además, se entiende como inseparable de un adecuado desempeño el respeto a los principios contenidos en la Constitución Apostólica *Ex Corde Ecclesiae*, la Declaración de Principios y los Estatutos de la Universidad. El Consejo de Facultad, a proposición del Decano, puede establecer las normas reglamentarias que garantizan un adecuado proceso de calificación.

El término de la calidad de académico

Entre las razones que el Reglamento invoca para el término de la calidad de académico

se señalan la renuncia, una calificación insuficiente y cumplir 65 años de edad. La calidad de académico puede ser excepcionalmente prorrogada por acuerdo del Consejo de la Facultad, a proposición del Decano, por períodos de hasta tres años, hasta alcanzar el límite de 70 años de edad. Alcanzada esta edad, la calidad de académico puede ser prorrogada sólo por acuerdo del Consejo Superior y en los términos que éste señale. Los Profesores Titulares que han cumplido 65 años no pierden su calidad de académico y conservan su categoría de por vida, manteniendo sólo las prerrogativas de las categorías académicas especiales. El Reglamento del Académico también consigna deberes y derechos. Se indica que todo académico tiene derecho a una remuneración justa y a su pago oportuno y que los Profesores Titulares y Adjuntos, después de cada seis años de servicios a la universidad en categorías ordinarias, tienen derecho a solicitar un período sabático de perfeccionamiento académico.

6. PROCESOS DE JERARQUIZACIÓN EN INGENIERÍA UC

La Escuela de Ingeniería de la Pontificia Universidad Católica de Chile es “una unidad de la Facultad de Ingeniería que tiene por objetivo promover y realizar la docencia, la investigación y la extensión en el campo de la Ingeniería, y en los campos interdisciplinarios en que ésta intervenga”. La Escuela de Ingeniería está estructurada en 9 departamentos y 2 centros, y cuenta con 100 profesores de jornada completa, que atienden a 2.800 alumnos de pregrado y unos 400 alumnos de postgrado.

Como Decano de la Facultad de Ingeniería en el período 1998-2003 me correspondió ejercer también el cargo de Director de la Escuela de Ingeniería, e impulsar decididamente sus procesos de jerarquización

académica, con el fin de continuar avanzando en la senda de la excelencia a nivel internacional trazada por la universidad. Entre los diversos logros alcanzados por la facultad en ese período destaca la certificación que ABET, Accreditation Board of Engineering and Technology, otorgó a sus 5 programas de estudio. Esta certificación es única en el país, encontrándose vigentes a esa fecha sólo otras dos en América Latina.

Ya en el inicio de mi gestión como Decano surgieron desafíos de gran relevancia para la jerarquización académica, entre ellos:

- La puesta en marcha del ya comentado Reglamento del Académico 1998, el que a diferencia del vigente hasta ese momento exigía distinguir entre Bueno y Muy Bueno en el proceso de calificación.
- La necesidad de expandir el cuerpo académico de jornada completa con el fin de hacer frente al crecimiento del alumnado de pre y postgrado y las mayores exigencias en investigación.
- La necesidad de fortalecer los mecanismos de dependencia entre el desempeño académico y las diferentes asignaciones e incentivos que la universidad y la escuela otorgan a sus profesores.

A continuación se mencionan algunas de las acciones que se pusieron en práctica a lo largo de mis seis años de gestión con el fin de aportar al logro de los fines indicados.

- El Decano se integró, sin derecho a voto, a la Comisión de Calificación y Categorización, con el objetivo de enfatizar su relevancia estratégica, y apoyar a los integrantes aportando los antecedentes y la documentación que el proceso requiere.
- Luego de una extensa discusión, se aprobó una versión actualizada de las disposiciones particulares complementarias al Reglamento del Académico definidas por la Escuela de Ingeniería para la calificación y

- promoción de profesores en categorías académicas ordinarias y especiales.
- Para la promoción a Profesor Titular, se incorporó la consulta a académicos extranjeros de prestigio.
 - Para el otorgamiento de asignaciones, reconocimientos y aumentos de remuneraciones se establecieron estándares asociados al resultado del último proceso de calificación y a indicadores de desempeño académico. Entre estos indicadores, determinados en períodos de dos o tres años, se encuentran: resultado del último proceso de calificación, número de cursos dictados, alumnos atendidos, evaluaciones docentes, estudiantes graduados de magíster y doctorado, publicaciones en revistas indexadas, financiamiento externo para investigación, patentes y contratos con empresas.
 - Se realizaron concursos periódicos para asignación de nuevas plazas académicas a departamentos y centros, a partir de propuestas fundamentadas en las tendencias internacionales, el potencial de desarrollo en docencia, investigación y extensión, la inserción y perspectivas en el ámbito nacional, y los lineamientos estratégicos de cada unidad. Cada propuesta debía ser respaldada con antecedentes de desempeño grupal. La selección de los profesores para cada plaza se debía efectuar de acuerdo a un reglamento específico.

A continuación se analizarán con mayor detalle el proceso de selección de profesores, las disposiciones particulares de calificación y categorización, y la documentación requerida por la Comisión que desarrolla estos procesos, a la fecha de preparación de este ensayo.

Selección de profesores

En el proceso de selección de profesores para una vacante específica participan el Comité

de Búsqueda, el Director de Escuela y el Consejo de Escuela, que corresponde a su máxima autoridad colegiada. La primera etapa en el proceso de selección es desarrollada por un Comité de Búsqueda de profesores, de carácter permanente, integrado por el Director de Escuela o su representante, quien lo coordina, y cuatro académicos de categoría titular o adjunto, designados cada dos años por el Consejo de Escuela. La responsabilidad del Comité de Búsqueda es administrar los procesos de selección de profesores, con especial énfasis en la difusión y búsqueda de postulantes. Inicialmente el Comité de Búsqueda considera sólo postulantes con el grado de Doctor, privilegiando su productividad académica, para lo cual define el perfil de los postulantes, los plazos del concurso, y utiliza medios de difusión nacionales como internacionales, con el fin de asegurar la postulación de todos los potenciales candidatos, incluyendo el apoyo de especialistas en procesos de contratación. Recibidas las postulaciones, el Comité de Búsqueda se reúne con los Jefes de Departamento o Centro que corresponda para preseleccionar los postulantes a cada vacante. Cada preseleccionado dicta un seminario y se entrevista con los integrantes del Comité de Búsqueda y los profesores del departamento/centro que así lo soliciten. También rinde un examen psicológico y de salud. Teniendo en cuenta la opinión del departamento/centro, el Comité de Búsqueda realiza una proposición al Director de Escuela para la vacante. El Director de Escuela presenta al Consejo de Escuela una proposición de contratación para cada vacante académica, incluyendo los antecedentes reunidos por el Comité de Búsqueda. El Consejo de Escuela aprueba o rechaza esta proposición. En el caso de vacantes para las cuales el concurso se declare desierto, el Consejo de Escuela convoca a un nuevo concurso, en el cual se levanta la restricción de poseer el grado de doctor.

Disposiciones particulares complementarias de calificación

De acuerdo a estas disposiciones, en la evaluación del desempeño se consideran aspectos que dependen de la categoría del profesor. En el caso de los Profesores Titulares y Adjuntos, la calificación “Muy Bueno” exige mantener un amplio reconocimiento en su disciplina y haber demostrado en el período una excelente productividad académica y profesional teniendo en cuenta docencia, investigación y servicios. A su vez, para obtener la calificación “Bueno” se requiere haber demostrado en el período una buena productividad académica y profesional teniendo en cuenta docencia, investigación y servicios. En la evaluación de los Profesores Titulares y Adjuntos se consideran aspectos como los siguientes:

- La actividad en docencia expresada en número de cursos anuales, alumnos atendidos y evaluaciones docentes.
- Las contribuciones docentes realizadas, tales como editar textos docentes, crear cursos y modernizar sustancialmente los contenidos de cursos existentes.
- La graduación de estudiantes de postgrado.
- La actividad de investigación en proyectos con financiamiento externo a la Universidad.
- La publicación de trabajos de investigación en revistas internacionales indexadas.
- La dirección de equipos de profesionales, la realización de convenios de asesoría y la generación de recursos significativos para la Escuela.
- La participación relevante en comisiones, cargos académico-administrativos o actividades de apoyo a la gestión del departamento, la escuela o la universidad.
- La representación de la universidad en di-

rectorios de sociedades científicas, o en comisiones especiales, nacionales o internacionales.

En el caso del Profesor Auxiliar se considera sólo la productividad académica en docencia e investigación.

Disposiciones particulares complementarias de categorización

Estas disposiciones refuerzan algunos requerimientos ya formulados en el Reglamento del Académico para los profesores de toda la universidad, y precisan las disposiciones relativas al reconocimiento y a la formación. Para ser designado Profesor Titular o Profesor Adjunto se requiere estar en posesión de un grado académico de Ph.D. o equivalente, y haber recibido calificación “Muy Bueno” en el último proceso de evaluación. El Profesor Titular debe, además, haber alcanzado un amplio reconocimiento en su disciplina, como resultado de una contribución original y significativa a ella, reflejada en el desarrollo sostenido de una actividad relevante en docencia, investigación, formación de personas o desempeño profesional. En cuanto al Profesor Adjunto, éste debe haber alcanzado reconocimiento en su disciplina como resultado de una contribución significativa a ella, reflejada en el desarrollo de una actividad relevante en docencia, investigación o desempeño profesional.

Las condiciones para ser designado Profesor Auxiliar son:

- Mostrar condiciones académicas y personales adecuadas a la misión de la universidad y de la escuela y a los valores que la sustentan.
- Estar en posesión de un grado académico de Ph.D. o equivalente.

Documentación requerida

Para desarrollar cada dos años en forma oportuna y eficiente el proceso de calificación de todos los profesores de la Escuela de Ingeniería, así como resolver las postulaciones a promoción de categoría, la Comisión de Calificación y Categorización Asesora del Decano recibe los siguientes antecedentes:

- Para la postulación a categorización, un currículum actualizado, destacando el cumplimiento de las exigencias planteadas por el Reglamento y las Disposiciones Complementarias. En el caso de los Profesores Titulares, este currículum también debe presentarse en inglés, para su envío a dos académicos extranjeros.
- Para la calificación, Informe Anual de Actividades, en el formato requerido por la Dirección. Este Informe, al igual que el Informe de Planificación de Actividades de cada profesor, se completa anualmente via web por cada profesor en el mes de enero.

Para facilitar la elaboración del Informe Anual de Actividades, las Direcciones de Docencia, Investigación y Postgrado y Extensión (DICTUC) aportan centralizadamente antecedentes que se preincorporan en el informe. Estos antecedentes incluyen, entre otros: cursos dictados, alumnos atendidos, evaluaciones de los alumnos, proyectos de docencia en ejecución, alumnos graduados, proyectos de investigación en ejecución, publicaciones y patentes informadas por cada profesor durante el año, actividades de capacitación y contratos con la industria, con ingresos, egresos y utilidades. El formato del informe permite ingresar otras actividades, por ejemplo, tareas directivas y de coordinación, así como participación en comisiones de facultad, de universidad y externas, etc. Además, permite incorporar una autoevaluación de la actividad desarrollada en cada aspecto por el profesor.

7. EL NUEVO REGLAMENTO DEL ACADÉMICO

Como se ha indicado anteriormente, el nuevo Reglamento del Académico tiene sus fundamentos en el Plan de Desarrollo Estratégico 2005-2010 y en las Políticas de Gestión Académica aprobadas en enero de 2008.

Entre las principales modificaciones que este nuevo Reglamento incorpora se encuentran:

- La definición de cuatro actividades académicas: 1) la docencia o formación de personas; 2) La investigación o creación en alguna de sus formas; 3) la extensión, difusión o aplicación del hacer propio de cada disciplina; 4) La participación en la gestión de la Universidad.
- La definición como categorías ordinarias de aquellas cuyos miembros realizan actividades académicas con carácter permanente en docencia o formación de personas y en investigación o creación en alguna de sus formas.
- La exigencia de que todo académico deba realizar docencia e investigación como base común, pudiendo dedicar el resto de su jornada a cualquiera de las actividades, de acuerdo a las características del académico y en concordancia con su Facultad.
- El cambio en la designación de las categorías. De acuerdo a la denominación internacional, las categorías ordinarias pasan a ser: Profesor Titular, Profesor Asociado y Profesor Asistente. Como categorías especiales se consideran: Profesor Titular Adjunto, Profesor Asociado Adjunto, Profesor Asistente Adjunto, Instructor Adjunto, Investigador Adjunto y Profesor Visitante.
- La calificación incorpora el concepto Suficiente, además de Muy Bueno, Bueno, Con Observaciones e Insuficiente.
- Haber obtenido la calificación “Muy Bueno” en al menos uno de los dos últimos

períodos de calificación es condición necesaria para postular a la categoría inmediatamente superior.

- La calificación Suficiente tiene el efecto de que el académico no puede ser promovido, sus remuneraciones no pueden aumentar y no puede optar a cargos en la Universidad.

De estas modificaciones, posiblemente la esencial es el cambio del perfil único del académico UC, que realiza docencia, investigación y extensión, a perfiles diferenciados con base en la docencia y la investigación, y con el resto de la dedicación en cualquiera de las cuatro actividades, a saber: docencia, investigación, extensión y gestión.

8. CONCLUSIONES

La Pontificia Universidad Católica de Chile exhibe un cuerpo académico altamente capacitado, con la mayor proporción nacional de profesores con el grado de magíster o doctor, con disposición hacia la innovación académica, y un fuerte compromiso con la misión institucional. Para continuar avanzando hacia las posiciones que ocupan las grandes instituciones universitarias, que ofre-

cen programas educativos de pre y postgrado de excelencia y que realizan aportes de relevancia universal en los distintos ámbitos del saber, tanto la universidad como su Escuela de Ingeniería consideran fundamental aplicar consistentemente y mantener actualizadas sus políticas de gestión y jerarquización académica.

El análisis realizado muestra que una implementación sistemática y continua de estas políticas a lo largo de los años produce los frutos deseados, y permite generar el fundamento sólido necesario para emprender tareas cada vez más desafiantes.

REFERENCIAS

- CIPRIANO A., VÁSQUEZ J., VIAL C. (2004) Gestión Académica en Ingeniería: Experiencias, Entorno y visión de futuro. Anales del Instituto de Ingenieros, Vol. 11, N° 1, abril.
- SECRETARÍA GENERAL UC (1998) Reglamento del Académico.
- VICERRECTORÍA ACADÉMICA UC (2008) Política de Gestión del Cuerpo Académico, enero.
- ESCUELA DE INGENIERÍA UC. Acuerdos del Consejo de Escuela, abril 2002 - enero 2004.

Revisión / Revision

GENOTOXICIDAD Y CITOTOXICIDAD DE PESTICIDAS. EVALUACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y FORMULACIONES COMERCIALES USADAS EN ARGENTINA

GENOTOXICITY AND CYTOTOXICITY OF PESTICIDES. EVALUATION
OF THE ACTIVE INGREDIENTS AND COMMERCIAL FORMULATIONS
USED IN ARGENTINA

NORMA VIVIANA GONZÁLEZ*, GABRIELA MOLINARI*, SONIA SOLONESKI,
MARCELO L. LARRAMENDY

* Igual contribución

Cátedra de Citología, Facultad de Ciencias Naturales y Museo de La Plata,
Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Autor para correspondencia: Dr. Marcelo L. Larramendy, Cátedra de Citología, Facultad de Ciencias Naturales y Museo
de La Plata, Calle 64 Nro. 3, 1900 La Plata, Argentina, fax (+54) 221 425 8252, email: m_larramendy@hotmail.com

RESUMEN

En el presente trabajo de revisión hemos descrito en forma general los antecedentes históricos de los pesticidas y el uso mundial de los mismos. Además, evaluamos comparativamente los efectos genotóxicos y citotóxicos de principios activos y formulaciones comerciales de pesticidas masivamente utilizados en Argentina en células de mamíferos *in vitro*. Entre los mismos, hemos seleccionado al herbicida Dicamba y su formulación comercial Banvel® (52% Dicamba) y al endectócido Ivermectina y su formulación Ivomec® (1% Ivermectina). La genotoxicidad y citotoxicidad de los compuestos fue cuantificada mediante el empleo de diversos bioensayos tales como frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas, ensayo cometa, análisis de la progresión del ciclo celular, índice de replicación proliferativa y ensayos de rojo neutro y MTT en linfocitos humanos y líneas celulares establecidas de roedores. Los resultados obtenidos pusieron en evidencia que el daño inducido por el Banvel® fue marcadamente superior que el ocasionado por Dicamba, demostrando la existencia de xenobióticos presentes en el excipiente con una capacidad tóxica aditiva sobre el principio activo. Opuestamente, dicho efecto no fue observado en la formulación comercial de la Ivermectina, Ivomec®. Estos resultados ponen de manifiesto que: 1) Resulta insuficiente en estudios de biomonitorio conocer solamente los efectos tóxicos de los principios activos de un pesticida; 2) Los efectos tóxicos del los pesticidas deben ser evaluados y determinados en sus formulaciones comerciales disponibles en el mercado; 3) Los efectos deletéreos del/los excipiente/s presente/s en la/s formulaciones comerciales no deben ser descartados ni subestimados; 4) Un único ensayo de genotoxicidad/citotoxicidad es insuficiente para caracterizar la toxicidad de un pesticida en estudio.

Palabras clave: Pesticidas, formulaciones comerciales, dicamba, ivermectina, citotoxicidad, genotoxicidad.

ABSTRACT

In this review we summarized a general background of the history and the use of the pesticides worldwide. Furthermore, we evaluated comparatively the genotoxic and cytotoxic effects exerted in mammalian cells *in vitro* by several pure pesticides and their technical formulations commonly used in Argentina. Among them, the herbicide Dicamba and Banvel® (52% Dicamba) and the endectocide Ivermectin and Ivomec® (1% Ivermectin) are included. The sister chromatid exchange frequency, comet assay, cell-cycle progression analysis, proliferative replication index, MTT and neutral red assays were used as end-points for measuring genotoxicity and cytotoxicity in several cell systems including human lymphocytes and rodent cell lines. The

results clearly demonstrated that the damage induced by the commercial formulation Banvel® are in general greater than those produced by the pure pesticide Dicamba, demonstrating the presence of deleterious components in the excipients with a toxic additive effect over the pure chemicals. Finally, no such an effect was detected for the excipients present in the formulation of the Ivermectin. Accordingly, these observations highlight that: 1) A complete knowledge of the toxic effect/s of the active ingredient is not enough in biomonitoring studies; 2) Pesticide/s toxic effect/s should be evaluated according to the commercial formulation available in market; 3) The deleterious effect/s of the excipient/s present within the commercial formulation should not be either discarded nor underestimated, and 4) A single bioassay is not enough to characterize the toxicity of a pesticide under study.

Keywords: Pesticides, commercial formulations, dicamba, ivermectin, cytotoxicity, genotoxicity.

Recibido: 03.06.08. Revisado: 23.07.08. Aceptado: 16.12.08.

ANTECEDENTES GENERALES

Un factor decisivo de la Revolución Verde ha sido el desarrollo y aplicación de plaguicidas para combatir una gran variedad de organismos perjudiciales para los cultivos que, de lo contrario, disminuirían el volumen y calidad de la producción alimentaria. En lugares donde se practica el monocultivo intensivo, los plaguicidas constituyen el método habitual de lucha contra las plagas. Por desgracia, los beneficios aportados por la química han ido acompañados de una serie de perjuicios, algunos de ellos tan graves que ahora representan una amenaza para la supervivencia a largo plazo de importantes ecosistemas. Además, los plaguicidas pueden tener importantes consecuencias para los organismos a quienes no están destinados ya que, simultáneamente con el aumento de su uso, crecieron muy significativamente los accidentes y enfermedades asociadas a éstos. Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que anualmente se intoxican dos millones de personas por exposición directa o indirecta a plaguicidas (<http://www.who.int/en/>). De ese total, las 3/4 partes de los afectados pertenecen a los países subdesarrollados, donde se utiliza el 25% de la producción mundial de los mismos (<http://www.who.int/en/>). Consecuentemente, los países desarrollados han prohi-

bido muchos de los plaguicidas antiguos debido a sus impactos negativos sobre los ecosistemas y/o efectos tóxicos potenciales sobre la salud humana, ya que se ha comprobado de manera fehaciente propiedades tóxicas, mutagénicas y carcinogénicas en muchos de los más utilizados (IARC, 1976, 1986, 1987, 1991).

Cabe destacar que durante las últimas décadas, tanto los conceptos de plaguicidas como de los compuestos incluidos en esta categoría de sustancias han ido evolucionando para lograr una definición más precisa de los mismos al igual que el concepto de organismo plaga. Otro aspecto a destacar es que todos los seres vivos, sean éstos organismos plaga así como aquellos organismos no blanco de los plaguicidas —ya sea por exposición accidental, laboral o por consumo—, están directa o indirectamente expuestos no sólo a los principios activos de los plaguicidas sino a sus formulaciones comerciales. Estas formulaciones comerciales son mezclas de un principio activo con actividad tóxica y un excipiente teóricamente inerte desde el punto de vista biológico. Sin embargo, numerosos estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que, en la mayoría de los casos, los riesgos potenciales a los que los seres vivos se ven sometidos por exposición a formulaciones comerciales es, en muchos casos, más perjudicial que el

daño ocasionado por el compuesto activo (IARC, 1987, 1991).

En la presente revisión brindaremos algunos ejemplos prácticos y comparativos sobre el efecto deletéreo inducido por formulaciones comerciales en relación a su principio activo de algunos plaguicidas empleados masivamente en el sector agropecuario de la República Argentina. Se prestará especial atención al herbicida fenoxiacético pre y postemergente Dicamba (DC) utilizado en forma selectiva para combatir malezas de hoja ancha en cultivos de interés agroecológico y a un antibiótico macrocíclico, la Ivermectina (IVM), lactona de amplio espectro utilizada mundialmente para combatir las parasitosis del ganado, animales domésticos y del ser humano. Para ello realizaremos un recorrido previo en torno a las conceptualizaciones de los plaguicidas, un breve relato sobre su historia acompañado de su incidencia en la salud humana y medio ambiental. Finalizaremos esta revisión presentando los resultados sobre el potencial genotóxico y citotóxico de ambos compuestos y algunas de sus formulaciones comerciales obtenidos en nuestro laboratorio mediante ensayos *in vitro*.

PLAGUICIDA Y PESTICIDA

Alcances y limitaciones de su definición

La palabra plaguicida, según la Real Academia Española (<http://www.rae.es>), es sinónimo de pesticida y hace referencia a los agentes que se emplean para combatir plagas. Los plaguicidas pueden ser definidos desde ámbitos más específicos. La Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (EPA, por su sigla en inglés), uno de los referentes mundiales en materia de plaguicidas, regula el empleo de los mismos bajo la autoridad de la Ley Federal Sobre Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA, por su sigla

en inglés). La misma establece que son considerados plaguicidas: 1) “cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinados para prevenir, destruir, repeler o mitigar cualquier plaga”; 2) “cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinados a ser empleadas como reguladoras de plantas, defoliantes o disecantes” y, 3) “cualquier estabilizante del nitrógeno” (<http://www.epa.gov/aboutpesticides>). El alcance de esta definición puede ser mejor comprendido si se considera el concepto de plaga de acuerdo a la misma ley. En ella se establece que una plaga es: 1) “cualquier insecto, roedor, nematodo, hongo, maleza,” o 2) “cualquier otra forma de vida animal o vegetal terrestre o acuática, o virus, bacteria u otro microorganismo que se declare como plaga” (<http://www.epa.gov/pesticides/about/>).

Los ejemplos más familiares de plaguicidas incluyen aquellos empleados para eliminar malezas e insectos que pueden reducir el rendimiento y dañar la calidad de las cosechas agrícolas, plantas ornamentales, bosques, estructuras de madera y también pasturas. Esta amplia definición también incluye a otros productos cuyos usos como plaguicidas son menos reconocidos. Por ejemplo, las sustancias empleadas para controlar mohos, royas, algas y otros organismos perjudiciales que crecen sobre maquinarias, en la superficie del agua o en granos almacenados, son también plaguicidas. El término también se aplica a los desinfectantes y agentes para esterilización, repelentes para insectos, venenos para combatir roedores, entre otros. Una discusión pormenorizada sobre qué es y qué no es un plaguicida, en el contexto de la ley FIFRA, puede consultarse en Fishel (2006).

Un segundo ámbito específico para definir a los plaguicidas es la brindada por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO, por su sigla en inglés). Esta entidad contempla como plaguicida a: “cualquier sustancia o

mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, maderas y sus productos o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos” (<http://www.fao.org>).

De las definiciones anteriores surge que el término plaguicida engloba una enorme cantidad de compuestos activos, sustancias inertes de acompañamiento y disolventes que hacen difícil su acotamiento como una familia o tipo de compuestos. La EPA tiene registradas 1.500 sustancias activas en 50.000 plaguicidas comerciales diferentes (Domenech, 2004). A raíz de ello es preciso hacer una primera puntualización en cuanto a las denominaciones y definiciones usadas erróneamente en referencia a términos como compuestos fitosanitarios, plaguicidas, fertilizantes y agroquímicos.

Los productos fitosanitarios engloban al arsenal químico utilizado para el control de plagas, sea cual sea su origen (animal o vegetal). Así, bajo esta denominación están los herbicidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas e insecticidas. Estos compuestos suelen encuadrarse bajo el vocablo genérico de plaguicidas o pesticidas. Cabe destacar que bajo el término de fitosanitarios se incluyen también sustancias reguladoras del crecimiento (fitoestimulantes o fitohormonas). Los fertilizantes son compuestos añadidos para mejorar el rendimiento de la planta en cuanto a su crecimiento y productividad, su potencial tóxico es mucho menos acentuado que los anteriores; y en lo que a los agroquímicos respecta, éstos engloban a todos aquellos insumos de síntesis aplicados al campo, es decir fertilizantes y plaguicidas (Domenech, 2004).

Breve historia

Fuera de los contextos institucionales antes desarrollados todas las personas poseen una noción intuitiva acerca de las plagas y de los plaguicidas, nociones totalmente orientadas hacia el beneficio propio. El hombre lucha contra organismos que afectan sus intereses de alguna forma, ya fuera por interferir en la producción de alimentos como por diseminar enfermedades o sencillamente constituir molestias por su mera presencia (Aspelin, 2003). El primer uso intencional de un plaguicida se remonta a 2.500 años a.C. cuando los sumerios cubrían sus cuerpos con compuestos azufrados para repeler insectos y ácaros (Taylor *et al.*, 2006). Los griegos y los romanos usaron diferentes sustancias químicas para controlar plagas de insectos, principalmente compuestos azufrados y extractos vegetales (Aspelin, 2003; Ware, 2004). Hacia el año 1000 a.C., Homero refirió la utilidad del sulfuro como un agente antiplaguicida (Ware, 2004).

Durante varios siglos la lucha contra las plagas se basó en el uso de algunas sustancias químicas que fueron identificadas como útiles para combatir insectos, ratas y ratones. Sin embargo, la lucha no fue exitosa en la medida que los organismos plaga no eran bien conocidos y que las medidas implementadas incluían no sólo conocimientos empíricos, sino también prácticas religiosas y mágicas (Aspelin, 2003). El progreso en el conocimiento y uso de sustancias plaguicidas se vio estancado hasta el Renacimiento, cuando se emplearon prácticas de control sobre la base de observaciones más precisas, entre ellas el uso de extractos de hojas de tabaco (Taylor *et al.*, 2006).

Nuevas estrategias se inician de manera más rigurosa y sistemática recién en el siglo XIX mediante la aplicación de elementos naturales como el azufre, cobre, arsénico y fósforo de los cuales se descubrió su acción plaguicida (Aspelin, 2003; Stephenson y

Solomon, 1993). Se destacan productos de empleo masivo como el verde de París y la mezcla de Bordeaux la cual actualmente continúa siendo un fungicida empleado en diversos cultivos (Aspelin, 2003; Taylor *et al.*, 2006). También en este siglo comienza el uso de los primeros plaguicidas orgánicos como los nitrofenoles, clorofenoles, creosota, naftaleno y aceites derivados del petróleo (Taylor *et al.*, 2006).

La génesis de la era moderna de los plaguicidas se inicia en 1939 con el descubrimiento de las propiedades insecticidas del DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) y su primer uso durante la Segunda Guerra Mundial (IARC, 1991; Ware, 2004). Su facilidad de obtención y aplicación, la rapidez de sus resultados y su costo reducido extendieron rápidamente su uso indiscriminado, sin sospechar los efectos negativos sobre los seres vivos y el ambiente (<http://iibce.edu.uy/posdata/drit.html>). Se convirtió en el arma preferida en la lucha contra la malaria y el tifus pero su uso agrícola fue prohibido en casi todos los países a partir de los '70, tras la comprobación de ciertos peligros para la salud humana y el medio ambiente (<http://npic.orst.edu/npicfact.html>).

Es después de la segunda gran guerra cuando el uso de los plaguicidas se extiende por todo el mundo desarrollado. Desde entonces se han producido importantes avances en la producción y uso de plaguicidas (Aspelin, 2003), estrechamente vinculados con los cambios introducidos en los modelos de producción y cultivo que duplicaron la productividad de la agricultura respecto al resto de la economía (<http://iibce.edu.uy/posdata/drit.html>). Una intensa actividad en el campo de la investigación devino en el empleo de numerosos plaguicidas organosintéticos, inicialmente los organoclorados, seguidos luego por otros plaguicidas más "suaves" como los organofosforados y los carbamatos (Mondragón Aguilar, 2002). En

conjunto, estos plaguicidas organosintéticos poseen un amplio espectro de propiedades insecticidas, fungicidas o herbicidas.

La aplicación de enormes cantidades de plaguicidas se tornó una práctica habitual para combatir organismos perjudiciales (Mondragón Aguilar, 2002). Sin embargo, un problema inesperado fue el desarrollo de resistencia por parte de ciertas plagas, particularmente de los insectos frente a la constante presión ejercida por los pesticidas. Este problema continúa hasta nuestros días; se calcula que unas 500 especies de insectos presentan algún nivel de resistencia al menos a un tipo de insecticida (Taylor *et al.*, 2006). Tras años de empleo masivo, los residuos de pesticidas empezaron a aparecer en diversos organismos y la bioacumulación resultó manifiesta en los niveles más altos de las cadenas tróficas (Mondragón Aguilar, 2002). Así, en la década de 1960 surge la preocupación por estas consecuencias indeseables, preocupación que se origina entre los investigadores y llega a la población general a través del libro "Primavera silenciosa" (Carson, 1962) proporcionando unidad y fuerza a lo que hasta entonces era una conciencia incipiente. Entre los '60-'80 se incorporan al mercado nuevas familias de químicos, entre ellas las triazinas (1969), los piretroides sintéticos (1979) y las sulfonilureas (1985). La introducción de nuevos plaguicidas hasta llegar a la actualidad ha continuado a un ritmo menor a lo acaecido tras la Segunda Guerra Mundial por satisfacer los estándares de seguridad, salud y ambiente requeridos por las entidades responsables de la regulación de su empleo (Aspelin, 2003). Por último, cabe considerar a los biopesticidas, introducidos en el mercado como alternativas más seguras que no producen bioacumulación ni persisten en el ambiente (Ware, 2004). Se trata de ciertos tipos de pesticidas derivados de materiales naturales obtenidos de animales, plantas, bacterias y

algunos minerales (<http://www.epa.gov>). A fines de 2001, EE.UU. contaba con 200 ingredientes activos de biopesticidas registrados y 800 productos comerciales (Ware, 2004).

Medioambiente y salud humana y animal

El uso continuo e indiscriminado de los plaguicidas no sólo ha causado enfermedades y muertes por envenenamiento a corto y largo plazo (Waterhouse *et al.*, 1996), sino también ha afectado al medio ambiente, acumulándose por bioconcentración en los distintos eslabones de la cadena alimenticia, en el suelo y en el agua (Freemark y Boutin, 1995). Los plaguicidas son responsables además de la resistencia a insecticidas y herbicidas (Bourguet *et al.*, 2000), sin por ello restar importancia a la destrucción de parásitos, predadores naturales y polinizadores, entre otros tantos integrantes del ecosistema, los que han visto alterado su ciclo de vida a causa de estos productos (Freemark y Boutin, 1995).

Simultáneamente con el aumento del uso y abuso de plaguicidas, los accidentes y enfermedades asociadas crecieron muy significativamente (<http://iibce.edu.uy/posdata/drit.html>). Estudios *in vitro* e *in vivo* han puesto de manifiesto que la exposición prolongada a compuestos organoclorados, tales como el DDT y sus metabolitos, el MXC (metoxicloro [1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-metoxifenil)etano]), el TCPM (tris-(4clorofenil)metanol) y el lindano, entre otros, está asociada con anormalidades reproductivas en varias especies animales y son capaces de influenciar el desarrollo de los ovocitos y la preimplantación embrionaria (Walker *et al.*, 2000). Los pesticidas organoclorados poseen propiedades estrogénicas resultando en efectos adversos sobre el sistema reproductivo en hembras de varias especies animales (Kupfer, 1975). Estos compuestos pueden ser capaces de interactuar

directa o indirectamente con la estructura, función y patrón hormonal o alterar el número de receptores hormonales y su afinidad por moléculas específicas (Tiemann, 2008). Actúan, además, alterando el desarrollo ovárico y su función así como también la actividad del endometrio desencadenando alteraciones durante la implantación (Rosselli *et al.*, 2000; Tiemann, 2008).

Evidencias epidemiológicas sugieren que la exposición accidental a plaguicidas y a otros compuestos medioambientales, puede tener un papel en la etiología de ciertas enfermedades, tales como la enfermedad idiopática de Parkinson (Dhillon *et al.*, 2008). Estudios en modelos animales y celulares sugieren que los pesticidas causarían un proceso neurodegenerativo que conllevaría al desarrollo de esta patología (Costello *et al.*, 2009). Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre personas expuestas con riesgo de contraer la enfermedad resultarían insuficientes y escasos para avalar dichas sugerencias. Se realizaron estudios de caso-control para evaluar el posible riesgo de contraer dicha patología ante la exposición a diversos pesticidas como rotenona, paraquat y maneb (Costello *et al.*, 2009; Dhillon *et al.*, 2008). Los resultados evidenciaron que las exposiciones a maneb y paraquat, o a una combinación de ambos, incrementaron significativamente el riesgo de contraer la enfermedad, particularmente en sujetos jóvenes o cuando la exposición ocurre a temprana edad (Costello *et al.*, 2009). De forma semejante, ha sido demostrado un aumento entre el riesgo de contraer el mal de Parkinson con la exposición a rotenona y otros pesticidas (Dhillon *et al.*, 2008).

Aunque los pesticidas han sido diseñados para ofrecer una alta especificidad de acción, su uso genera innumerables efectos indeseados como la generación de organismos resistentes, la persistencia ambiental de residuos tóxicos y la contaminación de recursos hídricos con degradación de la flora

y fauna. La adquisición de resistencia en la especie a combatir requiere de un incremento de las cantidades necesarias de pesticida usado y/o su sustitución por agentes más tóxicos para lograr controles aún más efectivos. (<http://iibce.edu.uy/posdata/drit.html>).

Los efectos adversos producidos por los pesticidas dependen del compuesto, la dosis, la vía y el tiempo de exposición ocasionando efectos agudos, que pueden conducir al deceso del individuo, asociados generalmente a accidentes donde una única dosis alta es suficiente para provocar tempranamente dichos efectos. Opuestamente, los efectos pueden ser crónicos debido a exposiciones repetidas cuyos síntomas y signos aparecen luego de un lapso prolongado de contacto con el pesticida (<http://iibce.edu.uy/posdata/drit.html>).

En lo particular, en la República Argentina, datos publicados durante el “Taller Regional sobre Intoxicaciones por Plaguicidas y Armonización en la Recolección de la Información” (Ministerio de Salud, Secretaría de Programas Sanitarios, Subsecretaría de Programas de Prevención y Promoción, Argentina, 2003) ponen de manifiesto la relevancia de las exposiciones e intoxicaciones causadas por plaguicidas. Las estadísticas demuestran que el 92% de las mismas se deben a uso domiciliario (Tabla I). De la misma fuente es factible identificar a los herbicidas y los insecticidas fosforados como los causales de mayor incidencia de exposiciones-intoxicaciones a plaguicidas de uso agrícola y en menor escala a los insecticidas carbamatos y piretroides y a fungicidas (Fig. 1).

Tabla I. Exposiciones-intoxicaciones por plaguicidas según tipo de plaguicida.

Tipo de plaguicida	Nº	%
Plaguicida de uso doméstico	3.561	91,75
Plaguicida de uso agrícola	287	7,4
Agroquímico no plaguicida	33	0,85
Total	3.881	100

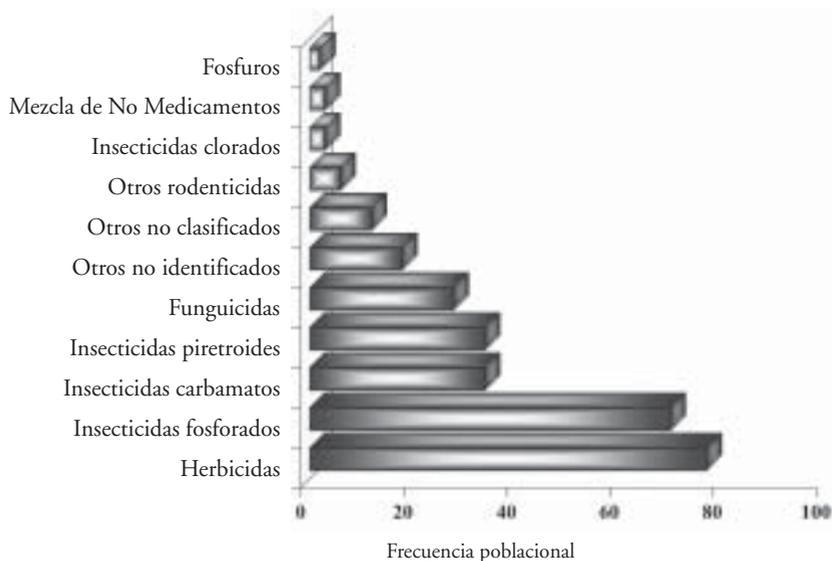


Figura 1. Incidencia de exposiciones-intoxicaciones a plaguicidas de uso agrícola en Argentina.

ENSAYOS DE GENOTOXICIDAD Y CITOTOXICIDAD DE PLAGUICIDAS DE USO MASIVO EN ARGENTINA

Análisis del herbicida fenoxiacético Dicamba y su formulación comercial Banvel®

El DC (ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico o 2-metoxi 3,6 diclorobenzoico) se caracteriza por ser un compuesto de fórmula empírica $C_8H_6Cl_2O_3$. Este compuesto pertenece a la familia del ácido benzoico. Es soluble en agua (6,5 g/l a 25°C), tiene una baja volatilidad (9,24 x10-6 mm Hg a 25°C) y es estable a la oxidación e hidrólisis en condiciones ambientales (EPA, 1983).

El modo de acción del DC se vincula con su agonismo respecto de las auxinas. Causa el crecimiento descontrolado y rápido de los tallos, pecíolos y hojas en las plantas sensibles. La división celular excesiva, a su vez, resulta en la destrucción de los tejidos vasculares que conducen a la muerte del vegetal. El control de las malezas se logra en 5 a 7 días (EPA, 1983, 2006). Se registró por primera vez en los EE.UU. en 1967 para ser empleado como herbicida selectivo para el control pre- y post-emergente de malezas de hoja ancha, aunque fue descrito y patentado en 1961 por Velsicol Chemical Corp. (EPA, 1983). Los usos registrados incluyen su aplicación en cultivos de avena, cebada, centeno, trigo, maíz, sorgo, soja y caña de azúcar como también en campos de golf, parques y jardines urbanos (EPA, 1983). Las formulaciones comerciales de DC frecuentemente contienen otros principios activos, entre otros 2,4-D y mecoprop, que proveen un espectro más amplio en el control de malezas (EPA, 1983).

En 2006, el DC fue evaluado por la EPA, como parte de un programa que incluye la revisión de los pesticidas registrados antes de noviembre de 1984. El objetivo de la misma fue reevaluar los riesgos potenciales

de su uso, teniendo en cuenta la salud humana y los efectos ecológicos del herbicida. La información que se consigna a continuación proviene del documento de la mencionada revisión ("Reregistration Eligibility Decision for Dicamba and Associated Salts") publicado por la EPA (2006).

La información toxicológica sobre el DC en ensayos de toxicidad aguda indica que en ratas la DL_{50} es 2740 y 2000 mg/kg para la toxicidad oral y dérmica, respectivamente, mientras que una CL_{50} de 5,3 mg/l fue determinada para la toxicidad por inhalación. Por estos hallazgos, ha sido categorizado como compuesto clase III y IV por la EPA (<http://www.epa.gov>). Los ensayos de toxicidad crónica realizados mediante un estudio reproductivo multigeneracional en ratas permitieron establecer valores de NOAEL y LOAEL de 45 y 136 mg/kg/día, respectivamente. Se encontró una reducción en el peso de las crías a partir de un valor de LOAEL de 136 mg/kg/día (<http://www.epa.gov>).

El DC es ampliamente utilizado por su capacidad herbicida en todo el mundo. Así, por ejemplo en EE.UU. se encuentra entre los 15 herbicidas más empleados en el sector agrícola durante el período 1987-2001. Su consumo como principio activo se estima en el rango de 2.268 - 3.175 toneladas en el año 2001. En el mismo país, fuera del sector agrícola, el DC ocupa el sexto lugar entre los 10 principios activos herbicidas más empleados en hogares, jardines, industrias y comercios. Los montos de su consumo, expresados en toneladas, se calculan en el rango de 907 - 1.814 en el año 2001 (Kiely *et al.*, 2004). En Argentina es uno de los herbicidas auxínicos de mayor uso, utilizado a través de sus múltiples derivados comerciales, en el tratamiento de cultivos agrícolas. Según datos del informe Benbrook (2005) en la cosecha 2003/2004 se aplicaron 41.300 toneladas de otros herbicidas distintos del glifosato en las plantaciones de soja. El uso

del herbicida 2,4-D aumentó en un 10% desde el año 2001 y el del DC en un 157% (Benbrook, 2005). Según el CASAFE, durante el año 2007, en Argentina, 24 empresas de agroquímicos comercializaron 35 productos formulados que contienen DC (<http://www.casafe.org>).

Las investigaciones sobre los riesgos ambientales del DC revelan que este compuesto es muy soluble y móvil en estudios de suelo realizados en laboratorio (EPA, 2006). El metabolismo aeróbico en los suelos es el principal proceso de degradación de este ácido benzoico. Su vida media es de 6 días con la formación de DCSA (3,6-diclorosalicílico), un metabolito que se degrada en la misma proporción que el principio activo (EPA, 2006). Bajo condiciones anaeróbicas, el DC tiene una vida media de 141 días y su principal metabolito es también el DCSA (EPA, 2006). Hasta el presente, no se dispone de datos relacionados con el metabolismo aeróbico de este herbicida en cuerpos de agua. Los datos disponibles sobre la toxicidad aguda en especies acuáticas indican que el DC es levemente tóxico para los peces y los invertebrados, con una CL_{50} de 28 mg/l (EPA, 2006). En el caso de la vegetación acuática, el DC no resulta tóxico para plantas vasculares pero de acuerdo a los estándares gubernamentales establecidos sería potencialmente riesgoso para plantas no vasculares en las cuales afectaría el crecimiento y el desarrollo (EPA, 2006). En particular, las dicotiledóneas son mucho más sensibles al DC que las monocotiledóneas (EPA, 2006). Las sales de DC se han clasificado como prácticamente no tóxicas para especies aviares (EPA, 2006); la forma ácida del DC recibe la misma categoría en el caso de pequeños mamíferos sometidos a una exposición oral aguda (EPA, 2006). Sin embargo, de acuerdo a estudios en los cuales se estima el riesgo por el consumo crónico de vegetales y otros alimentos que contienen residuos de DC, los mamíferos estarían en

riesgo potencial por efectos adversos ocasionados sobre la reproducción y el desarrollo o bien por efecto directo derivado de la ingesta de materia vegetal (EPA, 2006).

Los estudios sobre la genotoxicidad y citotoxicidad del DC y sus formulaciones comerciales han abordado sus efectos en distintos organismos –bacterias, vegetales, insectos, roedores, seres humanos– y diversos tipos celulares. En sistemas bacterianos el DC induce mutaciones inversas en diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* (Plewa *et al.*, 1984) y daño en el ADN de *Bacillus subtilis* rec A y *Escherichia coli* pol A (Leifer *et al.*, 1981; Waters *et al.*, 1981). *Arabidopsis thaliana* y *Tradescantia sp.* tratadas con DC y/o una de sus formulaciones comerciales evidenciaron un efecto significativo en la frecuencia de recombinación homóloga A → G (Filkowski *et al.*, 2003) y un aumento dosis-dependiente en la frecuencia de micronúcleos (Mohammed y Ma, 1999), respectivamente. En sistemas animales se conoce que el DC induce la proliferación de peroxisomas (Espandiar *et al.*, 1995), la pérdida de la actividad fosforilativa en mitocondrias (Peixoto *et al.*, 2003a, b) y tiene actividad promotora en un modelo de estudio de carcinogénesis en ratas (Espandiar *et al.*, 1999).

También se cuenta con estudios del daño inducido por el DC en el ADN en sistemas animales. Las investigaciones de Hrelia (1994) demostraron que el herbicida no induce aberraciones cromosómicas en las células de la médula ósea de ratas expuestas *in vivo*. Waters (1981) encontró que el DC no induce mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en *Drosophila melanogaster*. A diferencia de los resultados anteriores, el potencial genotóxico del DC ha sido demostrado en diversos sistemas *in vitro*; entre ellos se cuentan los ensayos realizados en linfocitos humanos (Perocco *et al.*, 1990) y en líneas celulares establecidas (Sorensen *et al.*, 2004, 2005). Estudios realizados en cultivos de linfocitos humanos tratados con DC muestra-

ron un incremento significativo de la frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas (ICHs) tanto en ausencia como en presencia de la fracción metabólica S-9 (Perocco *et al.*, 1990). En ensayos en los cuales se emplearon células de ovario de hámster chino (CHO), la interacción del DC con esmectitas indujo mayor daño en el ADN que el compuesto puro, valorado mediante el ensayo cometa (Sorensen *et al.*, 2004, 2005).

En nuestro laboratorio hemos evaluado el daño genotóxico y citotóxico ejercido por el DC y su formulación comercial Banvel[®] mediante ensayos *in vitro* de genotoxicidad y citotoxicidad en un rango de concentraciones de 10,0-500,0 µg/ml y de 1,0-500,0 µg/ml en linfocitos humanos (González *et al.*, 2006) y células CHO-K1 (González *et al.*, 2007, 2009), respectivamente. En linfocitos humanos, concentraciones de 200,0 µg/ml de DC y 500,0 µg/ml de Banvel[®] ejercieron un aumento significativo de la frecuencia de ICHs que no resultaron ser concentración-dependiente. La progresión del ciclo celular de los linfocitos mostró variaciones debidas a un alargamiento del ciclo celular y por consiguiente a una reducción en el índice de replicación celular luego del empleo de concentraciones de 100,0-200,0 µg/ml y 200,0-500 µg/ml de DC y Banvel[®], respectivamente (González *et al.*, 2006). En el caso de las células CHO-K1, los tratamientos con DC o Banvel[®] dieron como resultado un aumento de la frecuencia de ICHs para la totalidad de las concentraciones ensayadas. De manera similar a lo encontrado en los cultivos de linfocitos humanos, el incremento en la frecuencia de ICHs para las células CHO-K1 fue concentración-independiente. Asimismo, y al igual que lo observado en linfocitos humanos, el DC y el Banvel[®], indujeron un retraso en la progresión del ciclo celular y, en consecuencia, una reducción en el índice de replicación celular, luego del empleo de concen-

traciones de 200,0-500,0 µg/ml y 500 µg/ml de DC y Banvel[®], respectivamente (González *et al.*, 2007). El ensayo cometa mostró que ambos compuestos inducen rupturas de cadena simple en la molécula de ADN, evidenciado por un aumento en la proporción de células dañadas y una reducción en la proporción de células no dañadas luego del empleo de 50,0-500,0 µg/ml y 100,0-500,0 µg/ml de DC y Banvel[®], respectivamente (González *et al.*, 2007).

Otro aspecto de estos compuestos que hemos investigado es la determinación del posible mecanismo/s por el cual los mismos ejercen daño sobre el ADN (González *et al.*, 2009). Los resultados obtenidos hasta el momento nos permitirían inferir que la genotoxicidad y la citotoxicidad del DC sería ejercida mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno en tanto que los xenobióticos presentes en el excipiente de su formulación comercial Banvel[®] actuarían por un mecanismo de daño distinto (González *et al.*, 2009). Esta hipótesis surge de ensayos realizados en células CHO-K1 empleando el compuesto puro o su formulación comercial en presencia y ausencia de vitamina E. La vitamina E es un poderoso agente antioxidante de comprobada acción en varios tipos celulares de mamíferos (Abid-Essefi *et al.*, 2003; Patel *et al.*, 1998; Siviková *et al.*, 2001; Soloneski *et al.*, 2003; Weitberg *et al.*, 1985). Su incorporación a los cultivos inhibió el daño ejercido por el DC, reflejado en la prevención de la muerte celular, el acortamiento del ciclo celular y en la disminución de la frecuencia de ICHs. Con respecto a los cultivos expuestos a Banvel[®], la adición de vitamina E no fue capaz de inhibir totalmente los efectos genotóxicos y citotóxicos. Por este motivo ha sido posible postular que el excipiente presente en la formulación comercial ejercería su efecto deletéreo por un mecanismo no mediado por liberación de especies reactivas de oxígeno. Banvel[®] contiene un 42,29% de excipientes

cuya identidad no nos es conocida. Otras investigaciones han demostrado que las formulaciones comerciales de ciertos pesticidas poseen capacidad de inducir daño en el ADN, independientemente del principio activo contenido en las mismas (Brand y Mueller, 2002; Kaya *et al.*, 1999; Soloneski *et al.*, 2002, 2008; Zeljezic *et al.*, 2006). Nuestros resultados avalarían estas observaciones y corroborarían que el efecto deletéreo inducido por el Banvel® se debería a la presencia de xenobióticos con capacidad genotóxica y citotóxica los cuales estarían actuando por un mecanismo distinto al propuesto para el compuesto puro (González *et al.*, 2009).

ANÁLISIS DEL ANTIHELMÍNTICO IVERMECTINA Y SU FORMULA- CIÓN COMERCIAL IVOMEC®

La IVM, un endectócido semisintético que actúa contra un rango diverso de nemátodos, insectos y arácnidos, tiene sus orígenes en el Instituto Kitasato de Japón (Burg *et al.*, 1979; Kita *et al.*, 2007). Forma parte de la familia de las avermectinas, lactonas macrocíclicas que presentan un disacárido sobre el C₁₃ del macrociclo (Wei *et al.*, 2005) y de la cual también forman parte un complejo de 16 miembros relacionados químicamente que exhiben un extraordinario potencial antihelmíntico (Burg *et al.*, 1979; Yoon *et al.*, 2004). Las avermectinas son un producto natural derivado de un proceso de fermentación de una especie de actinomiceto, NRRL 8165, denominado en un principio *Streptomyces avermitilis* (Burg *et al.*, 1979; Ikeda *et al.*, 1987; Miller *et al.*, 1979).

Hacia 1973, se estableció una sociedad entre investigadores del Instituto Kitasato y Laboratorios Merck, Sharpe y Dohme (MSD) de los EE.UU. (Omura, 2008; Omura y Crump, 2004). Ambos grupos de trabajo realizaron estudios *in vitro* a partir de mues-

tras de suelo colectadas en las cercanías del golfo que bordea al océano cerca de la ciudad de Ito, región de Shizuoka, Prefectura de Japón (Yoon *et al.*, 2004) y utilizaron para ello ratones infectados con el nematode *Nematospiroides dubius*. El caldo ensayado resultó ser activo contra el parásito sin evidenciar un notable efecto tóxico para el ratón (Egerton *et al.*, 1979). La cepa que presentaba dicha actividad antihelmíntica, MA-4680 fue aislada, perfeccionada y renombrada sobre caracteres morfológicos, fisiológicos, bioquímicos y filogenéticos como una nueva especie de actinomiceto *Streptomyces avermectinius* (Kita *et al.*, 2007; Omura y Crump, 2004; Takahashi *et al.*, 2002).

Ocho compuestos activos fueron aislados a partir de aquella muestra y denominados avermectinas A1a-B2b. Los compuestos de la serie B, que presentan un grupo 5-hidroxi, son marcadamente más activos que los de la serie A, caracterizados por presentar en su estructura química un grupo 5-metoxi. La reducción sobre el doble enlace de los C₂₂ y C₂₃ de los componentes B1a y B1b brindó a éstos un amplio espectro de actividad biocida con una muy baja toxicidad para los mamíferos. El complejo B1 resultante 22,23 dihidro (una mezcla del 80% B1a y 20% B1b) fue comercializado en 1981 como una droga de uso veterinario bajo el nombre genérico de IVM (Chabala *et al.*, 1980; Omura y Crump, 2004; Zhang *et al.*, 2006).

La IVM resultó ser altamente eficaz contra varios artrópodos parásitos, incluyendo garrapatas, pulgas, piojos, ácaros y estadios larvarios de algunos dípteros (Omura, 2008), así como también para controlar nemátodos de importancia económica que afectan el tracto gastrointestinal, pulmón y riñón del ganado, en adición a otros nemátodos como lo son *Thelazia spp.* y *Parafilaria spp.* (Campbell y Benz, 1984; Campbell *et al.*, 1983; Kita *et al.*, 2007).

La IVM no sólo es utilizada en medicina veterinaria. Es una medicación con más de

20 años de demostrada utilidad en la salud humana, siendo considerada la droga por excelencia para la filariasis linfática y la oncocercosis. Asimismo, es empleada como droga de elección en la mayoría de las infestaciones cutáneas que afectan a poblaciones de América Latina y África, entre otras (Shan *et al.*, 2001; Victoria, 2003).

Su utilidad en niños, ya sea en forma oral, a dosis de 200 mg/Kg, como en administración tópica, a dosis de 400 mg/Kg, constituye una terapia eficaz, segura, barata y de fácil administración. Sus indicaciones en endoparásitos incluyen: ascariasis, estrogiloidiasis, tricuriasis y enterobiasis. En lo que respecta a ectoparásitos es útil en pediculosis, escabiosis incluyendo la forma eritrodérmica, miasis, larva migrans cutánea, dermodicidosis, tungiasis, toxocariasis, gnatostomiasis y cisticercosis (Osorio *et al.*, 2006; Prayaga y Mannepli, 2006; Victoria, 2003). El blanco de esta actividad antiparasítica se cree corresponde a la sensibilidad a la IVM por parte del receptor de los canales de Cl⁻ dependientes de glutamato (GluClR), distribuidos en un gran número de phyla de invertebrados. Es conocido que la IVM actúa, también, como un agente anticonvulsivante en vertebrados. Teniendo en cuenta que no ha sido demostrado que existan en vertebrados los GluClRs, la acción anticonvulsivante de la IVM está asociada a receptores del ácido γ -amino butírico (GABA) tipo A (GABA_A Rs), efecto demostrado, al menos, en ratón. Los GluClR y GABA_A Rs pertenecen a la superfamilia de canales iónicos dependientes de ligando, los que presentan numerosas homologías estructurales y funcionales con otros miembros, tales como los receptores de glicina, de acetilcolina y de serotonina (Krause *et al.*, 1998; Shan *et al.*, 2001).

El mecanismo de acción de la IVM y sus análogos ha sido investigado en varios miembros de la superfamilia de canales iónicos dependientes de ligando. Haciendo total

hincapié en la acción de la IVM, droga que nos ocupa en esta revisión, se conoce que la misma activa irreversiblemente al GluClR en células nerviosas y musculares, inhibiendo la neurotransmisión al impedir el cierre de los mismos (Shan *et al.*, 2001). Consecuentemente, la membrana sináptica aumenta altamente su permeabilidad a los iones Cl⁻, los cuales hiperpolarizan la membrana neuronal y disminuyen o impiden la transmisión nerviosa. Esto conlleva a la parálisis de la musculatura somática, particularmente la faríngea, conduciendo a la muerte del parásito. Los canales de Cl⁻, relacionados con el GABA, los cuales sólo están presentes en nemátodos, insectos y garrapatas, son inhibidos únicamente a elevadas concentraciones de IVM (Omura y Crump, 2004).

En mamíferos, los receptores del GABA se encuentran localizados en las neuronas del sistema nervioso central, mientras que en los artrópodos y nemátodos ellos están localizados en el sistema nervioso periférico. Si bien la IVM se une a los GABA_A Rs y a los canales dependientes de glicina en mamíferos, la afinidad por los mismos en insectos es aproximadamente 100 veces mayor que la presentada en mamíferos. Debe destacarse también el importante desempeño que juega la glicoproteína P en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica (Geoffrey, 2003), lo cual, sumado a la baja afinidad de la IVM por los receptores GABA_A Rs de mamíferos, permite la ingesta de la droga en dosis relativamente bajas con un alto grado de seguridad (Omura y Crump, 2004; Kita *et al.*, 2007).

Hasta el presente no hemos tenido conocimiento de estudios realizados sobre el posible potencial genotóxico y/o citotóxico de la IVM, ya sea sobre el organismo vector (generalmente un invertebrado) o incluso el ser humano, en los cuales el compuesto es empleado para prevenir las variadas parasitosis (Soboslay *et al.*, 1992; Amazigo, 1999; Sturchio, 2001; Rodríguez Pérez *et al.*, 2006).

Sin embargo, existe amplia información de estudios realizados *in vivo* destinados a evaluar la forma de administración, las diferentes dosis terapéuticas dependiendo del parásito en cuestión y del vertebrado hospedador (Lifschitz *et al.*, 2007), la sensibilidad del invertebrado a la droga (Intapan *et al.*, 2006) y las posibles resistencias de estos últimos a la misma (Kane *et al.*, 2000; Fiel *et al.*, 2001).

En lo que respecta a la salud humana, ha sido evaluada la actividad de la IVM como un potente inhibidor de la propagación de células tumorales (Korystov *et al.*, 2004) y su potencial de acción cuando es administrada conjuntamente con otras drogas (Amsden *et al.*, 2007). Cabe señalar que fue identificado un citocromo como la enzima responsable del metabolismo de la IVM por parte de microsomas hepáticos (Zeng *et al.*, 1998).

Por lo expuesto anteriormente, las agencias internacionales reguladoras de su empleo terapéutico no han evaluado, o al menos definido, el potencial mutagénico, carcinogénico y/o teratogénico de la IVM ya sea en lo que respecta al hombre como a cualquier otra especie animal expuesta a la misma. La EPA no ha arribado a ninguna conclusión acerca de la real clasificación de este compuesto. Asimismo un único miembro de las avermectinas, la abamectina, ha sido clasificado como un pesticida clase II con moderados efectos tóxicos para las especies vivientes (<http://www.epa.gov>), mientras que la IARC no ha incluido a éste antibiótico como carcinógeno (<http://www.iarc.fr>).

En lo que respecta a estudios tendientes a caracterizar la citotoxicidad de la IVM, sólo ha sido reportado, hasta el presente, datos provenientes de un único estudio *in vitro* realizado en células CHO, estimando la capacidad de proliferación celular en un medio de cultivo suplementado con un suero sustituto en presencia de diferentes dosis de la droga (Rodrigues y Mattei, 1987). En el mismo se observó que las células retardaban

su crecimiento en dichas condiciones de cultivo y, a su vez, que dicho efecto se potenciaba marcadamente con la adición de IVM (Rodrigues y Mattei, 1987).

Sin embargo, nuestro grupo de trabajo analizó, mediante diversos ensayos *in vitro* de genotoxicidad (frecuencia de ICHs y ensayo cometa) y citotoxicidad (progresión de ciclo celular, índice mitótico, ensayos de MTT y rojo neutro), la capacidad deletérea tanto de la IVM como una de sus formulaciones comerciales Ivomec® (IVM 1%, Merial Argentina S.A.). Los resultados han puesto en evidencia que ambos compuestos ejercen un efecto genotóxico y citotóxico en células CHO-K1 cuando las mismas son expuestas a concentraciones equimolares del principio activo de 1,0-250,0 µg/ml (Molinari *et al.*, 2008).

Nuestros resultados mostraron que ambos compuestos, independientemente del ensayo empleado, manifestaron una gran capacidad citotóxica a partir de la concentración de 10,0 µg/ml incorporada al sistema de cultivo. De esta forma, la concentración de 10,0 y 25,0 µg/ml de IVM así como únicamente 25,0 µg/ml de Ivomec® indujeron un alargamiento del ciclo celular. Concentraciones de 50,0-250,0 µg/ml de ambos antibióticos indujeron un notable efecto citotóxico evidenciado por una franca inhibición del crecimiento celular debido a que la actividad de las mismas disminuyó en aproximadamente un 95% respecto a los valores controles. Cabe mencionar que a bajas concentraciones (1,0-10,0 µg/ml) ambos compuestos mostraron una respuesta hormética para los ensayos de citotoxicidad empleados (Molinari *et al.*, 2008).

Mediante el uso de los diferentes ensayos de genotoxicidad, nuestros resultados demostraron que ninguno de los compuestos indujo un incremento significativo de ICHs. Por el contrario, mediante el ensayo cometa fue factible evidenciar que concentraciones tanto de IVM como de Ivomec® dentro del

rango de 5,0-50,0 µg/ml fueron capaces de inducir rupturas de cadena simple en la molécula de ADN. Estos resultados pondrían en evidencia que, si bien el antibiótico es capaz de generar lesiones en la molécula de ADN, las mismas no serían responsables de la inducción de ICHs, al menos en el sistema celular empleado (Molinari *et al.*, 2008).

Por lo antes expuesto, podemos aseverar que el antiparasitario IVM ejerce efectos deletéreos sobre el metabolismo celular y la maquinaria genética de células de mamíferos, al menos en células de la línea CHO-K1. Asimismo, las comparaciones de los resultados obtenidos en cada uno de los ensayos realizados demostraron que de los dos compuestos evaluados, la IVM resultó poseer una mayor genotoxicidad y citotoxicidad respecto a concentraciones equimolares del principio activo presentes en Ivomec®. Esto último claramente pone de manifiesto, además, que el excipiente presente en la formulación comercial sería verdaderamente inerte al momento de interactuar con el sistema celular y originar en consecuencia algún tipo de daño en la misma (Molinari *et al.*, 2008).

CONSIDERACIONES FINALES

Finalmente, no podemos dejar de enfatizar el hecho que todos los seres vivos estamos directa o indirectamente expuestos, no sólo a los principios activos de los plaguicidas, sino a sus formulaciones comerciales. Las mismas siempre son mezclas de uno o varios principios activos con actividad tóxica y un excipiente teóricamente inerte desde el punto de vista biológico. Sin embargo, numerosos estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que, en la mayoría de los casos, los riesgos potenciales a los que los seres vivos se ven sometidos por exposición a formulaciones comerciales

son, en muchos casos, más perjudiciales que el daño ocasionado por el compuesto activo. Nuestros resultados obtenidos *in vitro* no sólo son un ejemplo de este último concepto sino que ponen de manifiesto que en estudios de biomonitorio ambiental no es suficiente conocer el impacto genotóxico y citotóxico de un principio activo sino el evidenciado por el complejo principio activo-excipientes de la formulación comercial disponible en el mercado. Del mismo modo, resulta evidente que los efectos deletéreos de los excipientes presentes en las formulaciones comerciales no deben ser descartados o subestimados. Finalmente, no podemos dejar de mencionar que un único bioensayo es insuficiente como indicador para lograr caracterizar la toxicidad de un pesticida en estudio.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado a través de los proyectos subsidiados por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET, PIP 6386), la Universidad Nacional de La Plata (11/N493 y 11/N564) y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (BID 1728/OC-AR- PICT 2004 Nro. 26116) de Argentina.

REFERENCIAS

- ABID-ESSEFI S, BAUDRIMONT I, HASSEN W, OUANES Z, MOBIO TA, ANANE R, CREPPY EE and BACHA H (2003) DNA fragmentation, apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone in cultured DOK, Vero and Caco-2 cells: prevention by Vitamin E. *Toxicology* 192, 237-248.
- AMAZIGO U (1999) Community selection of ivermectin distributors. *Community Eye Health* 12, 39-40.
- AMSDEN GW, GREGORY TB, MICHALAK

- CA, GLUE P and KNIRSCH CA (2007) Pharmacokinetics of azithromycin and the combination of ivermectin and albendazole when administered alone and concurrently in healthy volunteers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 76, 1153-1157.
- ASPELIN AL (2003) Pesticide usage in the United States: Trends During the 20th Century. NSF CIPM Technical Bulletin 105. NSF Center for Integrated Pest Management. Disponible en URL: http://www.pestmanagement.info/pesticide_history/full_doc.pdf
- BOURGUET D, GENISSEL A and RAYMOND M (2000) Insecticide resistance and dominance levels. *J. Econ. Entomol.* 93, 1588-1595.
- BRAND RM and MUELLER C (2002) Transdermal penetration of atrazine, alachlor, and trifluralin: effect of formulation. *Toxicol. Sci.* 68, 18-23.
- BURG RW, MILLER BM, BAKER EE, BIRNBAUM J, CURRIE SA, HARTMAN R, KONG YL, MONAGHAN RL, OLSON G, PUTTER I, TUNAC JB, WALLICK H, STAPLEY EO, OIWA R and OMURA S (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15, 361-367.
- CAMPBELL WC and BENZ GW (1984) Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 7, 1-16.
- CAMPBELL WC, FISHER MH, STAPLEY EO, ALBERS-SCHÖNBERG G and JACOB TA (1983) Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 221, 823-828.
- CARSON R (1962) *Silent Spring* New York: Houghton Mifflin.
- COSTELLO S, COCKBURN M, BRONSTEIN J, ZHANG X and RITZ B (2009) Parkinson's disease and residential exposure to Maneb and Paraquat from agricultural applications in the Central Valley of California. *Am. J. Epidemiol.* In Press.
- CHABALA JC, MROZIK H, TOLMAN RL, ESKOLA P, LUSI A, PETERSON LH, WOODS MF, FISHER MH, CAMPBELL WCE, J R and OSTLIND DA (1980) Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *J. Med. Chem.* 23, 1134-1136.
- DHILLON AS, TARBUTTON GL, LEVIN JL, PLOTKIN GM, LOWRY LK, NALBONE JT and SHEPHERD S (2008) Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J. Agromedicine* 13, 37-48.
- EGERTON JR, OSTLIND DA, BLAIR LS, EARY CH, SUHAYDA D, CIFELLI S, RIEK RF and C CW (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of the B1a component. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15, 372-378.
- ESPANDIARI P, GLAUERT HP, LEE EY and ROBERTSON LW (1999) Promoting activity of the herbicide dicamba (2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid) in two stage hepatocarcinogenesis. *Int. J. Oncol.* 14, 79-84.
- ESPANDIARI P, THOMAS VA, GLAUERT HP, O'BRIEN M, NOONAN D and ROBERTSON LW (1995) The herbicide dicamba (2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid) is a peroxisome proliferator in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 26, 85-90.
- FIEL CA, SAMUELL CA, STEFFAN PE and RODRIGUEZ EM (2001) Resistance of cooperia to ivermectin treatments in grazing cattle of the humid pampa, Argentina. *Vet. Parasitol.* 97, 211-217.
- FILKOWSKI J, BESPLUG J, BURKE P, KOVALCHUK I and KOVALCHUK O (2003) Genotoxicity of 2,4-D and dicamba revealed by transgenic Arabidopsis thaliana plants harboring recombination and point mutation markers. *Mutat. Res.* 542, 23-32.
- FISHEL FM (2006) What Is and Isn't a Pesticide? . PI-96 Pesticide Information Office. Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida. Disponible en URL: <http://edis.ifas.ufl.edu/PI133>
- FREEMARK K and BOUTIN C (1995) Impacts of agricultural herbicide use on terrestrial wildlife in temperate landscapes: A review with special reference to North America. *Agric. Ecosyst. Environ.* 52, 67-91.
- GEOFFREY E (2003) Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria J.* 1-6.

- GONZÁLEZ NV, SOLONESKI S and LARRAMENDY ML (2009) Dicamba-induced genotoxicity of Chinese hamster ovary (CHO) cells is prevented by vitamin E. *J. Hazard. Mater.* 163, 337-343.
- GONZÁLEZ NV, SOLONESKI S and LARRAMENDY ML (2007) The chlorophenoxy herbicide dicamba and its commercial formulation banvel induce genotoxicity in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.* 634, 60-68.
- GONZÁLEZ NV, SOLONESKI S and LARRAMENDY ML (2006) Genotoxicity analysis of the phenoxy herbicide dicamba in mammalian cells in vitro. *Toxicol. In Vitro* 20, 1481-1487.
- HRELIA P, VIGAGNI F, MAFFEI F, MOROTTI M, COLACCI A, PEROCCO P, GRILLI S and CANTELLI-FORTI G (1994) Genetic safety evaluation of pesticides in different short-term tests. *Mutat. Res.* 321, 219-228.
- IARC (1976) Some carbamates, thiocarbamates and carbazides, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 282.
- IARC (1986) Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 434.
- IARC (1987) Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs Volumes 1 to 42, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 440.
- IARC (1991) Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 612.
- IKEDA H, KOTAKI H and ÖMURA S (1987) Genetics studies of avermectin biosynthesis in *Streptomyces avermectilis*. *J. Bacteriol.* 169, 5615-5621.
- INTAPAN PM, PRASONGDEE TK, LAUMMAUNWAI P, SAWANYAWISUTH K, SINGTHONG S and MALEEWONG W (2006) A modified filter paper culture technique for screening of *Strongyloides stercoralis* ivermectin sensitivity in clinical specimens. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75, 763-564.
- KANE NS, HIRSCHBERG B, QIAN S, HUNT D, THOMAS B, BROCHU R, LUDMERER SW, ZHENG Y, SMITH M, ARENA JP, COHEN CJ, SCHMATZ D, WARMKE J and CULLY DF (2000) Drug-resistant *Drosophila* indicate glutamate-gated chloride channels are targets for the antiparasitics nodulosporic and ivermectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 13949-13954.
- KAYA B, YANIKOGLU A and MARCOS R (1999) Genotoxicity studies on the phenoxyacetates 2,4-D and 4-CPA in the *Drosophila* wing spot test. *Teratog., Carcinog. Mutagen.* 19, 305-312.
- KIELY T, DONALDSON D and GRUBE A (2004) Pesticides Industry Sales and Usage 2000 and 2001 Market Estimates. EPA. http://www.epa.gov/oppbead1/pestsales/01pestsales/market_estimates2001.pdf
- KITA K, SHIOMI K and OMURA S (2007) Advances in drug discovery and biochemical studies. *Trends Parasitol.* 23, 223-229.
- KORYSTOVYN, ERMAKOVA NV, KUBLIK LN, LEVITMAN MK, SHAPOSHNIKOVA VV, MOSIN VA, DRINYAEV VA, KRUGLYAK EB, NOVIK TS and STERLINA TS (2004) Avermectins inhibit multidrug resistance of tumor cells. *Eur. J. Pharmacol.* 493, 57-64.
- KRAUSE RM, BUISSON B, BERTRAND S, CORRINGER PJ, GALZI JL, CHANGEUX JP and BERTRAND D (1998) Ivermectin: a positive allosteric effector of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol. Pharmacol.* 53, 283-294.
- KUPFER D (1975) Effects of pesticides and related compounds on steroid metabolism and function. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 4, 83-124.
- LEIFER Z, KADA T, MANDEL M, ZEIGER E, STAFFORD R and ROSENKRANZ HS (1981) An evaluation of tests using DNA

- repair-deficient bacteria for predicting genotoxicity and carcinogenicity. A report of the U.S. EPA's Gene-Tox Program. *Mutat Res.* 87, 211-297.
- LIFSCHITZ A, VIRKEL G, BALLENT M, SALLOVITZ J, IMPERIALE F, PIS A and LANUSSE C (2007) Ivermectin (3.15%) long-acting formulations in cattle: absorption pattern and pharmacokinetic considerations. *Veterinary Parasitology* 147, 303-310.
- MILLER TW, CHAIET L, COLE DJ, COLE LJ, FLORJE, GOEGELMAN RT, GULLO V, JOSHUA H, KEMPF AJ, KRELLWITZ WR, MONAGHAN RL, ORMOND RE, WILSON KE, ALBERS-SCHÖNBERG G and PUTTER I (1979) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: isolation and chromatographic properties. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15, 368-371.
- MOHAMMED KB and MA TH (1999) Tradescantia-micronucleus and -stamen hair mutation assays on genotoxicity of the gaseous and liquid forms of pesticides. *Mutat. Res.* 426, 193-199.
- MOLINARI G, SOLONESKI S, REIGOSA MA and LARRAMENDY ML (2008) In vitro genotoxic and citotoxic effects of ivermectin and its formulation ivomec® on Chinese hamster ovary (CHOK1) cells. *J. Hazard. Mater. In Press.*
- MONDRAGÓN AGUILAR J (2002) http://www.csr.servicios.es/LABORATORIO/DESCARGAS/LOS_INSECTICIDAS_LECTURA_AVANZADA.pdf<http://npic.orst.edu/npicfact.htm>National Pesticide Information Center (1999) DDT Technical fact sheet
- OMURA S (2008) Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob. Agents* 31, 91-98.
- OMURA S and CRUMP A (2004) The life and times of ivermectin -A success story. *Nat. Rev. Microbiol.* 2, 984-989.
- OSORIO J, MONCADA L, MOLANO A, VALDERRAMA S, GUALTERO S and FRANCO-PAREDES C (2006) Role of ivermectin in the treatment of severe orbital myiasis due to *Cochliomyia hominivorax*. *Clin. Infect. Dis.* 43, 57-59.
- PATEL RK, TRIVEDI AH, ROY SK, BHATAVDEKAR JM, SHAH PM and PATEL DD (1998) Influence of alpha-tocopherol and ascorbic acid on pan masala induced genomic damage. An in vitro experiment. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 17, 419-424.
- PEIXOTO F, VICENTE JA and MADEIRA VM (2003a) Comparative effects of herbicide dicamba and related compound on plant mitochondrial bioenergetics. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 17, 185-192.
- PEIXOTO F, VICENTE JA and MADEIRA VM (2003b) The herbicide dicamba (2-methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid) interacts with mitochondrial bioenergetic functions. *Arch. Toxicol.* 77, 403-409.
- PEROCCO P, ANCORA G, RANI P, VALENTI AM, MAZZULLO M, COLACCI A and GRILLI S (1990) Evaluation of genotoxic effects of the herbicide dicamba using in vivo and in vitro test systems. *Environ. Mol. Mutagen.* 15, 131-135.
- PLEWAMJ, WAGNER ED, GENTILE GJ and GENTILE JM (1984) An evaluation of the genotoxic properties of herbicides following plant and animal activation. *Mutat. Res.* 136, 233-245.
- PRAYAGA S and MANNEPULI GB (2006) A tropical souvenir not worth picking up. *Cleve. Clin. J. Med.* 73, 458-459.
- RODRIGUES MA and MATTEI R (1987) The influence of serum substitute Ultrosor G in toxicological evaluations in mammalian cells in vitro. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 14, 269-274.
- RODRÍGUEZ PÉREZ M, KATHOLI CR, HASSAN HK and UNNASCH TR (2006) Large-scale entomologic assessment of *Onchocerca volvulus* transmission by poolscreen PCR in Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 74, 1026-1033.
- ROSSELLI M, REINHART K, IMTHURN B, KELLER PJ and DUBEY RK (2000) Cellular and biochemical mechanisms by which environmental oestrogens influence reproductive function. *Hum. Reprod. Update* 6, 332-350.
- SHAN Q, HADDRILL JL and LYNCH JW (2001) Ivermectin, an unconventional ago-

- nist of the glycine receptor chloride channel. *J. Biol. Chem.* 276, 12556-12564.
- SIVIKOVÁ K, PIESOVÁ E and DIANOVSKĀ J (2001) The protection of Vitamin E and selenium against carbon tetrachloride-induced genotoxicity in ovine peripheral blood lymphocytes. *Mutat. Res.* 494, 135-142.
- SOBOSLAY PT, DREWECK CM, HOFFMANN WH, LUDER CGK, HEUSCHKEL C, GORGEN H, BANLA M and SCHULZ-KEY H (1992) Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis. Reversal of lymphocytopenia, cellular anergy and deficient cytokine production after single treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 89, 407-413.
- SOLONESKI S, GONZÁLEZ M, PIAGGIO E, REIGOSA MA and LARRAMENDY ML (2002) Effect of dithiocarbamate pesticide zineb and its commercial formulation azzurro. III. Genotoxic evaluation on Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Mutat. Res.* 514, 201-212.
- SOLONESKI S, REIGOSA MA and LARRAMENDY ML (2003) Vitamin E prevents ethylene bis(dithiocarbamate) pesticide zineb-induced sister chromatid exchange in Chinese hamster ovary cells. *Mutagenesis* 18, 505-510.
- SOLONESKI S, REIGOSA MA, MOLINARI G, GONZÁLEZ NV and LARRAMENDY ML (2008) Genotoxic and cytotoxic effects of carbofuran and furadan® on Chinese hamster ovary (CHOK1) cells. *Mutat. Res.* 656, 68-73.
- SORENSEN KC, STUCKI JW, WARNER RE and PLEWA MJ (2004) Alteration of mammalian-cell toxicity of pesticides by structural iron(II) in ferruginous smectite. *Environ. Sci. Technol.* 38, 4383-4389.
- SORENSEN KC, STUCKI JW, WARNER RE, WAGNER ED and PLEWA MJ (2005) Modulation of the genotoxicity of pesticides reacted with redox-modified smectite clay. *Environ. Mol. Mutagen.* 46, 174-181.
- STEPHENSON GA and SOLOMON KR (1993) *Pesticides and the Environment*, Guelph, Ontario: University of Guelph.
- STURCHIO JL (2001) The case of ivermectin: lessons and implications for improving access to care and treatment in developing countries. *Comm. Eye Health* 14, 22-23.
- TAKAHASHI Y, MATSUMOTO A, SEINO A, UENO J, IWAI Y and OMURA S (2002) *Streptomyces avermectinius* sp. nov., an avermectin-producing strain. *Int. J. Antimicrob. Agents* 52, 2163-2168.
- TAYLOR E, GORDON HOLLEY A and KIRK M (2006) *Pesticide Development a Brief Look at the History*. www.extensionforestry.tamu.edu.
- TIEMANN U (2008) In vivo and in vitro effects of the organochlorine pesticides DDT, TCPM, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: a review. *Reprod. Toxicol.* 25, 316-326.
- VICTORIA J (2003) Uso de ivermectina en niños. *Dermatol. Pediatric. Lat.* 1, 61-65.
- WALKER SK, HARTWICH KM and ROBINSON JS (2000) Long-term effects on offspring of exposure of oocytes and embryos to chemical and physical agents. *Hum. Reprod. Update* 6, 564-577.
- WARE GW (2004) *The Pesticide Book*, Willoughby, Ohio: Meister Pro Information, p. 426.
- WATERHOUSE D, CARMAN WJ, SCHOTTENFELD D, GRIDLEY G and MCLEAN S (1996) Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphopoietic neoplasms. *Cancer* 77, 763-770.
- WATERS MD, NESNOW S, SIMMON VE, MITCHELL AD, JORGENSEN TA and VALENCIA R (1981) *Pesticide Chemist and Modern Toxicology*, Washington, D.C.: American Chemical Society, p. 89-113.
- WEI L, WEI G, ZHANG H, WANG PG and DU Y (2005) Synthesis of new, potent avermectin-like insecticidal agents. *Carbohydr. Res.* 340, 1583-1590.
- WEITBERG AB, WEITZMAN A, CLARK EP and STOSSEL TP (1985) Effects of antioxidants on oxidant-induced sister chromatid exchange formation. *J. Clin. Invest.* 75, 1835-1841.
- YOON YJ, KIM ES, HWANG YS and CHOI CY (2004) Avermectin: biochemical and molecular basis of its biosynthesis and regu-

- lation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 63, 626-634.
- ZELJEZIC D, GARAJ-VRHOVAC V and PERKOVIC P (2006) Evaluation of DNA damage induced by atrazine and atrazine-based herbicide in human lymphocytes in vitro using a comet and DNA diffusion assay. *Toxicol. In Vitro* 20, 923-935.
- ZENG Z, ANDREW NW, ARISON BH, LUFFER-ATLAS D and WANG W (1998) Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica* 28, 313-321.
- ZHANG X, CHEN Z, LI M, WEN Y, SONG Y and LI J (2006) Construction of ivermectin producer by domain swaps of avermectin polyketide synthase in *Streptomyces avermitilis*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 72, 986-994.

Revisión / Revision

LOS NITROIMIDAZOLES COMO MODELO DE MUTAGÉNESIS QUÍMICA Y MUERTE CELULAR

NITROIMIDAZOLES AS A MODEL FOR CHEMICAL MUTAGENESIS AND CELL DEATH

MARCELA MABEL LÓPEZ NIGRO*, MARTA ANA CARBALLO

CIGETOX (Citogenética Humana y Genética Toxicológica), INFIBIOC (Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica),
Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

* Junín 956, C.P. 1113, C.A.B.A., Argentina, Tel. / Fax: +5411 5950-8707/ 5950-8691, mmllopeznigro@gmail.com

RESUMEN

Los derivados 5-nitroimidazólicos constituyen un grupo bien caracterizado de agentes antibacterianos muy utilizados en la terapéutica humana. Estos agentes inhiben el crecimiento de bacterias aerobias y anaerobias y algunos protozoos tales como *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. En el presente trabajo se presentan los resultados correspondientes a una evaluación de la actividad genotóxica potencial, mediante ensayos citogenéticos, de tres derivados Metronidazol (MTZ), Ornidazol (ONZ) y Tinidazol (TNZ), en sus dosis de uso terapéutico, para contribuir con la evaluación de riesgo de su consumo. Los estudios se llevaron a cabo en cultivo de linfocitos humanos de sangre periférica, utilizando 4 concentraciones diferentes 0,1, 1, 10 y 50 µg/ml, utilizando como biomarcadores de efecto el Índice Mitótico (IM), la Cinética de Proliferación Celular expresado como Índice de Replicación (IR), el Intercambio de Cromátides Hermanas (ICH) y la frecuencia de Aberraciones Cromosómicas (AC). Los resultados muestran una disminución significativa en el IM ($p < 0,001$), así como un incremento en la frecuencia de ICH ($p < 0,001$) y AC ($p < 0,001$). No se encontraron modificaciones en el IR. Estos resultados muestran un efecto cito y genotóxico para los tres derivados, relacionados con procesos de muerte celular. Para corroborar esta hipótesis se realizaron estudios de fragmentación del ADN (laddering), microscopía de fluorescencia mediante tinción con Naranja de Acridina/Bromuro de Etidio y citometría de flujo con Ioduro de Propidio. Se puede concluir que estos derivados modulan la muerte celular mediante mecanismos apoptóticos en las condiciones de ensayo utilizadas.

Palabras clave: Genotoxicidad, nitroimidazoles, muerte celular, biomarcadores.

ABSTRACT

5-nitroimidazoles are a well-established group of antiprotozoal and antibacterial agents. Thanks to their antimicrobial activity these chemotherapeutic agents inhibit the growth of both: anaerobic bacteria and certain anaerobic protozoa, such as *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*. The aim of the present study is to achieve a precise characterization of the genotoxic activity of these compounds and to establish the value of cytogenetic assays in order to determine the effect of these drugs, at therapeutic doses, to settle an improved risk assessment. Three nitroimidazole were studied, Metronidazole, Ornidazole and Tinidazole, at four different concentrations (0.1, 1, 10 and 50 µg/ml of peripheral blood lymphocyte culture). Endpoints analyzed included: Mitotic Index (MI), Replication Index (RI), Sister Chromatid Exchange (SCE) and Chromosomal Aberrations (CA). An analysis of variance test (ANOVA) was performed to evaluate the results. A significant decrease ($p < 0.001$) in MI as well as an increase in SCE ($p < 0.001$) and CA (0.001) frequencies for the three drugs was observed. No modifications in RI were found. The results suggest a genotoxic and cytotoxic effect of MTZ, ONZ and TNZ related with cell death process. Therefore we decided to evaluate this mechanism by DNA fragmentation (laddering), fluorescence microscopy using the

acridine orange/ethidium bromide staining and flow cytometry (Propidium Iodide). We conclude that these drugs are able to modulate cell death by apoptotic mechanisms in the experimental design employed.

Keywords: genotoxicity, nitroimidazole, cell death, biomarkers.

Recibido: 14.08.08. Revisado: 10.09.08. Aceptado: 12.09.08.

EXPOSICIÓN TERAPÉUTICA. AGENTES ANTIMICROBIANOS: NITROIMIDAZOLES

Las drogas antimicrobianas ocupan un lugar singular en la historia de la medicina. La teoría de los gérmenes causantes de enfermedades fue el vehículo de una gran revolución en esta disciplina, así como los procedimientos asépticos y las drogas antisépticas fueron sus agentes. Las primeras drogas antimicrobianas sistémicas revolucionaron el tratamiento de ciertas infecciones por protozoos, en especial la sífilis, pero se generó una segunda etapa de grandes avances luego de la aparición de la sulfamilamida y la penicilina (Nichols, 1999).

Entre los compuestos nitroheterocíclicos con actividad biológica se incluye a nitrofuranos y nitroimidazoles. El primer compuesto nitroheterocíclico empleado en medicina humana por sus propiedades antibacterianas fue la Nitrofurazona, un derivado nitrofurano. Durante las dos guerras mundiales, este agente se utilizó en aplicaciones tópicas para el tratamiento de quemaduras y heridas. El descubrimiento de estos efectos estimuló el interés hacia las drogas nitroheterocíclicas como agentes quimioterapéuticos (Raether y Hänel, 2003).

En los laboratorios Rhone-Poulenc de Francia se obtuvo un extracto de *Streptomyces spp.* el cual presentaba actividad contra *Trichomonas vaginalis*. En dicho extracto se identificó como componente a la Azomycina, un nitroimidazol (2 nitro-1H-imidazol). Este descubrimiento abrió el camino a la sín-

tesis química y pruebas biológicas de numerosos nitroimidazoles.

Entre los primeros compuestos sintetizados se puede mencionar al Metronidazol, 1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol (MTZ). Desde entonces y sobre todo entre los años 1970 y 1975 se sintetizó una amplia variedad de 4- y/o 5-nitrocompuestos con distintos sustituyentes en posición 1 y 2, tales como Flunidazol, Ronidazol, Tinidazol, Ornidazol, entre otros.

Metronidazol (MTZ) demostró ser activo tanto *in vivo* como *in vitro* no sólo contra *Trichomonas vaginalis*, sino también *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, agentes causales de la disentería amebiana y síndrome de mala absorción respectivamente (Zaat *et al.*, 1997; Petrin *et al.*, 1998). El mismo reveló ser altamente eficaz frente a una gran variedad de patógenos anaerobios incluyendo bacterias gram-negativas como bacteroides y gram-positivas como *Clostridium* (Freeman *et al.*, 1997). En la actualidad MTZ es un medicamento relativamente económico y altamente empleado en el ámbito hospitalario no sólo en la prevención de infecciones previo y posterior a cualquier procedimiento quirúrgico sino también como agente profiláctico contra infecciones anaeróbicas luego de cirugías del tracto intestinal, en el tratamiento de abscesos y colitis asociadas a *Clostridium difficile* (Chambers, 2001). Además es un compuesto eficaz en la terapia contra *Helicobacter pylori*, la causa más importante de gastritis y factor de riesgo de cáncer estomacal (Falagas *et al.*, 1998). MTZ es considerado por muchos

como el antibiótico “standard” contra el cual otros agentes con actividad anaeróbica deberían ser comparados (Raether y Hänel, 2003).

Compartiendo el mismo espectro terapéutico del MTZ se encuentran derivados nitroimidazólicos tales como el Tinidazol (TNZ), Ornidazol (ONZ) y Secnidazol, los cuales son empleados mayormente en la terapéutica de humanos. En cambio compuestos como Ronidazol, Iprnidazole y Dime-tridazol son utilizados en diversas enfermedades parasitarias en el ámbito veterinario (Ré *et al.*, 1997). Básicamente todas las drogas 5-nitroimidazólicas presentan actividad contra una amplia variedad de protozoos anaerobios como también bacterias anaerobias y microaerófilas. Y dado que penetran con gran facilidad diversos tejidos tales como huesos, articulaciones e incluso sistema nervioso central, donde adquieren concentraciones clínicas efectivas, estos derivados son empleados en el tratamiento de infecciones de oído, nariz, garganta, sistema respiratorio (pulmón y pleura), tracto gastrointestinal, sistema urogenital, piel (dermatitis perioral, acné, rosácea), sistema nervioso central, septicemia, endocarditis o tromboflebitis causadas por bacterias anaerobias obligadas (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Helicobacter*) (Lamp *et al.*, 1999; Raether y Hänel, 2003).

Entre los compuestos empleados en la terapéutica humana, MTZ es el compuesto de uso más extenso y aprobado en Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration) (Freeman *et al.*, 1997). Por su parte en este mismo país recientemente se ha aprobado la licencia de comercialización para TNZ, mientras que ONZ sólo se considera su uso a nivel investigación para determinadas patologías. Sin embargo, en otros países y en especial en Latinoamérica, TNZ y ONZ, conjuntamente con Secnidazol y Nimorazol son ampliamente utilizados (Gillis y Wiseman, 1996). La elección de una

droga respecto de otra depende de la longitud del tratamiento terapéutico y el intervalo de administración necesario.

5-NITROIMIDAZOLES: FARMACOCINÉTICA, BIOTRANSFORMACIÓN Y GENOTOXICIDAD

Los nitroimidazoles presentan una estructura química compuesta por un anillo imidazólico en el cual un grupo nitro se ubica en posición 5. Diferencias en los sustituyentes presentes en N1 y C2 de este anillo le confieren propiedades particulares a la molécula que se traducen en modificaciones de su farmacocinética. Las formulaciones de estos compuestos disponibles en el mercado farmacéutico son oral, endovenosa, intravaginal y administración tópica. Sin embargo en la literatura los parámetros farmacocinéticos principalmente están referidos a la administración oral y endovenosa (Raether y Hänel, 2003).

Luego de su administración oral, estos nitroimidazoles se absorben de manera rápida y completa, presentando una biodisponibilidad mayor al 90%. Es posible observar una concentración plasmática de 40-51 mg/ml dentro de las 2 horas posteriores a una dosis de 2 g por vía oral. Su unión a proteínas plasmáticas o globulina es muy baja, en promedio menor al 20% de la concentración plasmática total (MTZ 10%; TNZ 12%; ONZ 15%). Presentan muy buena capacidad de penetración tisular y amplia distribución en cuerpo y fluidos corporales. Esto permite que se alcancen concentraciones semejantes en plasma y otros tejidos, incluso sistema nervioso central y leche materna (la concentración en placenta suele ser relativamente menor) (Raether y Hänel, 2003; PR Vademecum, 2007). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de cada compues-

to en plasma depende de la naturaleza del mismo, siendo en promedio para MTZ de 8 hs. y 14 hs. para TNZ y ONZ. Es decir, TNZ y ONZ permanecen en plasma por más tiempo, hecho que fundamenta la elección de éstos respecto de MTZ a la hora de reducir frecuencia o dosis de administración con el fin de obtener el mismo efecto antimicrobiano (Lamp *et al.*, 1999).

Los mencionados nitroimidazoles se metabolizan principalmente en hígado por medio de enzimas de la familia Citocromo P 450 (CYP). En términos generales, el camino metabólico principal refiere la oxidación de las cadenas alifáticas laterales de estos compuestos, obteniéndose así metabolitos oxidados (hidroxilados y acetilados). Parte de estos metabolitos y la molécula parental es conjugada (sulfato y glucurónico derivados) eliminándose por vía urinaria y heces junto con aquellos metabolitos libres. Los datos hallados en la literatura respecto de TNZ son discordantes. Se indica que TNZ es metabolizado en menor grado que MTZ y ONZ previo a su eliminación; aunque sí se han detectado metabolitos hidroxilados, N-oxidados y de migración del grupo nitro (Espinosa-Aguirre *et al.*, 1996; Bendesky *et al.*, 2002; Raether y Hänel, 2003).

En los organismos anaerobios y microaerófilos el grupo nitro de estos agentes quimioterapéuticos se reduce dando un radical aniónico altamente reactivo (Freeman *et al.*, 1997; Gardner y Hill, 2001), que por sucesivas reducciones enzimáticas conducen a la formación de hidroxilamina y amina primaria (Edwards, 1993), formándose radicales tóxicos capaces de reaccionar directamente con componentes celulares esenciales (ADN y otras biomoléculas vitales) inhibiendo el mecanismo de respiración microbiano (Raether y Hänel, 2003).

Datos hallados en la literatura indicarían que, si bien el primer paso metabólico es la

formación de un radical anión nitro, en presencia de oxígeno este radical sería reoxidado con la consiguiente generación de anión superóxido. Este ciclo denominado “ciclo fútil” sería el generador de especies activadas del oxígeno sin pérdida de la molécula parental. Posteriormente, luego de la formación del anión superóxido, en presencia de SOD (superóxido dismutasa) y trazas de iones metálicos como Fe^{2+} y Cu^{2+} , se llevarían a cabo reacciones que conducirían a la formación de radical hidroxilo (Ré *et al.*, 1997).

La actividad genotóxica de los distintos nitroimidazoles se ha estudiado por medio de diferentes ensayos *in vivo* e *in vitro*. Particularmente MTZ es el compuesto sobre el cual la mayor parte de estas investigaciones han detenido su atención. MTZ demostró ser un potente mutágeno en sistemas bacterianos aunque menos en sistemas eucariotas (Dobías *et al.*, 1994; Espinosa-Aguirre *et al.*, 1996). Se ha indicado que es capaz de unirse y dañar al ADN (Tocher y Edwards, 1994), inducir roturas de simple y doble cadena preferentemente en clusters de adenina timina (Edwards, 1993), formar aductos con citosina y guanina, causar sustitución de pares de bases de tipo GC/ÆCG y rotura de la cadena de ADN (Trinh y Reyssest, 1998). Los productos derivados del metabolismo de MTZ (principalmente su hidroxiderivado) también han mostrado actividad mutagénica en bacterias (De Meo *et al.*, 1992).

La actividad clastogénica observada por MTZ podría ser el resultado de rupturas en la cadena de ADN no reparadas que se expresarían a nivel cromosómico como producto de la mitosis celular (Horváthová *et al.*, 1998). En estudios desarrollados *in vivo* e *in vitro* utilizando biomarcadores citogenéticos se concluyó que MTZ induce un marcado incremento de aberraciones cromosómicas.

sómicas y anafases anormales en células de la línea CHO y de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica y médula ósea de ratón (Mudry *et al.*, 1994). Otras investigaciones realizadas en roedores evidenciaron un incremento de aberraciones cromosómicas y micronúcleos, infertilidad en machos, incremento de muertes postimplantacionales y la inducción de dominantes letales en las condiciones de ensayo (Mudry *et al.*, 2001; El-Nahas y El-Ashmawy, 2004).

Los resultados obtenidos a través de estudios de genotoxicidad en poblaciones humanas expuestas son desconcertantes (IARC, 1987), ya que se reporta ausencia de respuesta mutagénica o clastogénica (Dobías *et al.*, 1994; Fahrig y Engelke, 1997) así como incremento en el daño a la molécula de ADN (Elizondo *et al.*, 1996; Menéndez *et al.*, 2001) y modificaciones en la cinética de proliferación celular (CPC) (Carballo *et al.*, 2004).

Los ensayos de carcinogénesis realizados en ratones tratados con MTZ demostraron diferente susceptibilidad para el desarrollo de cáncer de pulmón, así como un incremento en la frecuencia de linfomas malignos, hepatomas y tumores mamarios, pituitarios y testiculares (Cavaliere *et al.*, 1983; 1984). A su vez también se han reportado efectos teratogénicos en *Drosophila melanogaster* y *Rattus norvegicus* (Mudry *et al.*, 2001; Palermo *et al.*, 2004). De este modo existe evidencia suficiente para considerar a MTZ como carcinógeno animal y en este sentido el IARC lo ha clasificado como tal (World Health Organization, WHO, 1999).

Se han realizado diferentes estudios epidemiológicos en humanos con el fin de evaluar el potencial efecto carcinogénico de MTZ. Estos estudios se enfrentan a la dificultad del seguimiento de la población expuesta por períodos prolongados de tiempo (IARC, 1987). Si bien en muchos de ellos

dicho seguimiento se ha realizado por períodos que van entre 2,5 a 11 años, se sabe que para muchos carcinógenos químicos dicho período oscila entre 20 y 30 años (Taningher *et al.*, 1999). No obstante, existen otros estudios en los cuales el período de observación es más extenso y los datos obtenidos revelan un incremento significativo del riesgo de cáncer de pulmón luego de 15-25 años del tratamiento con MTZ (Beard *et al.*, 1988) así como de neuroblastoma en niños expuestos durante la vida fetal (Thapa *et al.*, 1998).

TNZ y ONZ son compuestos desarrollados poco después de MTZ y compartirían su actividad genotóxica, ya que sus propiedades antimicrobianas y genotóxicas provendrían de la reducción del grupo nitro de estos derivados (Dobias *et al.*, 1994). Sin embargo existe poca información acerca de la capacidad de estos dos agentes de ocasionar daño primario al ADN en dosis terapéuticas. Algunos autores han reportado inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón y resultados positivos en Test de Ames en cepas *Salmonella typhimurium* TA 100 (Gupta *et al.*, 1996) y *Klebsiella pneumoniae* (Voogd *et al.*, 1977). Además se ha sugerido que su actividad mutagénica sería dos veces la de MTZ (Coulter y Turner, 1978) observándose un incremento de la misma luego de la activación con S9 mix (Gupta *et al.*, 1996). La orina de pacientes bajo tratamiento con TNZ también mostró Test de Ames positivo en *Salmonella typhimurium* TA 100 (Espinosa-Aguirre *et al.*, 1996).

En cuanto a ONZ, los datos reportados en la literatura acerca de su potencial genotoxicidad son aún más escasos. Este derivado nitroimidazólico y sus metabolitos obtenidos de orina y sangre de pacientes bajo tratamiento con esta droga mostraron actividad genotóxica aunque la misma sería menor que la de MTZ (Cerna *et al.*, 1990).

MARCADORES BIOLÓGICOS DE GENOTOXICIDAD Y MUERTE CELULAR

Los derivados 5-nitroimidazólicos son compuestos ampliamente utilizados en la terapéutica mundial. Son agentes empleados desde la infancia a la edad adulta, en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos anaerobios y microaerófilos así como por protozoos anaerobios. Es decir, su aceptación es tan amplia que son utilizados en la mayoría de los servicios hospitalarios en las unidades de pediatría, ginecología y cirugía (Raether y Hänel, 2003).

Sin embargo estos derivados imidazólicos constituyen en nuestro medio un claro ejemplo de compuestos que, siendo considerados inocuos, exhiben efecto genotóxico en modelos experimentales. Si bien la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) sostiene que existen evidencias suficiente para considerar al MTZ como carcinógeno en modelos animales, los datos sobre la carcinogenicidad en humanos son ambiguos (Bendesky *et al.*, 2002).

En el presente trabajo se seleccionaron los tres nitroderivados de mayor importancia en la terapia clínica, MTZ, ONZ y TNZ, presentando los resultados obtenidos de una evaluación de genotoxicidad a fin de contribuir con su caracterización. Para la selección de las dosis a ensayar, se tuvo en cuenta las concentraciones plasmáticas que se alcanzan bajo condiciones terapéuticas. Por lo tanto el barrido de concentraciones comprende 0.1, 1, 10 y 50 $\mu\text{g/ml}$ de cultivo. Asimismo, se ensayaron los controles correspondientes teniendo en cuenta que las diluciones se realizaron en agua destilada estéril.

El sistema elegido para realizar la batería de ensayos de cito y genotoxicidad fue el cultivo de linfocitos de sangre periférica de donadores sanos. Este tipo celular posee una serie de ventajas como la homogeneidad de la duración del ciclo celular, la estabilidad

del cariotipo (Preston *et al.*, 1987) y la expresión de oxidasas de función mixta como sistema metabólico (Singh y Clausen, 1981).

Algunos biomarcadores tienen gran aceptación entre los especialistas, y se encuentran validados por organismos internacionales como ensayos indicadores de genotoxicidad. La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) ha publicado los protocolos validados para la realización de tales ensayos y son los ejes referenciales en todo el mundo para la comparación de datos provenientes de distintas fuentes y el establecimiento de las características nocivas potenciales de una sustancia (EPA, 2003).

Entre los biomarcadores considerados de interés para la presente evaluación se citan: Índice Mitótico (IM), Cinética de Proliferación Celular expresada como Índice de Replicación (IR), Intercambio de Cromátidas Hermanas (ICH) y Aberraciones Cromosómicas (AC). A fin de realizar un diseño experimental integrado, se empleó la técnica de tinción diferencial FPG (Fluorescence plus Giemsa) descrita por Perry y Wolff (1974), adicionando al cultivo de linfocitos BrdU (Bromo deoxiuridina).

Asimismo, para relacionar el potencial efecto citotóxico inducido por MTZ, ONZ y TNZ con procesos de muerte celular, se analizaron diferentes marcadores del proceso apoptótico: a) análisis de la fragmentación de ADN por electroforesis en gel de agarosa (Miller *et al.*, 1988); b) caracterización morfológica y viabilidad celular por tinción con naranja de acridina (NA) y bromuro de etidio (BE) y observando con microscopio de fluorescencia (Cohen y Duke, 1992); y c) análisis del contenido de ADN hipodiploide por citometría de flujo, utilizando una solución hipotónica de yoduro de propidio (Nicoletti *et al.*, 1991). Para esta evaluación se establecieron cultivos de linfocitos de 48 hs. de incubación y las concentraciones ensayadas de cada uno de los nitroderivados fueron 10 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ y 100 $\mu\text{g/ml}$.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Desde el punto de vista de la salud los potenciales riesgos carcinogénicos asociados a un agente terapéutico deben ser considerados frente a los beneficios que se obtengan de cada tratamiento individual. Los compuestos químicos pueden interactuar directa o indirectamente sobre el ADN, produciendo cambios que afecten el funcionamiento celular y que a largo plazo causen trastornos en la salud, particularmente transformaciones malignas. De ahí la importancia de detectar dicha acción sobre el material genético en sus etapas iniciales (Tucker y Preston, 1996).

Según reportes de la literatura IM e IR, conjuntamente con otros marcadores biológicos son indicadores adecuados de la proliferación celular en estudios de genotoxicidad. Se los considera marcadores útiles y sensibles para determinar la acción citotóxica y citostática de diversos contaminantes ambientales y agentes terapéuticos (Carrano y Natarajan, 1998). Por su parte, IR es un parámetro que permite diferenciar drogas que inducen muerte celular de aquellas que inducen un efecto citostático por detener el ciclo celular en alguna de sus fases (Rojas *et al.*, 1993). En nuestras condiciones de ensayo, la evaluación de la capacidad proliferativa evidenció que ONZ, MTZ y TNZ inducen una disminución estadísticamente significativa (ANOVA $p < 0,001$) de la frecuencia de mitosis. Este efecto citotóxico exhibió un comportamiento dependiente de la dosis (r^2 ONZ= 0,95; r^2 MTZ=0,96; r^2 TNZ=0,94) (Fig. 1). Paralelamente, el análisis de los resultados obtenidos sobre la cinética de proliferación celular, expresado como IR, determinó que la adición de ONZ, MTZ o TNZ al cultivo de linfocitos no produce modificaciones estadísticamente significativas de la velocidad del ciclo celular con respecto a los valores control (ANOVA $p > 0,05$) (datos no presentados). Por lo tan-

to, la ausencia de un comportamiento citostático sugiere que la citotoxicidad inducida por ONZ, MTZ y TNZ estaría relacionada a procesos de muerte celular.

La frecuencia de ICH es una de las técnicas básicas empleadas en dosimetría biológica para evaluar la respuesta citogenética a la exposición a agentes químicos (Tucker y Preston, 1996). En nuestras condiciones experimentales se observó un incremento estadísticamente significativo (ANOVA $p < 0,001$) de la frecuencia de ICH en cultivos expuestos a distintas concentraciones de ONZ, MTZ y TNZ respecto de la frecuencia registrada en cultivos control (Fig. 2). A su vez, la valoración del coeficiente de correlación entre este biomarcador y las concentraciones de los derivados indicó que existe una correlación lineal para cada uno de ellos (r^2 ONZ= 0,95; r^2 MTZ=0,98; r^2 TNZ=0,97). De lo expuesto se concluye que bajo las condiciones ensayadas los tres derivados nitroimidazólicos inducen inestabilidad cromosómica.

Las AC son cambios en la estructura cromosómica, resultado de ruptura o intercambio de material cromosómico y tradicionalmente se las reconoce como un importante biomarcador de exposición humana a radiaciones ionizantes y agentes químicos considerados genotóxicos (Natarajan, 2002). Los resultados obtenidos en nuestra evaluación se expresan en la Fig. 3. Allí se observa que ONZ, MTZ y TNZ indujeron un incremento estadísticamente significativo en el porcentaje de células con aberraciones cromosómicas en todas las concentraciones ensayadas (ANOVA $p < 0,001$). Particularmente, se observó que el tipo de aberraciones cromosómicas detectadas corresponde en su mayoría a roturas de tipo cromátide. Asimismo, el tratamiento con los diferentes nitroimidazoles exhibió un comportamiento lineal dosis-respuesta (r^2 ONZ = 0,95; r^2 MTZ= 0,92; r^2 TNZ= 0,89).

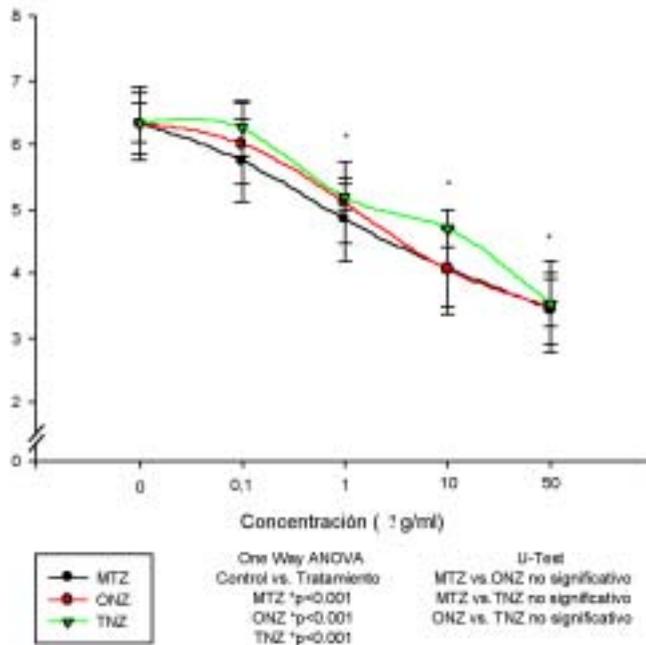


Figura 1. Evaluación de Índice Mitótico en cultivos de linfocitos de sangre periférica expuestos a distintas concentraciones de MTZ, ONZ y TNZ durante 72 horas a 37°C.

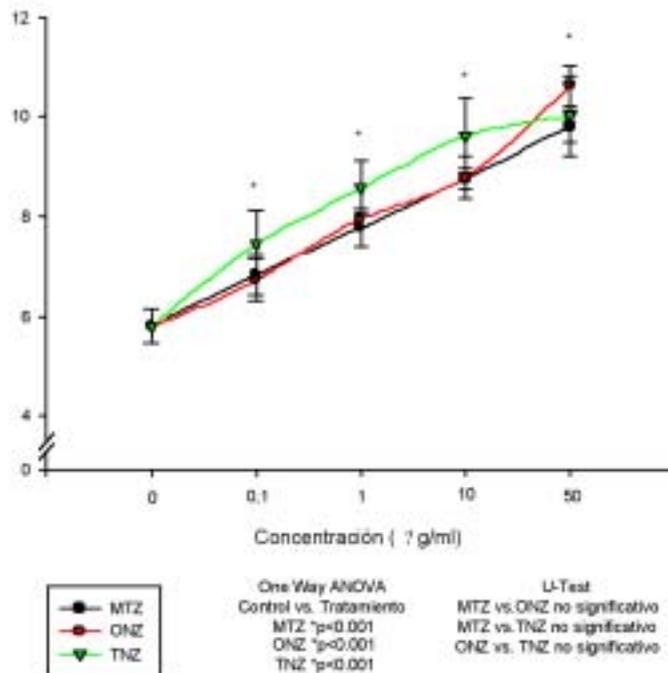


Figura 2. Frecuencia de Intercambio de Cromátides Hermanas (ICH) en cultivo de linfocitos de sangre periférica expuestos a distintas concentraciones de MTZ, ONZ y TNZ durante 72 horas a 37°C.

Al realizar un análisis comparativo de los tres derivados nitroimidazólicos para cada uno de los dosímetros biológicos evaluados, se observa que no existe un comportamiento diferencial entre MTZ, ONZ y TNZ para IM, IR e ICH. La evaluación comparativa del último biomarcador, AC, sugiere que ONZ y TNZ no presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí en cuanto a la inducción de daño al material genético. En particular, MTZ exhibe un compor-

tamiento semejante a ambos para las dosis evaluadas excepto la mayor de ellas (50 µg/ml), donde este compuesto induce un mayor efecto clastogénico (U-Test $p=0,01$) (Fig. 3).

En este punto podemos sugerir que MTZ, ONZ y TNZ inducen un efecto citotóxico el cual podría estar relacionado con muerte celular. Esta hipótesis adquiere mayor fuerza al considerar el incremento del daño genotóxico observado y expresado como AC.

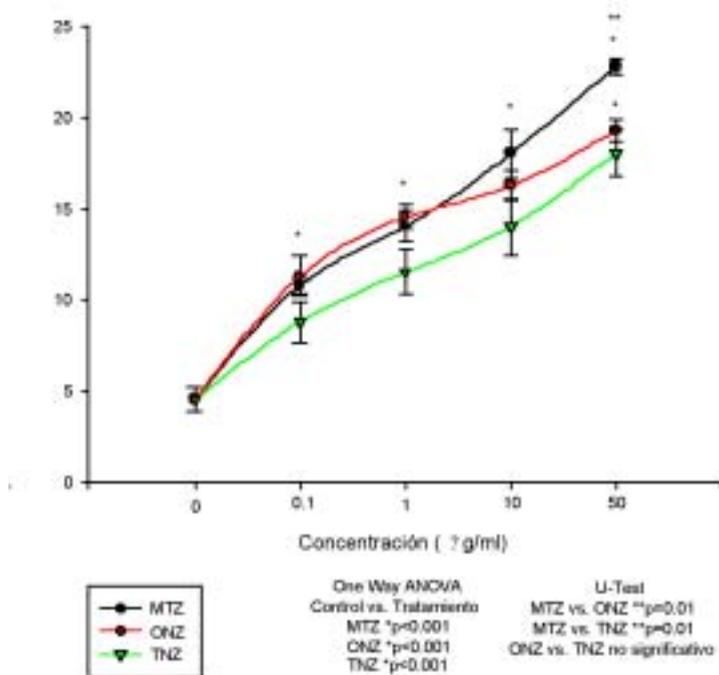


Figura 3. Porcentaje de células con aberraciones cromosómicas (AC) en cultivo de linfocitos humanos expuestos a distintas concentraciones de MTZ, ONZ y TNZ durante 72 horas a 37°C.

Este comportamiento podría vincularse a la interacción directa del xenobiótico con el ADN o a la acción indirecta del mismo sobre biomoléculas relacionadas tales como enzimas o diversas proteínas. De hecho, muchos de los eventos que dan lugar a pérdidas de material genético en mitosis o aque-

llos que inhiben la normal segregación del mismo en anafase, son inductores de muerte celular (Tucker y Preston, 1996). Por lo tanto, en este contexto hemos decidido evaluar el mecanismo de muerte celular por medio de diferentes indicadores.

La apoptosis se describe como el resultado de numerosos eventos morfológicos y moleculares. La mayor parte de los ensayos para determinar la apoptosis están basados en detectar sus evidencias morfológicas o la visualizar el clivaje de ADN internucleosomal (laddering) (Kravtsov *et al.*, 1999). En nuestro estudio, la electroforesis en gel de agarosa del ADN de células tratadas con los distintos nitroderivados permitió identificar la degradación del mismo en fragmentos de bajo peso molecular (nucleosomas y múltiplos de oligonucleosomas). Este rasgo se observó claramente luego de 48 hs. de incubación con cualquiera de los agentes en estudio. Por su parte los cultivos de células control no presentaron dicha fragmentación de ADN durante el mismo período de incubación (Fig. 4). Es decir que se registró una modificación

en el tiempo de aparición del laddering, ocurriendo a tiempos más cortos en expuestos a MTZ, ONZ y TNZ, que los observados en forma espontánea para cultivos control. En términos comparativos, no se observaron diferencias en el patrón de fragmentación de ADN inducido por los tres nitrocompuestos; sin embargo sí se observó una leve diferencia entre las distintas concentraciones ensayadas, siendo 100µg/ml la que presentó mayor fragmentación (Fig. 4).

Dado que la sola presencia de fragmentación de ADN no permite establecer la total participación de mecanismos apoptóticos, se llevó a cabo el análisis morfológico y de viabilidad celular empleando microscopía de fluorescencia. En los cultivos control se observó la presencia de células con citoplasma intacto y núcleo con su estructura cromatí-

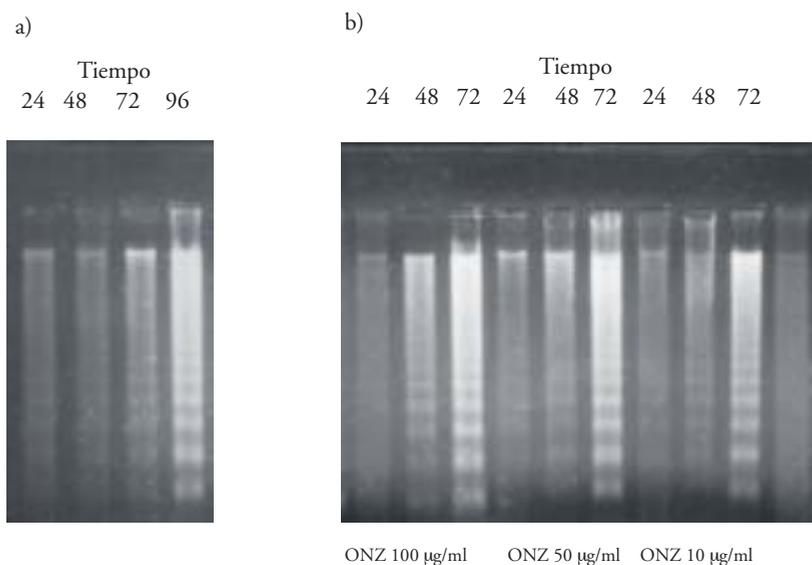


Figura 4. Fragmentación internucleosomal obtenida por electroforesis en gel de agarosa (1,8%). a) Patrón de fragmentación de ADN espontáneo obtenido de cultivos control; b) Fragmentación de ADN de cultivos de linfocitos tratados con ONZ (10, 50 y 100 µg/ml) a distintos tiempos de exposición (24, 48 y 72 horas).

nica organizada. Por el contrario, los cambios morfológicos nucleares y citoplasmáticos se observaron en los cultivos expuestos a los distintos derivados. En ellos se evidenciaron rasgos típicamente apoptóticos: disminución del tamaño celular, condensación de la cromatina, formación de agregados cromatínicos y fragmentación nuclear. También se observó la aparición gemaciones citoplasmáticas (blebbing) como consecuencia de las alteraciones del citoesqueleto (Fig. 5). El incremento de la concentración de cada uno de los derivados coincidió con la aparición de estas características morfológicas, como

así también con la disminución del porcentaje de viabilidad celular. Los cultivos expuestos presentaron un incremento estadísticamente significativo del porcentaje de células no viables (muertas) respecto a los controles (ANOVA $p < 0,001$) (Fig. 6).

Las células apoptóticas dan lugar a pequeños fragmentos con menor contenido de ADN que el correspondiente a la población celular normal (diploide). Así empleando un fluorocromo con afinidad específica por el ADN (IP) y efectuando el análisis por citometría de flujo es posible identificar el ADN hipodiploide correspondiente a las células que

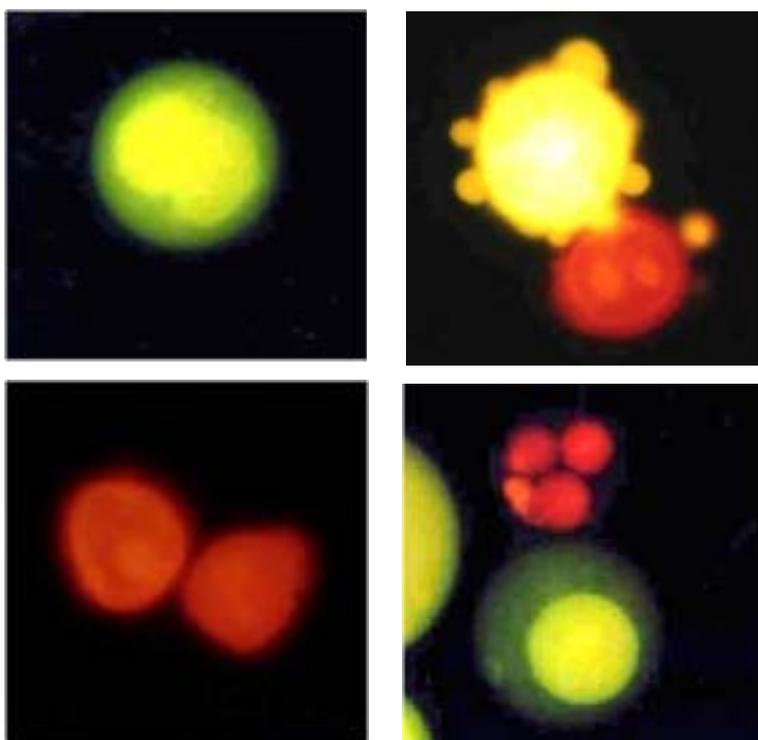


Figura 5. Análisis morfológico de células mononucleares coloreadas con naranja de acridina y bromuro de etidio. a) célula control; b) gemaciones citoplasmáticas (blebbing) y condensación cromatínica inducida or TNZ 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$; c) condensación cromatínica inducida por MTZ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$; d) presencia de células viables con circularización nuclear y muerte celular inducida por ONZ 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

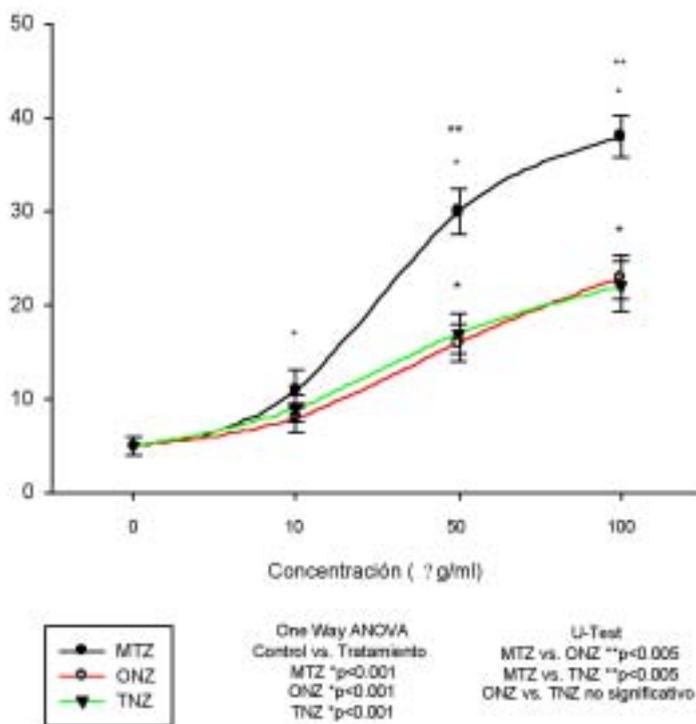


Figura 6. Viabilidad celular en cultivo de células mononucleares expuestas a distintas concentraciones de MTZ, ONZ y TNZ (10, 50 y 100 µg/ml) durante 48 horas a 37°C mediante análisis con microscopio de fluorescencia y tinción con naranja de acridina y bromuro de etidio.

entran en apoptosis (Sub G1) (Darzynkiewicz *et al.*, 1997). En la Figura 7 se observa el incremento estadísticamente significativo de la población hipodiploide en cultivos tratados respecto de los cultivos control (ANOVA $p<0,001$). Este comportamiento coincide con los hallazgos anteriormente descriptos.

El análisis comparativo sugiere que el tratamiento con dosis 50,0 y 100 µg/ml de MTZ exhibe un mayor efecto apoptótico respecto a ONZ y TNZ a la misma concentración (U-Test $p<0,005$). Por su parte, ONZ y TNZ no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre si (Figs. 6 y 7).

Por lo tanto, en las condiciones de ensayo y como consecuencia del efecto cito y genotóxico inducido por MTZ, ONZ y TNZ, el proceso de muerte celular evidenciado tendría características predominantemente apoptóticas. Éste se desarrollaría con la misma cinética de aparición y guardando un comportamiento dependiente de la dosis para los tres derivados evaluados. Probablemente la reparación incompleta del daño cromosómico generado esté asociada a la activación de este programa de muerte celular. A su vez de todo lo expuesto se desprende que en nuestro diseño experimental,

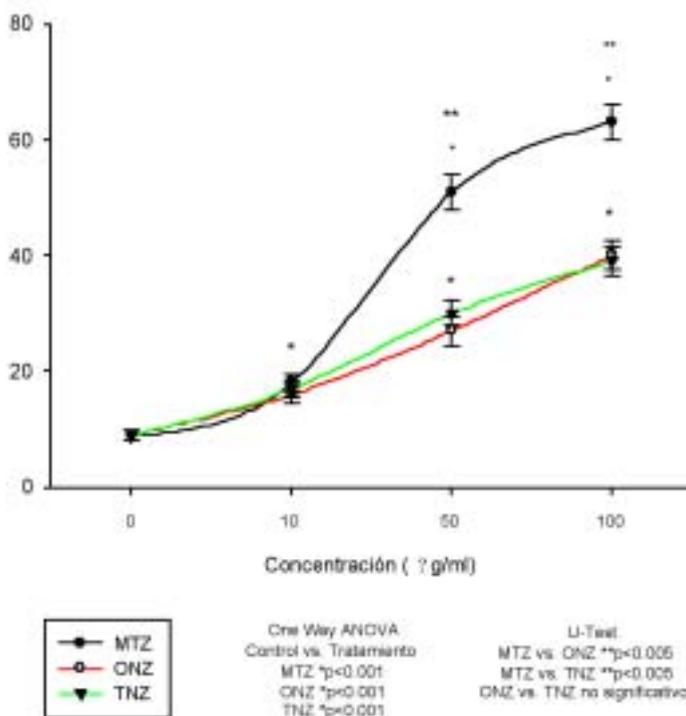


Figura 7. Porcentaje de núcleos hipodiploides en cultivos de células mononucleares expuestas de distintas concentraciones de MTZ, ONZ y TNZ (10, 50 y 100 µg/ml) durante 48 horas a 37°C mediante análisis por citometría de flujo y tinción con ioduro de propidio.

MTZ mostró un componente apoptótico más acentuado.

La valoración de los cambios citogenéticos *in vitro* es considerada el paso inicial dentro de los procedimientos destinados al asesoramiento de riesgo para agentes genotóxicos. En el caso particular de los 5-nitroimidazoles, es probable que la actividad antimicrobiana y genotóxica no puedan separarse y que ambas estén mediadas por intermediarios comunes. Por lo tanto la evaluación a partir de biomarcadores de efecto sigue siendo herramienta útil para determinar los efectos tóxicos sobre el material ge-

nético e identificar carcinógenos potenciales con el fin de proteger la salud pública.

REFERENCIAS

- BENDESKY A, MENÉNDEZ D, OSTROSKY-WEGMAN P (2002) Is metronidazole carcinogenic? Mutation Research 511:133-144.
- CARBALLO MA, PALERMO AM, MUDRY MD (2004) Toxicogenetic evaluation of MTZ in the treatment of women infected with *Trichomonas vaginalis*. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 98(2):139-147.

- CARRANO AV, NATARAJAN AT (1998) Commission for protection against environmental mutagens and carcinogens. ICPEMC Publication N° 14. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. *Mutation Research* 204:379-406.
- CAVALIERE A, BACCI M, AMOROSI A, DEL GAUDIO M, VITALI R (1983) Induction of lung tumors and lymphomas in BALB/c mice by metronidazole. *Tumori* 69:379-382.
- CAVALIERE A, BACCI M, VITALI R (1984) Induction of mammary tumors with metronidazole in female Sprague-Dawley rats. *Tumori* 70:307-311.
- CERNÁ M, DOBÍA L, HAJEK V, ROSSNER P, SRAM RJ (1990) Mutagenic activity analysis of body fluids in the first phase of clinical drug trials. *Ceskoslovenska Farmacie* 39:127-130.
- CHAMBERS HF (2001) Antimicrobial agents: general consideration. In Goodman Gilman A (consult eds), Hardman JG, Limbird L E (eds) *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 10th int edn New York: McGraw-Hill, pp 1143-1170.
- COHEN JJ, DUKE RC (1992) Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annual Review of Immunology* 10:267-293.
- COULTER JR, TURNER JV (1978) Tinidazole (TNZ) (ethyl[2-(methyl-5-nitro-1-imidazolyl) ethyl] sulphone) is mutagenic in a *Salmonella thyphimurium* assay. *Mutation Research* 57:97-101.
- DARZYNKIEWICZ Z, JUAN G, LI X, GORCZYCA W, MURAKAMI T, TRAGANOS F (1997) Cytometry in cell necrobiology: Analysis of apoptosis and accidental cell death (necrosis). *Cytometry* 27:1-20.
- DE MEO M, VANELLE P, BERNARDI E, LAGET M, MALDONADO J, JENTZER O, CROZET MP, DUMENIL G (1992) Evaluation of mutagenic and genotoxic activities of 48 nitroimidazoles and related imidazole derivatives by the Ames test and the SOS chromotest. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 19:167-170.
- DOBÍAS L, CERNÁ M, RÖSNER P, SRÁM R (1994) Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. *Mutation Research* 317:177-194.
- EDWARDS DI (1993) Nitroimidazoles drugs. Action and resistance mechanisms. I. Mechanism of action. *Journal of Antibiotics and Chemotherapeutics* 31:9-20.
- ELIZONDO F, GONSEBATT ME, SALAZAR AM, LARES I, HERRERA J, HONG E, OSTROSKY-WEGMAN P (1996) Genotoxic effects of metronidazole. *Mutation Research* 370:75-80.
- EL-NAHAS AF, EL-ASHMAWY IM (2004) Reproductive and cytogenetic toxicity of Metronidazole in male mice. *Pharmacology and Toxicology* 94:226-231.
- EPA (Environmental Protection Agency) (2003) Biomarkers for assessing health effects in humans. Report N°22.02.00 B4328, National Academy of Sciences, U.S.A.
- ESPINOSA-AGUIRRE JJ, DE LA TORRE RA, LARES-ASSEFF I, RUBIO J, DORADO V, WONG M, HERNÁNDEZ JM (1996) Bacterial mutagens in the urine of patients under tinidazole treatment. *Mutation Research* 359:133-140.
- FAHRIG R, ENGELKE M (1997) Reinvestigation of in vivo genotoxicity studies in man. I. No induction of DNA strand break in peripheral lymphocytes after metronidazole therapy. *Mutation Research* 395:215-221.
- FALAGAS MD, WALKER AM, JICK H, RUTHAZER R, GRIFFITH J, SNYDMAN DR (1998) Late incidente of cancer after metronidazole use: a matched metronidazole user/nonuser study. *Clinical Infectious Diseases* 26:384-388.
- FREEMAN CD, KLUTMAN NE, LAMP KC (1997) Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 54:679-708.
- GARDNER TB, HILL DR (2001) Treatment of giardiasis. *Clinical Microbiology Reviews* 14:114-128.
- GILLIS JC, WISEMAN LR (1996) Secnidazole, a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in protozoan infections and bacterial vaginosis. *Drugs* 51:621-638.

- GUPTA RL, VATS V, JUNEJA TR (1996) Activation of Tinidazole, an antiprotozoal drug to a mutagen by mammalian liver S9. *Mutation Research* 370:195-201.
- HORVÁTHOVÁ E, SLAMENOVÁ D, HLINCÍKOVÁ L, MANDAL TK, GÁBELOVÁ A, COLLINS AR (1998) The nature and origin of DNA single-strand breaks determined with the comet assay. *Mutation Research* 409(3):163-71.
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, pp250-252.
- KRAVTSOV VD, DANIEL TO, KOURY MJ (1999) Comparative analysis of different methodological approaches to the *in vitro* study of drug-induced apoptosis. *American Journal of Pathology* 155 (4):1327-1339.
- LAMP KC, FREEMAN CD, KLUTMAN NE, LACY MK (1999) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nitroimidazole antimicrobials. *Clinical Pharmacokinetics* 36: 353-373.
- MENÉNDEZ D, ROJAS E, HERRERA LA, LÓPEZ MC, SORDO M, ELIZONDO G, OSTROSKY-WEGMAN P (2001) DNA breakage due to metronidazole treatment. *Mutation Research* 478:153-158.
- MILLER SA, DYKES DD, POLESKY HF (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 16, 1215.
- MUDRY MD, CARBALLO MA, LABAL DE VINUESA M, LARRIPA I (1994) Mutagenic bioassays of certain pharmacological drugs: III Metronidazole (MTZ). *Mutation Research* 305:127-132.
- MUDRY MD, MARTÍNEZ-FLORES I, PALERMO AM, CARBALLO MA, EGOZCUE J, GARCÍA CALDÉS M (2001) Embryo lethality induced by Metronidazole (MTZ) in *Rattus norvegicus*. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis* 21:197-205.
- NATARAJAN A (2002) Chromosome aberrations: past, present and future. *Mutation Research* 504:3-16.
- NICHOLS W K (1999) Drogas antimicrobianas. In, Gennaro, AR (ed) Remington Farmacia 19ª edición, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, pp 1919-2041.
- NICOLETTI I, MIGLIORATI G, PAGLIACCI MC, GRIGNANI F, RICCARDI C (1991) A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Journal of Immunological Methods* 139:271-280.
- PALERMO AM, REYNOSO AS, LÓPEZ NIGRO MM, MUDRY MD, CARBALLO MA (2004) Teratogenic evaluation of metronidazole and ornidazole using *Drosophila melanogaster*. *Birth Defects Research part A: Clinical and Molecular Teratology* 70 (4): 157-162.
- PERRY P, WOLFF S (1974) New Giemsa method for the differential staining of sister chromatid. *Nature (London)* 261:156-161.
- PETRIN D, DELGATY K, BHATT R, GARBER F (1998) Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clinical Microbiology Reviews* 11:300-317.
- PRESTON RJ, SAN SEBASTIAN JR, MC FEE AF (1987) The *in vitro* human lymphocyte assay for assessing the clastogenicity of chemical agents. *Mutation Research* 189:175-183.
- PR VADEMECUM ON LINE ARGENTINA (2007) <http://www.prvademecum.com/>
- RAETHER W, HÄNEL H (2003) Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitology Research* 90: S19-S39.
- RÉ JL, DE MÉO MP, LAGET M, GUIRAUD H, CASTEGNARO M, VANELLE P, DUMÉNIL G (1997) Evaluation of the genotoxic activity of metronidazole and dimetridazole in human lymphocytes by the comet assay. *Mutation Research* 375:147-155.
- ROJAS E, HERRERA LA, SORDO M, GONSEBATT ME, MONTERO R, RODRIGUEZ R, OSTROSKY-WEGMAN P (1993) Mitotic index and cell proliferation kinetics for the identification of antineoplastic activity. *Anti-Cancer Drugs* 4:637-640.

- SINGH N, CLAUSEN J (1981) Mixed function oxidase and glutathione S-transferase activities in normal human peripheral blood lymphocytes. *Cancer Letters* 13 (1):53-61.
- TANINGHER M, MALACARNE D, IZZOTTI A, UGOLINI D, PARODI S (1999) Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility. *Mutation Research* 463:227-261.
- THAPA PB, WHITLOCK JA, BROCKMAN WORRELL KG, GIDEON P, MITCHEL JR EF, ROBERSON P, PAIS R, RAY WA (1998) Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 83: 1461-1468.
- TRINH S Y REYSSET G (1998) Mutagenic action of 5-nitroimidazoles: in vivo induction of GCÆCG transversion in two *Bacteroides fragilis* reporter genes. *Mutation Research* 398:55-65.
- TOCHER JH, EDWARDS DI (1994) Evidence for the direct interaction of reduced metronidazole derivatives with DNA bases. *Biochemical Pharmacology* 48:1089-1094.
- TUCKER JD, PRESTON, R (1996) Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges and cancer risk assessment. *Mutation Research* 365:147-159.
- VOOGD CE (1981) On the mutagenicity of nitroimidazoles. *Mutation Research* 86:243-277.
- WHO (World health organization) Essential Drugs. 1999. WHO Drug Information 13 249-262.
- ZAAT JO, MANK TG, ASSENDELFT WJJ (1997) A systematic review on the treatment of giardiasis. *Tropical Medicine and International Health* 2:63-82.

SISTEMA DE ECUACIONES DEL MODELAMIENTO DE CABECEO DE UN VEHÍCULO MEDIANTE BOND GRAPH

EQUATION SYSTEM OF THE PITCH MOVEMENT OF A VEHICLE DONE WITH THE BOND GRAPH

JUAN CARLOS PARRA MÁRQUEZ

Departamento de Sistemas de Información, Facultad de Ciencias Empresariales, Universidad del Bío-Bío,
Avenida Collao 1202, Casilla 5-C, Teléfono (56-41) 731521, Fax (56-41) 731087, jparra@ubiobio.cl

RESUMEN

El automóvil, por constituirse en uno de los mecanismos de mayor uso por los seres humanos en el día a día, es un sistema de estudio que concentra una gran cantidad de investigadores, particularmente en el tema de su dinámica. En este contexto, se han definido múltiples modelos para sus diversos movimientos entre los que podemos mencionar el de cabeceo (pitch). Por ello, este trabajo presenta el modelo matemático de dinámica de vehículo implementado mediante Bond Graph y, a partir de éste, se realizan las simulaciones de validación del mismo para –posteriormente– obtener las ecuaciones de estado del móvil, objetivo final de este estudio. Las validaciones del modelo Bond Graph se han realizado mediante el software de simulación 20-Sim.

Palabras clave: Vehículo, cabeceo, ecuaciones de estado, dinámica, Bond Graph.

ABSTRACT

The automobile by being one of the mechanism of greater everyday use by human beings is a system that concentrate a great number of researchers especially concerning its dynamics. In this context several models have been identified due to its diverse movements, among which we can mention the **pitch**. Therefore this works presents the vehicle dynamic mathematical model obtained through the Bond Graph. The model was implemented by Bond Graph and from there these validation simulations were performed in order to obtain the equations about the state of the automobile, which was the final aim of this study. The validations of the model Bond Graph were performed by using the 20-Sim simulation software

Keywords: Vehicle, pitch, state equations, dynamic, Bond Graph.

Recibido: 04.06.08. Revisado: 19.08.08. Aceptado: 26.08.08.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los diversos sistemas estudiados por el hombre, uno de éstos corresponde al análisis del comportamiento dinámico de los vehículos, medio de transporte utilizado por millones de personas y que concentra un

número no menor de investigaciones alrededor del mundo. En este contexto, se han realizado múltiples modelos definidos por un conjunto de ecuaciones (Cuadrado, 2000) que determinan los grados de libertad que se analizaran en dicho móvil. En esto último, los nuevos avances dictan que el mode-

lamiento de un vehículo se esté realizando mediante la teoría de los multicuerpos (Cuadrado, 1997) que permite considerar subsistemas más allá de los permitidos por los métodos clásicos de la mecánica (Chiang, 1999). Es así como, en estos últimos años, los grafos obtenidos mediante la herramienta de diseño Bond Graph han sido un aporte significativo para esta teoría (Breedveld, 2003).

Por lo anterior, en este artículo se presenta el modelo Bond Graph (Broenink, 1999) del sistema vehículo, basado en los ya existentes (de Boer, 2002; Louca *et al.*, 2001; Marquis, 2006), que permite la simulación de aspectos tan relevantes del comportamiento de un vehículo (Ervin *et al.*, 1983), pero analizando el comportamiento longitudinal de tal forma de obtener las ecuaciones de estado (Cuadrado, 2000) mediante algoritmo para tal efecto.

En la última década se ha estrenado una gran variedad de productos de software di-

señados especialmente para el análisis de este tipo de mecanismos; entre éstos, podemos destacar: *Adams*, *Simulink* y *20-Sim* (Broenink, 2003), que permiten trabajar con modelos que requieren las características de eficiencia mencionadas. En particular, en esta investigación se realizan las simulaciones utilizando 20-Sim, el cual ha demostrado ya sus capacidades en muchos otros trabajos de investigación (Filippini *et al.*, 2005).

MODELO

Se comienza el análisis del comportamiento longitudinal del vehículo (Gillespie, 1992), en su movimiento de cabeceo, desarrollando el modelamiento mediante Bond Graph.

Para iniciar el análisis longitudinal se debe tener presente el modelo básico a considerar (Figura 1).

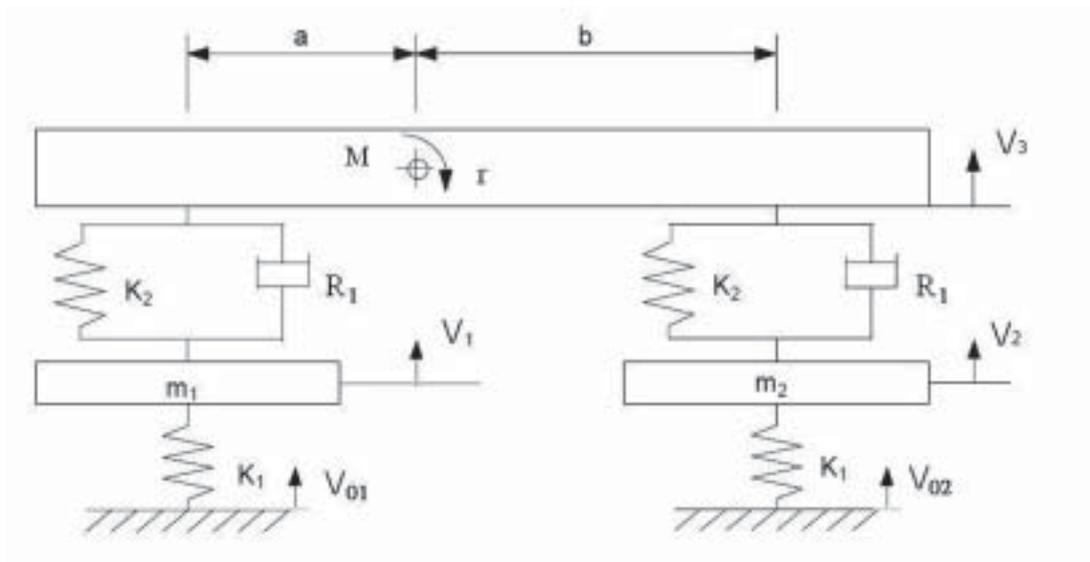


Figura 1. Modelo longitudinal de vehículo.

Este modelo es una composición de dos ruedas con una masa superior que corresponde al chasis. Así, se obtiene el diagrama Bond Graph para él (Figura 2).

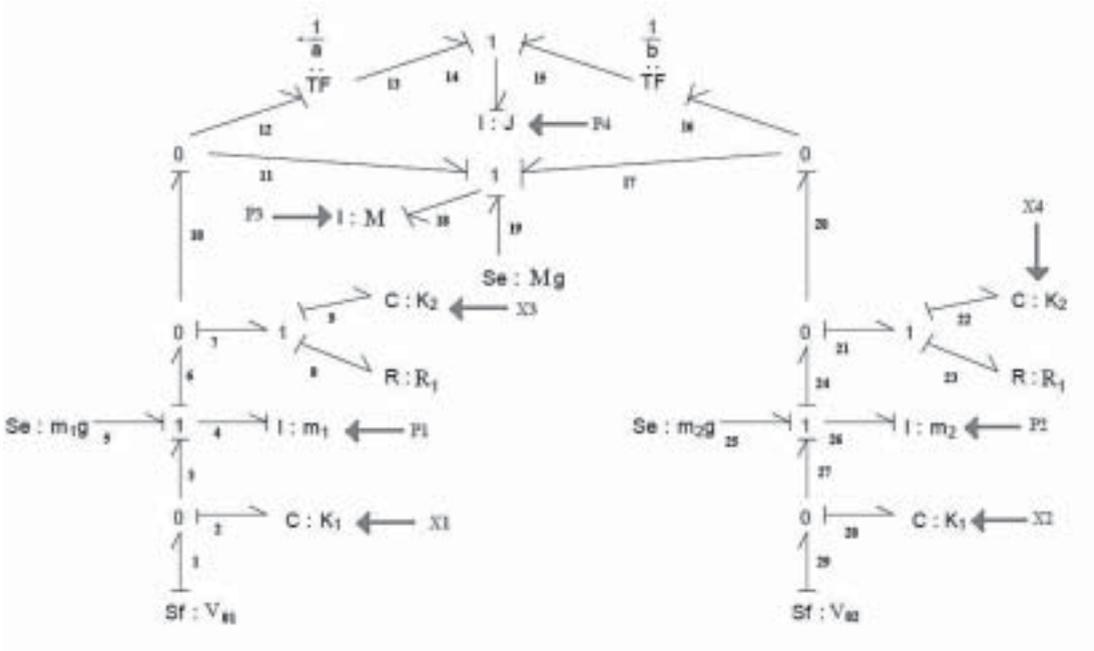


Figura 2. Modelo Bond Graph para movimiento longitudinal.

Para obtener las ecuaciones de estado se procede a determinar los flujos y los esfuerzos en base al diagrama Bond Graph (Figura 2). Primeramente, se identifican las variables (Karlsson *et al.*, 2005) del sistema: desplazamientos x_1 y x_2 para K_1 de las ruedas izquierda y derecha respectivamente, cantidad de movimiento p_1 y p_2 para m_1 y m_2 , desplazamiento x_3 y x_4 para K_2 de los muelles izquierdo y derecho (en la suspensión) y, finalmente, cantidad de movimiento p_3 para M y p_4 para J . Para realizar esta labor se

enumeran los enlaces como muestra la Figura 2.

Se debe señalar que para la obtención de los flujos, válido también para los esfuerzos, se debe proceder en orden a aquellos flujos que, a medida del avance del recorrido, se vayan obteniendo; por ello, el recorrido no tiene por qué ser estructurado.

Comentado lo anterior, se comienza a identificar las expresiones en los enlaces del grafo:

$$\begin{array}{lll}
 1) & f_1 = V_{01} & 2) f_4 = \frac{P_1}{m_1} & 3) f_6 = f_2 = f_4 = f_3 = \frac{P_1}{m_1} \\
 4) & f_2 = f_1 - f_3 = V_{01} - \frac{P_1}{m_1} & 5) f_7 = f_4 = f_9 \\
 6) & f_7 = f_6 - f_{10} = \frac{P_1}{m_1} + \frac{P_4}{m_1} a - \frac{P_2}{M} & 7) f_{18} = \frac{P_2}{M} \\
 8) & f_{18} = f_{19} = f_{17} = f_{11} = \frac{P_2}{M} & 9) f_{10} = f_{12} + f_{13} = -\frac{P_4}{J} a + \frac{P_2}{M} \\
 10) & f_{12} = -a \cdot f_{13} = -\frac{P_4}{J} a & 11) f_{14} = \frac{P_4}{J} \\
 12) & f_{14} = f_{15} = f_{13} = \frac{P_4}{J} & 13) f_{20} = f_{17} + f_{16} = \frac{P_2}{M} + \frac{P_4}{J} b \\
 14) & f_{16} = b \cdot f_{15} = \frac{P_4}{J} b & 15) f_{29} = V_{02} & 16) f_{26} = \frac{P_2}{m_2} \\
 17) & f_{25} = f_{27} = f_{26} = f_{24} = \frac{P_2}{m_2} & 18) f_{28} = f_{29} - f_{27} = V_{02} - \frac{P_2}{m_2} \\
 19) & f_{22} = f_{21} = f_{23} = \frac{P_2}{m_2} - \frac{P_3}{M} + \frac{P_4}{J} b
 \end{array}$$

Ahora, para los esfuerzos:

$$\begin{array}{lll}
 1) & e_2 = K_1 x_1 & 2) e_1 = e_2 = e_3 = K_1 x_1 & 3) e_5 = -m_1 g \\
 4) & e_9 = f_9 R_1 = \left(\frac{P_1}{m_1} + \frac{P_4}{J} a - \frac{P_2}{M} \right) R_1 & 5) e_4 = K_2 x_3 \\
 6) & e_7 = e_8 + e_9 = K_2 x_3 + \left(\frac{P_1}{m_1} + \frac{P_4}{J} a - \frac{P_2}{M} \right) R_1 \\
 7) & e_{10} = e_7 = e_8 = K_2 x_3 + \left(\frac{P_1}{m_1} + \frac{P_4}{J} a - \frac{P_2}{M} \right) R_1 \\
 8) & e_4 = e_5 + e_3 - e_6 = K_1 x_1 - K_2 x_3 - \left(\frac{P_1}{m_1} + \frac{P_4}{J} a - \frac{P_2}{M} \right) R_1 - m_1 g \\
 9) & e_{11} = e_{12} = e_{10} = K_2 x_3 + \left(\frac{P_1}{m_1} + \frac{P_4}{J} a - \frac{P_2}{M} \right) R_1 \\
 10) & e_{13} = -a \cdot e_{12} = -K_2 x_3 a + \left(\frac{P_1}{m_1} a + \frac{P_4}{J} a^2 - \frac{P_2}{M} a \right) R_1 & 11) e_{19} = -M \cdot g \\
 12) & e_{28} = K_1 x_2 & 13) e_{25} = -m_2 g & 14) e_{29} = e_{28} = e_{27} = K_1 x_2 \\
 15) & e_{22} = K_2 x_4 & 16) e_{23} = f_{23} R_1 = \left(\frac{P_2}{m_2} - \frac{P_3}{M} + \frac{P_4}{J} b \right) R_1
 \end{array}$$

$$\begin{aligned}
 17) \quad e_{21} &= e_{22} + e_{23} = K_2 x_4 + \left(\frac{P_2}{m_2} - \frac{P_3}{M} + \frac{P_4}{J} b \right) R_1 \\
 18) \quad e_{21} &= e_{20} = e_{24} \\
 19) \quad e_{26} &= e_{28} + e_{27} - e_{24} = -m_2 g + K_1 x_2 - K_2 x_4 - \left(\frac{P_2}{m_2} - \frac{P_3}{M} + \frac{P_4}{J} b \right) R_1 \\
 20) \quad e_{16} &= e_{17} = e_{20} \quad 21) \quad e_{15} = b \cdot e_{16} = K_2 x_4 b + \left(\frac{P_2}{m_2} b - \frac{P_3}{M} b + \frac{P_4}{J} b^2 \right) R_1 \\
 22) \quad e_{14} &= e_{13} + e_{15} = -K_2 x_3 a + K_2 x_4 b + \left(\frac{P_1}{m_1} a + \frac{P_4}{J} a^2 - \frac{P_3}{M} a \right) R_1 + \left(\frac{P_2}{m_2} b - \frac{P_3}{M} b + \frac{P_4}{J} b^2 \right) R_1 \\
 23) \quad e_{18} &= e_{11} + e_{19} + e_{17} = K_2 x_3 + K_2 x_4 + \left(\frac{P_1}{m_1} + \frac{P_4}{J} a - \frac{P_3}{M} \right) R_1 + \left(\frac{P_2}{m_2} - \frac{P_3}{M} + \frac{P_4}{J} b \right) R_1 - M \cdot g
 \end{aligned}$$

Obtenidos todos los flujos y esfuerzos, se procede a determinar las expresiones finales para las variables de estado; es así como:

$$\begin{aligned}
 \frac{dp_1}{dt} &= m_1 a_1 = e_4 = K_1 x_1 - K_2 x_3 - \frac{R_1}{m_1} p_1 - \frac{R_1 a}{J} p_4 + \frac{R_1}{M} p_3 - m_1 g \\
 \frac{dp_2}{dt} &= m_2 a_2 = e_{26} = K_1 x_2 - K_2 x_4 - \frac{R_1}{m_2} p_2 + \frac{R_1}{M} p_3 - \frac{R_1 b}{J} p_4 - m_2 g \\
 \frac{dp_3}{dt} &= M \cdot a_3 = e_{18} = K_2 x_3 + K_2 x_4 + \frac{R_1}{m_1} p_1 + \frac{R_1(a+b)}{J} p_4 - 2 \frac{R_1}{M} p_3 + \frac{R_1}{m_2} p_2 - M \cdot g \\
 \frac{dp_4}{dt} &= J \cdot \alpha_4 = e_{14} = -K_2 x_3 a + K_2 x_4 b + \frac{R_1 a}{m_1} p_1 + \frac{R_1 b}{m_2} p_2 - \frac{R_1(a+b)}{M} p_3 + \frac{R_1(a^2+b^2)}{J} p_4 \\
 \frac{dx_1}{dt} &= f_2 = V_{01} - \frac{1}{m_1} p_1 \\
 \frac{dx_2}{dt} &= f_{28} = V_{02} - \frac{1}{m_2} p_2 \\
 \frac{dx_3}{dt} &= f_8 = \frac{1}{m_1} p_1 + \frac{a}{J} p_4 - \frac{1}{M} p_3 \\
 \frac{dx_4}{dt} &= f_{22} = \frac{1}{m_2} p_2 - \frac{1}{M} p_3 + \frac{b}{J} p_4
 \end{aligned}$$

Donde a_1 es la aceleración de m_p , a_2 de m_2 , a_3 de m_3 y a_4 es la aceleración angular del chasis. El sistema final se puede representar, matricialmente, como:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \\ x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{R_1}{m_1} & 0 & \frac{R_1}{M} & -\frac{R_1}{J}a & K_1 & 0 & -K_2 & 0 \\ 0 & -\frac{R_1}{m_2} & \frac{R_1}{M} & -\frac{R_1}{J}b & 0 & K_1 & 0 & -K_2 \\ \frac{R_1}{m_1} & \frac{R_1}{m_2} & -2\frac{R_1}{M} & \frac{R_1}{J}(a+b) & 0 & 0 & K_2 & K_2 \\ \frac{R_1}{m_1}a & \frac{R_1}{m_2}b & -\frac{R_1}{M}(a+b) & \frac{R_1}{J}(a^2+b^2) & 0 & 0 & -K_2a & K_2b \\ -\frac{1}{m_1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{m_2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{m_1} & 0 & -\frac{1}{M} & \frac{1}{J}a & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{m_2} & -\frac{1}{M} & \frac{1}{J}b & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \\ x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -m_1g \\ -m_2g \\ 0 \\ 0 \\ V_{01} \\ V_{02} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Donde

- p_1 momentum lineal en el eje Z de la rueda 1.
- p_2 momentum lineal en el eje Z de la rueda 2.
- p_3 momentum lineal en el eje Z del chasis.
- p_4 momentum circular en el eje Y del chasis.
- x_1 desplazamiento vertical del neumático en la rueda delantera.
- x_2 desplazamiento vertical del neumático en la rueda trasera.
- x_3 desplazamiento vertical de la suspensión en la rueda delantera.
- x_4 desplazamiento vertical de la suspensión en la rueda trasera.
- K_1 constante de estiramiento del neumático en cada rueda.

- K_2 constante de estiramiento del resorte de amortiguación en cada rueda.
- R_1, R_2 constante de amortiguación en cada rueda.
- M masa del chasis.
- m_1 masa de las ruedas delanteras (neumático más llanta).
- m_2 masa de las ruedas traseras (neumático más llanta).
- g aceleración de gravedad.
- CG Centro de Gravedad.
- a longitud desde el eje delantero al CG.
- b longitud desde el eje trasero al CG.
- J inercia rotacional del chasis.
- V_0 Velocidades presentes en el punto de contacto neumático-calzada producto de las imperfecciones de la calzada (carretera).

RESULTADOS

Los resultados se obtienen a partir de las si-

mulaciones en 20-Sim. El modelo implementado se muestra en la Figura 3.

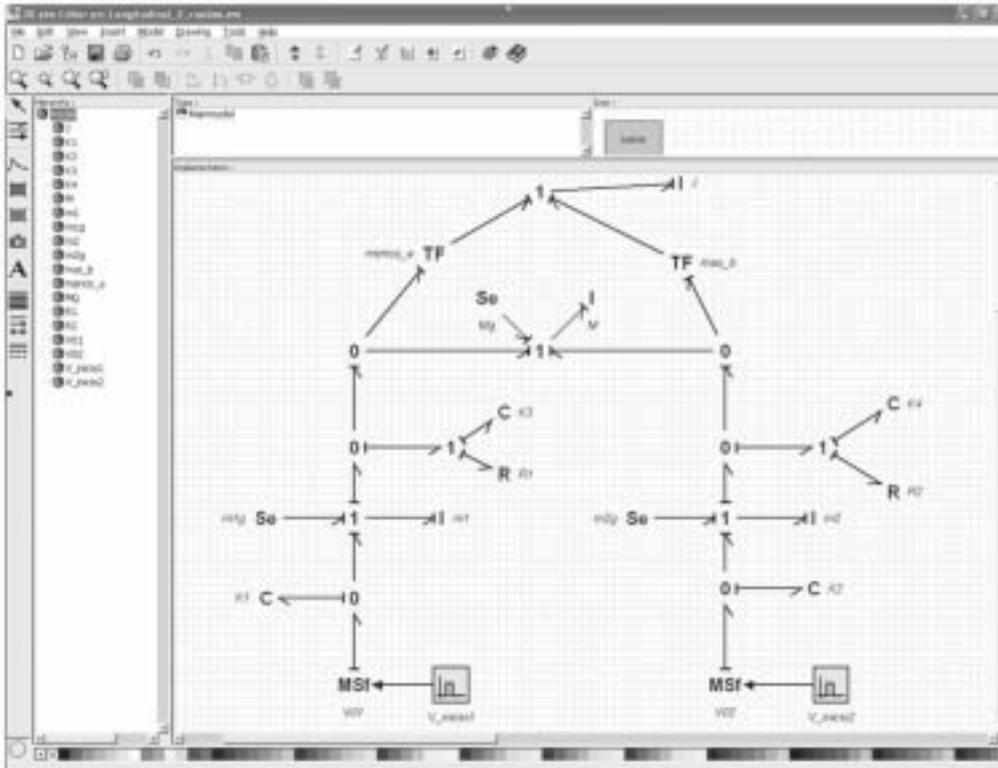


Figura 3. Implementación 20-Sim de modelo longitudinal de 2 ruedas.

La simulación, para entradas de velocidad vertical de calzada nula (sin obstáculos), entrega que la velocidad angular, W , es cero y la velocidad vertical del chasis, V , oscila durante unos instantes, al comienzo del movimiento, por motivos del asentamiento del

peso tanto de ruedas como del chasis (Figura 4.15). En dicha gráfica se considera el centro de masas ubicado a igual distancia de los ejes y los parámetros de las ruedas delanteras y traseras idénticos.

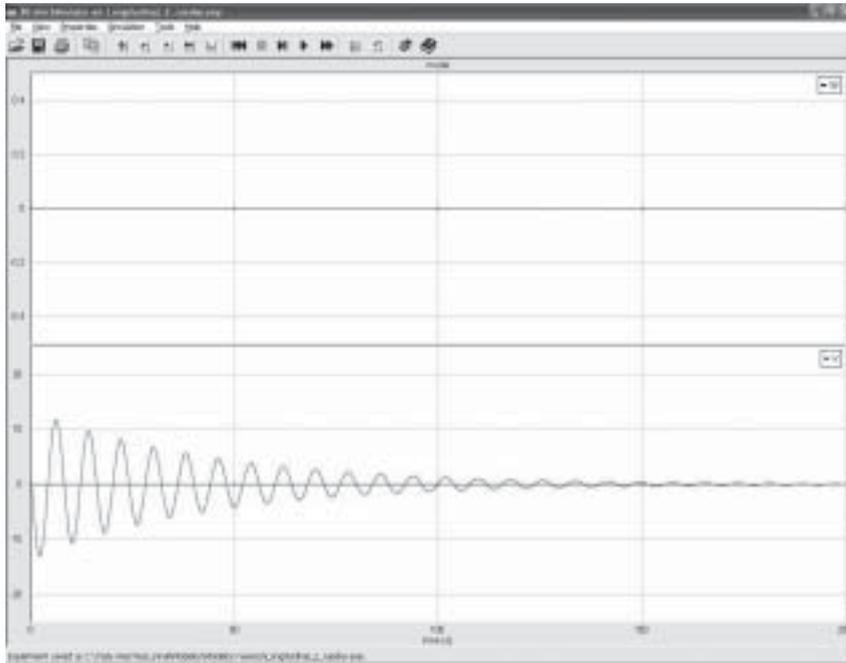


Figura 4. Comportamiento de V y W (en el chasis) con ejes a igual distancia del CG y estimulación de la calzada, nula.

También se puede analizar el comportamiento de las velocidades en las ruedas, tanto delanteras como traseras (Figura 5).

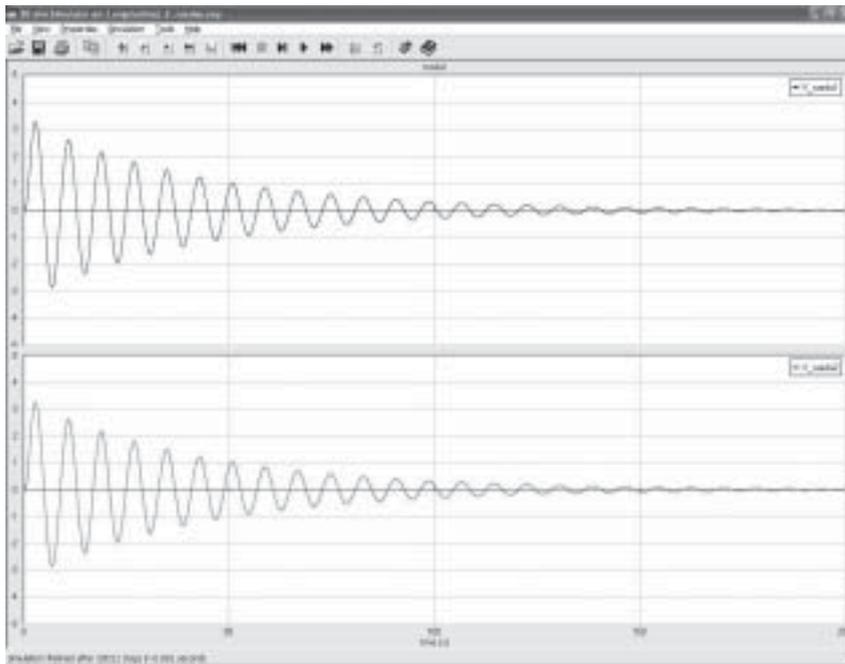


Figura 5. Comportamiento de la velocidad de ruedas delanteras y traseras.

Es claro ver que las velocidades de las ruedas, en ambos ejes, son similares y las oscilaciones debidas a los resortes son atenuadas por el efecto producido en el amortiguamiento.

Finalmente, otra simulación interesante

es cuando las distancias de los ejes, con respecto al CG, son distintas (Figura 6). En dicha gráfica podemos constatar que la velocidad angular ya no es cero, aunque al transcurrir el tiempo se estabiliza.

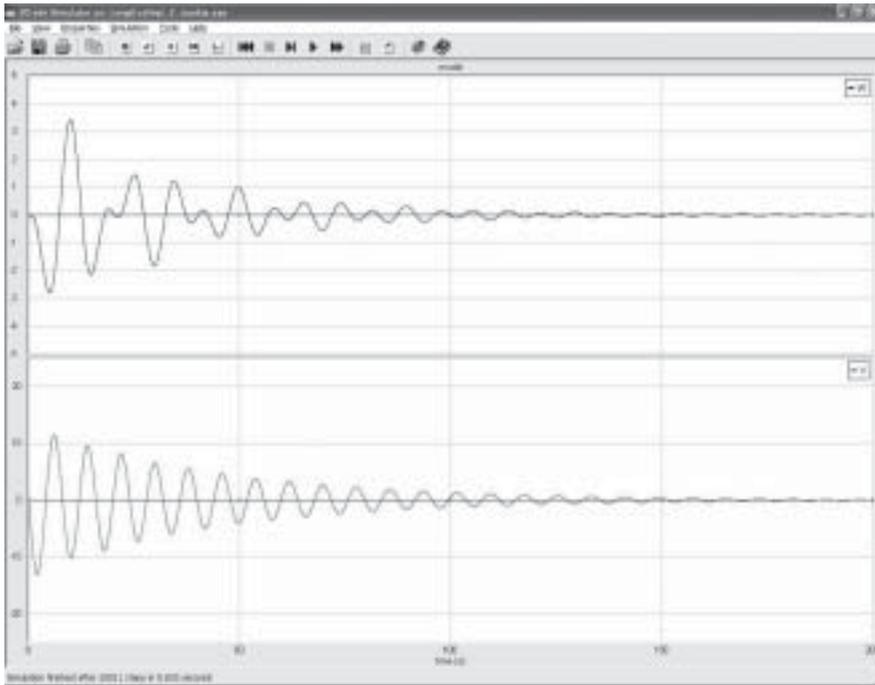


Figura 6. Simulación de V y W con longitudes distintas de los ejes al CG.

Para estas mismas condiciones se puede constatar que las velocidades de las ruedas

(ejes) varían (Figura 5).

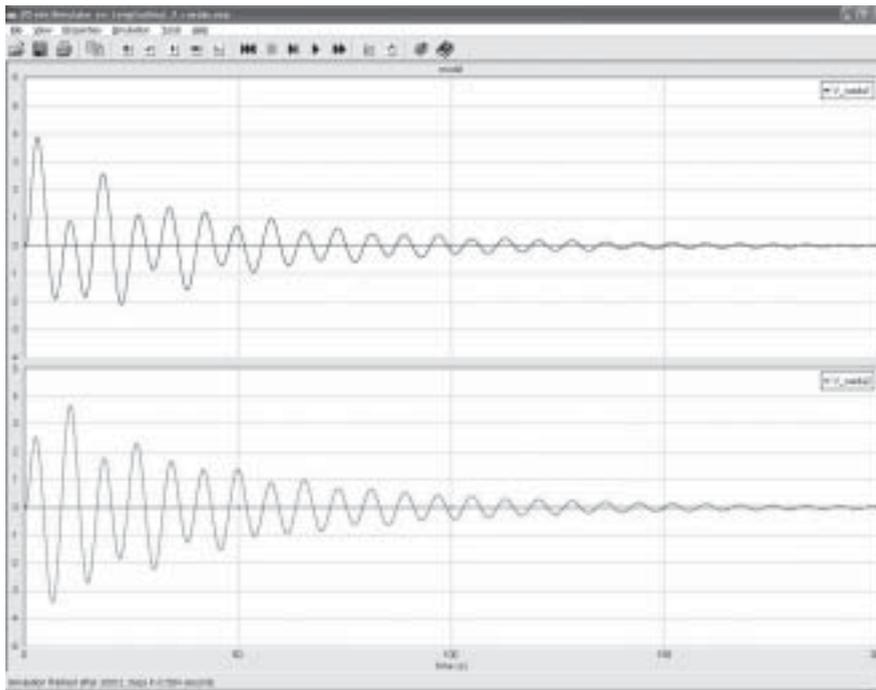


Figura 7. Comportamiento de las velocidades en los ejes, con distinta distancia al CG.

Aquí se puede ver claramente que las velocidades son distintas produciendo una leve, pero mayor velocidad en las ruedas delanteras hacia donde hemos acercado el CG del vehículo.

CONCLUSIONES

Primeramente, se puede señalar que el efecto de los componentes de la amortiguación en un vehículo es esencial para lograr su estabilidad y comodidad de los pasajeros del mismo. Según sean los valores de los parámetros se tendrá una reposición del equilibrio adecuada al tiempo de su restitución. Con los datos utilizados se logra una restitución a los 10 segundos pero al modificar estos pará-

metros se puede lograr la restitución antes o después de este tiempo.

Los resultados de las simulaciones demuestran adecuada predicción a los fenómenos cotidianos de los sucesos verticales que se producen en una conducción como es el caso, por ejemplo, de un bache en la carretera en un camino de ripio, el cual transfiere una determinada velocidad vertical a los neumáticos. Es claro que la amortiguación, junto al resorte de la misma, son las variables a manipular para lograr que la oscilación del móvil se atenúe lo más prontamente posible y su periodo sea lo más corto alcanzable.

Por otra parte, Bond Graph permite una implementación del modelo rápidamente logrando obtener algorítmica y sistemáticamente las expresiones matemáticas que pue-

den ser implementadas fácilmente en otra herramienta de simulación. Esto último es lo relevante de este trabajo, en el que se han obtenido las ecuaciones de estado que permiten que el movimiento de cabeceo de un vehículo pueda ser implementado en cualquier otro software.

Finalmente, el software 20-Sim ha permitido lograr la simulación del modelo de forma eficiente permitiendo realizar adecuadamente cambios de los valores de los parámetros para los análisis pertinentes.

REFERENCIAS

- BREEDVELD, P.C. (2003) "Bond Graph. Encyclopedia of Life Support Systems contribution". P.C. Breedveld, Holten, University of Twente.
- BROENINK, J.F. (1999) "Introduction to Physical Systems Modelling with Bond Graph". University of Twente, Dept. EE.
- BROENINK, J.F. (2003) "Tutorial Introduction to 20-Sim 3.6". Adapted to 3.6 by Peter Breedveld, University of Twente, EE Department, Enschede, Netherlands.
- CHIANG, L. (1999) "Análisis Dinámico de Sistema Mecánicos", Alfaomega.
- CUADRADO, J. (1997) "Modeling and Solution Methods for Efficient Real-Time Simulation of Multibody Dynamics", *Multibody System Dynamics*, Vol. 1, p.259.
- CUADRADO, J. (2000) "Intelligent Simulation of Multibody Dynamics: Space-State and Descriptor Methods in Sequential and Parallel Computing Environments", *Multibody System Dynamics*, Vol. 4, p. 55.
- DE BOER, G.R. (2002) "A physical multi-body car model using 3D (screw) bond graph". M.Sc. Thesis, Universiteit Twente, Netherlands, June.
- ERVIN, R.D.; NISONGER, R.L.; SAYERS, M.; GILLESPIE, T.D.; FANCHER, P.S. (1983) "Influence of size and weight variables on the stability and control properties of heavy trucks". Final Report, Contract N° FH-11-9577, UMTRI Report N° UMTRI-83-10, March.
- FILIPPINI, G.; NIGRO, N. AND JUNCO, S. (2005) "Vehicle dynamics simulation using bond graph". Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.
- GILLESPIE, T.D. (1992) "Fundamentals of vehicle dynamics". Warrendale, PA: Society of Automotive Engineers.
- KARLSSON, B.; OHLSSON, E.; WETTER, J. AND NILSSON, W. (2005) "CarSim. A suspension system model". Linköping University, Dept. of Science and Technology, TNM032 Modelling Project, December.
- LOUCA, L.S.; STEIN, J.L. AND RIDEOUT, D.G. (2001) "Generating Proper Integrated Dynamic Models for Vehicle Mobility Using a Bond Graph Formulation". Proceeding of the 2001 International Conference on Bond Graph Modeling and Simulation, Phoenix.
- MARQUIS-FAVRE, W. (2006) "Mechatronics bond graph modelling of an automotive vehicle". *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, Vol. 12, N° 2-3, April-June, 2006, pp. 189-202.

UNA MIRADA CRÍTICA DESDE LA SALUD FAMILIAR: ACOGIDA, VÍNCULO Y PARTICIPACIÓN DEL USUARIO DEL PROGRAMA CARDIOVASCULAR

A CRITICAL VIEW FROM A FAMILY HEALTH CONCEPT: RECEPTION, LINK AND PARTICIPATION OF THE USER IN THE CARDIOVASCULAR PROGRAM

JULIO PARRA FLORES^{1*}, CAROLINA SEPÚLVEDA ROMERO²,
MARÍA ANGÉLICA MARDONES HERNÁNDEZ¹

¹Departamento de Nutrición y Salud Pública, Facultad Ciencias de la Salud y de los Alimentos,
Universidad del Bío Bío-Chillán, Chile. juparra@ubiobio.cl

² Centro de Salud San Ramón Nonato, Departamento de Salud Municipal de Chillán, Chile

RESUMEN

La rápida transición nutricional en Chile ha provocado el aumento explosivo de factores de riesgo de enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT), aumentando la morbilidad y mortalidad cardiovascular. La Atención Primaria de Salud (APS) está orientada a resolver problemas de salud de la comunidad, integrando promoción, prevención, tratamiento y rehabilitación; fomentando el autocuidado y la responsabilidad primera del usuario afectado, definiendo en este proceso el **Hacer, Tener y Ser**. En esta transformación de una persona sana a una persona enferma, se afectan aspectos físicos, psicológicos, laborales y sociales, provocando además ansiedad y negación, siendo éstos ignorados o no comprendidos por el personal de salud, ya que se considera como una actividad de rutina. En virtud de los resultados deficientes de las estrategias de salud, y de la cronicidad de estas enfermedades, es necesario reflexionar acerca de la acogida, vínculo y participación de este usuario con el personal del centro de salud y cómo realizar acciones orientadas a hacer más humana la relación usuario-personal, ya que estos aspectos relacionales son fundamentales de toda acción terapéutica y de tratamientos a largo plazo.

Palabras clave: Atención primaria de salud, vínculo, acogida, participación, programa cardiovascular.

ABSTRACT

The fast nutritional transition in Chile has caused a spreading growth of risk factors in transmissible chronic diseases, increasing the morbidity and cardiovascular death rates. Public Health Primary Assistance is oriented to solve community health problems, including advertising, prevention, treatment and rehabilitation, promoting user's self-care and first-responsibility, defining processes such as *doing, having and being*. The path from being a healthy person into a sick person involves that physical, psychological, work, and social aspects are altered. These changes cause anxiety and rejection states, which turn out to be ignored, considered as a routine and not really understood by the health staff. Considering the poor results of public health strategies to treat patient and chronic frequency of these diseases, it is necessary to reflect upon the reception, link, and participation that take place between the user and the health center personnel, as well as to reflect on how to carry out human-oriented actions towards improving the user-personnel relationship, as it becomes critical for every long-term therapeutic action and treatment.

Keywords: Primary Health Assistance, link, reception, participation, cardiovascular program.

Recibido: 17.08.08. Revisado: 22.08.08. Aceptado: 13.09.08.

Chile experimenta una rápida transición nutricional con un progresivo aumento de los factores de riesgo para Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) (Jadue *et al.*, 2003). La contribución del aumento

de ingreso, la urbanización, el aumento aparente de consumo de grasa y los hábitos sedentarios nos explican este aumento (Albala *et al.*, 2002).

Tabla I. Prevalencia de Factores de Riesgo Encuesta Nacional de Salud 2003 (MINSAL 2006).

Factores de riesgo	Prevalencia	Factores de riesgo	Prevalencia
Hipertensión arterial:	33,7%	Obesidad mórbida	1,3%
Diabetes mellitus :	4,2%	Obesidad:	22,0%
Colesterol alto:	35,4%	Sobrepeso:	38,0%
Tabaco	42,0%	Sedentarismo	89,4%

Además, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares como proporción total de muertes, constituye la primera causa desde los años '60 y las ECNT aumentaron desde 54% para todas las muertes en 1970 a 75% en 1998 (PAHO, 2000). Esta situación muestra una disminución lenta, pero sostenida a partir del año 1985; probablemente por mejoras en el diagnóstico y control de la Hipertensión Arterial (HTA) y mejor manejo clínico de la morbilidad coronaria aguda (Albala *et al.*, 2004b).

También cabe destacar que las enfermedades cardiovasculares y riesgo cardiovascular afectan a más del 50% de la población, transformándose además en una gran carga económica para el individuo, para la familia y para la sociedad por mayor demanda de atención médica especializada en servicios clínicos de alta complejidad tecnológica y por ende se clasifica como enfermedad ca-

tastrófica (Valdivia *et al.*, 1994). Pero el costo no es sólo en insumos y recursos médicos, cabe considerar el costo indirecto que significa las pérdidas potenciales de producción que ocasiona una enfermedad; es así como hay recursos que dejan de generarse por su causa, como la producción laboral del enfermo y de los cuidadores no remunerados de éste, productividad doméstica e incluso tiempo de ocio sacrificado por ambos (Oliva *et al.*, 2004).

Con estos antecedentes el MINSAL, en la "Reorientación del Programa Cardiovascular", se fija como objetivo general: "Prevenir la morbilidad y la mortalidad en sujetos en riesgo cardiovascular" (Escobar *et al.*, 2002), claro está, con un enfoque únicamente biomédico.

Pero esto, ¿Qué tanto significa para el país y la sociedad... ¿Cómo afecta al protagonista, a la persona?

1. HACER, TENER Y SER EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD (APS)

1.1. Hacer

La Atención Primaria de Salud se orienta hacia los principales problemas de salud de la comunidad e integra la promoción, prevención, tratamiento y rehabilitación. Resalta la participación de todos los sectores conexos a salud en forma coordinada. Exige y fomenta la auto-responsabilidad y la participación del individuo y la comunidad, obteniendo el mayor provecho de los recursos disponibles. Prioriza el trabajo en equipo para atender las necesidades expresadas de la comunidad. Insta a los gobiernos a formular políticas, estrategias y planes para iniciar y mantener la atención primaria de salud (MINSAL, 1997).

Lo anterior deriva de la Conferencia de Alma-Ata en 1978, en la que el gobierno asigna a la salud la calidad de bien consustancial a la vida de las personas, la reconoce en la Constitución de la República como un derecho de todos los chilenos y propone algunos objetivos o tareas ineludibles, que enmarcan el *hacer* de salud (MINSAL, 1997).

Hacer justicia en salud: reduciendo las diferencias entre el acceso y la calidad de promoción, prevención y atención. Dar más años a la vida: disminuyendo las muertes prevenibles y aumentando las expectativas de vida de los chilenos. Dar más salud a los años: que ellos sean más plenos a través del desarrollo y uso de las capacidades físicas y mentales para vivir saludablemente y aspirar a una vida feliz. De lo antes definido deriva el *hacer* de la APS (MINSAL, 1997): mejorar la calidad de vida de los chilenos, mientras el Estado asegura el derecho de acceso, priorizando a los sectores más pobres. Hacer de la APS una estrategia de desarrollo, para cooperar en mejorar el nivel de vida de la población y reestructurar el sistema de

salud, para lograr una visión renovada de salud.

La tarea es enorme e impacta distintos ámbitos, lo que hace además que la APS se transforme en una oportunidad de desarrollo personal, comunitario y social. Su característica de integrar y ver a las personas como un ser holístico obliga a abordar los desafíos de distintas perspectivas y necesariamente se deben sumar otros actores en el trabajo.

Elevar el nivel de salud de las personas sobrepasa el ámbito de acción y los recursos del centro de salud, por consiguiente es responsabilidad compartida con la población, las instituciones y organizaciones que puedan aportar (MINSAL, 1997).

La APS se transforma en la puerta de entrada al sistema, realiza el primer contacto lo que exige, para el éxito, una atención personalizada. Este "... acceso implica la ausencia de barreras a la atención, ya sean de tipo geográfico, financiero, organizacional, sociocultural y de género...", también los servicios deben ser aceptados; o sea considerar "necesidades, preferencias, cultura y valores de la comunidad" y por último "la aceptación determina si las personas usarán los servicios, también influye en las percepciones sobre el sistema de salud, en la satisfacción de las personas con los servicios ofrecidos, en el nivel de confianza en los proveedores y en el grado de comprensión de los consejos médicos o de otro tipo que recibe el usuario" (OPS/OMS, 2005).

Es así como el hacer se transforma concretamente en: Hacer primer contacto, garantizar acceso y cobertura a programas de salud, especialmente a los sectores más pobres en el marco de políticas y programas vigentes, brindar atención integral e integrada, atención con enfoque preventivo promocional, con orientación familiar y comunitaria, a través de mecanismos de participación activa de la comunidad, que incor-

pore al intersector, con una organización y gestión óptimas para asegurar los recursos humanos y económicos adecuados y sostenibles (OPS/OMS, 2005).

Además, “debemos ser capaces de modificar y de revisar nuestro trabajo cotidiano y nuestras decisiones cada vez que la experiencia propia o la de otros nos muestren que existen alternativas de acción más eficaces” (MINSAL, 1997).

Como resultado del hacer nos acercamos a lo que se pretende tener, lo que es consecuencia de las acciones realizadas, pero muchas también son recurso para el quehacer (OPS/OMS, 2005).

1.2. Tener

Queremos *tener* un sistema que garantice el acceso, no sólo referido a la prestación como tal, sino también al proceso que el usuario debe seguir; servicios y programas que se evalúan con orientación a la calidad y consideran un diagnóstico participativo; la promoción y prevención como las herramientas básicas; personas, familias y comunidad empoderados con participación activa; intersector presente y activo; gestión eficiente que asegura la sustentabilidad del sistema. Sólo después de estos logros, podremos decir lo que idealmente llegaremos a *ser*.

1.3. Ser

Queremos *ser* parte de un proceso participativo, descentralizado e intersectorial, para mejorar integralmente la calidad de vida de todos los usuarios del país. En este proceso la primera prioridad la tienen los sectores pobres y postergados. Son componentes estratégicos del desarrollo local: la gestión participativa, la participación social, la mantención de la salud, la prevención y control de

riesgos, el autocuidado y la integración de los niveles del sistema de salud (MINSAL, 1997).

Un sistema de atención centrada en la persona considera las dimensiones física, mental, emocional y social, siendo así un abordaje holístico, por profesionales con conocimiento de las personas; una atención con empatía que dé confianza en los médicos, una atención acorde a las necesidades de los pacientes, donde tengan posibilidad de compartir las decisiones con el médico (OPS/OMS, 2005).

De esta percepción más humana, se debe entender el proceso interno que ocurre cuando a una persona que utiliza nuestro sistema de salud se informa rutinariamente que padece una enfermedad crónica que lo acompañará toda la vida.

2. SIGNIFICADO PARA EL USUARIO: *SER* CRÓNICO

Cuando un paciente es diagnosticado o padece enfermedad crónica, se van a ver afectados aspectos físicos, psicológicos, familiares, laborales y sociales; la magnitud del problema dependerá de aspectos biográficos y recursos personales del o la afectada (Moreno y Rubio, 2006). Por lo general, la ansiedad y sentimientos que desencadena el diagnóstico no son percibidos por el médico (Fundación para la diabetes, 2002), quien da la noticia con evidencia de exámenes y procedimientos previamente establecidos, entrega el diagnóstico, completa formularios, pero olvida todo lo que eso significa y no pregunta a la persona de qué manera la afecta o la hace sentir.

En la fase aguda o crítica del diagnóstico de la enfermedad se aprecian 5 fases (Moreno y Rubio, 2006): 1) Fase inicial de rechazo o negación, como mecanismo de defensa que minimice el impacto. 2) Ira, rabia y re-

sentimiento, lo que crea hostilidad y alejamiento y por consiguiente aumento de la frustración y agresividad. 3) Búsqueda de apoyo emocional, post racionalización o evidencia, acercamiento a la familia o amigos para enfrentar la realidad. 4) Depresión reactiva, lamentos por pérdidas sufridas y futuras, representan altas dificultades para la familia y también para el equipo de salud. 5) Dependencia, aumentan las consultas por mínimos problemas.

Los problemas físicos le exigirán adaptarse a nivel laboral, puede variar el ritmo, los horarios o incluso traer incapacidad. Con relación a la familia puede haber pérdida de rol y otro integrante asumir la responsabilidad, variar las rutinas y presentarse problemas de comunicación. Finalmente, en las relaciones sociales y lazos afectivos, puede haber deterioro del estatus por pérdida de trabajo o dinero, aislamiento social, cambio en utilización del tiempo libre y modificación de la cantidad y calidad de las interacciones sociales (Moreno y Rubio, 2006).

El yo sano se transforma en yo en un mundo de enfermedad con restricciones y control de una enfermedad no comprendida, principalmente porque no se mejora como la mayoría de las enfermedades, se desencadena la urgencia por tener salud, sienten que no hay futuro, nada puede serle útil al yo (Muñoz *et al.*, 2003).

“La readaptación deberá entenderse como la integración de un individuo que es partícipe de una nueva realidad dentro de la sociedad, ejerciendo sus posibilidades, de forma que le permita el máximo desarrollo psicológico, personal y social”. Esta readaptación tiene que ver directamente con las capacidades energéticas y funcionales que se relacionan con la edad, nivel educacional, personalidad y motivaciones afectivas para superar su déficit (Moreno y Rubio, 2006).

En este torbellino de sentimientos y preocupaciones, intentan tener fortaleza y re-

cuperar el bienestar, entonces cuán necesario es revisar nuestras prácticas como centro de atención de estas personas y sus familias y, en consecuencia, debemos reexaminar esta situación desde una perspectiva más humana, de acogida, comprensión y apoyo.

3. LA ACOGIDA Y VÍNCULO

Con lo expresado anteriormente, se hace imprescindible reflexionar acerca de nuestro quehacer y toma de decisiones para avisar si existen alternativas de acción más eficaces. La verdad es que, respecto a la acogida y vínculo, sólo existen iniciativas personales, pero no hay una política del programa que lo establezca como necesidad o estrategia, todo está bajo normas: diagnóstico, flujogramas de atención, abordaje terapéutico; es decir, todo lo biomédico está normado y, aunque estas normas existan, los indicadores ya no mejoran porque un abordaje parcial sólo puede dar resultados también parciales.

Las enfermedades crónicas se caracterizan por presentar mejorías y recaídas, lo que suele provocar frustración y resentimiento en la relación profesional-paciente, convirtiéndose ésta en una situación tal que uno vigila y el otro pone pretextos. Con todo lo que la enfermedad implica, el establecimiento de un vínculo se transforma en la piedra fundamental de toda acción terapéutica, ya que un tratamiento a largo plazo es primordialmente un proceso de respaldo (Facchini, 2004).

Al diagnosticar, se hace necesario una serie de preguntas: 1) ¿Qué paciente tiene esta enfermedad? (perfil). 2) ¿Qué significado tiene esa enfermedad para ese paciente? y 3) ¿Qué significado tiene esa enfermedad para ese paciente en su contexto sociocultural?. Así se puede decir que existe un diagnóstico más completo y, en consecuencia, el modo de abordar la enfermedad involucra a la per-

sona creando una alianza terapéutica que predice mayor posibilidad de éxito (Facchini, 2004).

Las personas buscan calidad en su atención, la que evalúan a través de atributos considerados dimensiones humanas, como la empatía, la confianza y la comunicación, dejando al mismo nivel o incluso a nivel inferior los componentes técnicos (Gómez, 2001). Al desatender esto no sólo arriesgamos el éxito del tratamiento y todas las actividades complementarias que pudiéramos considerar, sino que además estamos poniendo en riesgo una de las principales tareas de la APS, cual es, garantizar el acceso, cobertura y evitar la deserción. ¿Cómo enfrentar este desafío?

4. EL RETO

Definitivamente hay que tener consideraciones desde el principio, **atender al usuario:** comunicar e informar, al **servir:** empatizar y al **derivar:** compartir (Gómez, 2001). Es muy relevante integrar al usuario como participante activo, valorado y esencial para el proceso de cambio (Facchini, 2004).

Se hace necesaria, pues, la participación del usuario en todos los ámbitos, nuestra institución se relaciona con él por la demanda/oferta; si éste hace uso de sus facultades dentro de la relación puede llegar a empoderarse a través de la reflexión que deriva de la problematización y del acuerdo de acciones individuales o colectivas en búsqueda de soluciones (Huerta, 2006), lo que además aliviaría la carga emocional del equipo, que ve desbordadas sus capacidades al no poder dar soluciones o incluso prestaciones como quisiera por un proceso de transferencia de responsabilidad política en la que el funcionario debe responder al usuario por las fallencias del sistema, esto puede llevar al rechazo e imposibilita la empatía y por ende la posibilidad de lenguaje (Ulriksen, 2002).

En consecuencia, debe establecerse una comunicación efectiva, entendida como proceso dinámico cargado de elementos afectivos, estableciendo respeto concediendo el derecho a expresarse; atención y escucha efectivas; empatía, para comprender la posición del otro; con un lenguaje no verbal coherente, para proyectar consecuencia; que considere elementos contextuales del paciente, con mensajes concretos, que otorgue claridad al planteamiento siendo asertivos y asumiendo la responsabilidad personal de lo que se dice. Investigaciones establecen que la comunicación entre prestador/usuario otorga mayor satisfacción al paciente, lo que redundará en mejor adhesión al tratamiento y por lo tanto mejores resultados (Albala *et al.*, 2004a).

Según el modelo educacional, el proceso debe pasar –en primer lugar– por escuchar, para dialogar y finalmente actuar; o sea la participación del otro es ineludible (Huerta, 2006).

Además, es menester considerar la individualidad del paciente y por tanto valorar su proceso personal con relación a la enfermedad, para ello Prochaska diseña el modelo de etapas de cambio: pre-contemplación (no hay intención de cambio), contemplación (quizá en los próximos 6 meses), preparación (el próximo mes), acción (cambios realizados en los últimos 6 meses) y mantención (adquisición de hábito 6 meses a 5 años) (Carrasco, 2006).

También se debe tener en cuenta la participación de la familia como primera red de apoyo, pero es sabido que cuando las personas interactúan habitualmente con otras personas fuera del grupo familiar inmediato, sus recursos personales para enfrentar el estrés se amplía, producto del aprendizaje que se obtiene y de la percepción de apoyo (Albala *et al.*, 2004a). A su vez la asociatividad promueve la participación social que favorece la reflexión y así el empoderamiento (Huerta, 2006), traduciéndose en aporte para

mejorar el sistema con la posibilidad de transformarse en otro integrante del equipo de salud.

Con el insumo anterior se puede proponer acciones para y con el usuario, la comunidad, el intersector y equipo de salud, tales como:

- 1) *Espacio concreto de acogida al ingreso* con una reunión a la que es invitado por escrito con el fin de entregar orientaciones básicas del sistema de atención. El objetivo es establecer un primer contacto que facilite la creación de vínculo, esencial para el éxito de los desafíos que vendrán (Villaseca, 2006).
- 2) *Formar equipos con los grupos de autoayuda* con plan de trabajo y responsabilidades compartidas para el fomento de la participación.
- 3) *Potenciar los clubes de autoayuda existentes*, la pertenencia a un grupo organizado ofrece mayores posibilidades de una relación permanente lo que favorece su proceso personal.
- 4) *Consejería en estilo de vida saludable*, es una herramienta que se establece como relación de ayuda para que el otro asuma su responsabilidad, además cuida al prestador ofreciendo mejores resultados a menor costo emocional (Albala *et al.*, 2004a).
- 5) *Confección mapa epidemiológico*, ya que facilita las decisiones hacia dónde concentrar los esfuerzos de acción comunitaria para establecer alianzas de cooperación.
- 6) *Confección matriz de Ottawa y mapa social* con los grupos de autoayuda y equipo de salud para planificar, evaluar y reorientar políticas del programa, a fin de priorizar las acciones, teniendo una visión general y transversal que permita determinar brechas y distribuir las funciones con la comunidad (Huerta, 2006).

- 7) *Actividades de promoción de la salud*, relacionados a factores protectores y autocuidado en escuelas, jardines infantiles y en la canasta de prestaciones del establecimiento consignadas en un programa mensual para elección por el usuario o para derivación en el plan de atención del equipo.
- 8) *Establecer sistema de estímulos para los funcionarios*, a través de compensaciones que no sean económicas, sino más bien de reconocimiento por adoptar una nueva forma de hacer.

REFERENCIAS

- ALBALA C, VIO F, KAIN J, UAUY R. (2002) Nutrition transition in Chile. Determinants and consequences. Public Health Nutrition; 5 (1A) 123-128.
- ALBALA C, OLIVARES S, SÁNCHEZ H, BUSTOS N, MORENO X. (2004a) Modelos de intervención promocional en centros de atención primaria. Conserjerías en vida sana: Manual de Apoyo. INTA. U de Chile Santiago. Chile.
- ALBALA C, OLIVARES S, SALINAS J, VIO F. (2004b) Bases, Prioridades y Desafíos de la Promoción de la Salud. INTA, Universidad De Chile 1: 65.
- CARRASCO, B. (2006) Apuntes diplomado en atención primaria y salud familiar. Modelos y teorías asociados al cambio de conductas, Centro de Recursos en Promoción de la Salud, Universidad de Concepción, Chile, M 3: 1-10.
- ESCOBAR M, MAÍZ A, SOTO N. (2002) Reorientación de los Programas de Hipertensión y Diabetes. División Rectoría y Regulación Sanitaria. Departamento Programa de las Personas, Programa de Salud del Adulto, MINSAL, Santiago. Chile, p. 7.
- FACCHINI, M. (2004) Cambios de conducta en tratamientos de larga duración. Relación médico paciente Revista Medicina Buenos Aires. Argentina. 64:550-554.

- GÓMEZ, J. (2001) La humanización en la atención primaria de salud. Disponible: <http://www.semergen.es/semergen2/microsites/comunicaciones/Alicante2001/ponencias/2.PDF> [Fecha de consulta: junio 2008].
- HUERTA, P. (2006). El desafío de ser gestor, desarrollo local. Apuntes diplomado de atención primaria y salud familiar. Universidad de Concepción. Chile M 3:1-10.
- FUNDACIÓN PARA LA DIABETES (2002) Boletín INFODIAB: Diabetes: aspectos psicológicos y sociales. Madrid, España. Boletín N° 13:1-4. Disponible: www.dawnyouth.com en Study Diabetes, attitudes, wishes and needs. Novo Nordisk 2002 [Fecha de consulta: julio de 2008].
- JADUE I, VEGA J, ESCOBAR MC, DELGADO I, GARRIDO C, LASTRA P, KAIN J, VIO F, ALBALA C. (2003) Obesity trends and determinant factors in Latin America. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 19 (S1): S77-S83.
- MINISTERIO DE SALUD (1997) De Consultorio a Centro de Salud, Marco Conceptual. 2ª edición, Ministerio de Salud. Santiago. Chile, p. 118.
- MINISTERIO DE SALUD (2006) Encuesta Nacional de Salud 2003. Disponible: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/ENS.htm> [Fecha de Consulta: junio 2008].
- MORENO P, RUBIO J. (2006) Enfermedad crónica: Problemas de rehabilitación y adaptación, dolor crónico. Manual de Residente de Psiquiatría. S. Cervera y otros. Madrid. España.
- MUÑOZ L, PRICE Y, GAMBINI L, COSTA M. (2003) Significado simbólico de los pacientes con enfermedad crónica. *Revista Escuela Enfermería Universidad Sao Paulo*, 37:77-84.
- OPS/OMS (2005) Renovación de la Atención Primaria de Salud en las Américas (original en inglés). Documento de posición de la OPS/OMS. Montevideo, Uruguay. CD46/13(esp.) anexo A: 1-32. Disponible: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/> [Fecha de consulta: junio de 2008].
- OLIVA J, LOBO F, LÓPEZ J, DUQUE B, OSUNA R. (2004) Costes sanitarios ocasionados por las enfermedades isquémicas del corazón España. *Cuadernos económicos de Información Comercial Española* 67: 263-298.
- PANAMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO), WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2000) Core Data. United Nation, World Population Prospects 1996. Revision 1998. Special Program on health analysis. PAHO. Available on line. Disponible: www.paho.org. accessed [Fecha de consulta: junio de 2008].
- ULRIKSEN, M (2002) Ruptura del vínculo social, transferencia de responsabilidades. *Revista Psicoanálisis*. Montevideo Uruguay. 24:117-196
- VALDIVIA G, BASTÍAS G, MÁRQUEZ P. (1994) Magnitud de la Enfermedad Crónica en Chile, *Boletín Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile*. 23: 35-40.
- VILLASECA, P. (2006) Desarrollo del recurso humano y del trabajo en equipo en salud familiar. Apuntes diplomado de atención primaria y salud familiar. Universidad de Concepción. Chile, M1: 1-20.

**RESÚMENES DEL I SIMPOSIO SOBRE JERARQUIZACIÓN
ACADÉMICA EN UNIVERSIDADES CHILENAS**

Universidad del Bío-Bío
Concepción, 17-18 abril 2008

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN LA UNIVERSIDAD DE ANTOFAGASTA

LUIS A. CISTERNAS

Universidad de Antofagasta

El propósito de esta ponencia es presentar el desarrollo de un sistema semicualitativo de jerarquización académica desarrollado en la Universidad de Antofagasta e introducir algunos temas que requieren de análisis y discusión para una mirada futura al proceso de jerarquización académica en las universidades. Inicialmente se realizará una descripción del sistema cualitativo que ha utilizado la Universidad de Antofagasta por más de 20 años, sus fortalezas y debilidades y las razones para introducir un sistema semicualitativo de evaluación. Posteriormente se describirá la introducción de una etapa cuantitativa para iniciar el proceso de jerarquización. Esta etapa cualitativa considera dos factores primordiales: formación y obra realizada. En formación, los títulos y grados académicos son considerados como aspectos principales, mientras que en obra realizada se consideran como aspectos la docencia, la investigación, la administración académica y la extensión. Considerando que la misión primaria de una Universidad es generar y transmitir conocimiento, y que la primera se logra principalmente a través de la investigación y la segunda a través de la enseñanza, la docencia y la investigación cons-

tituyen los parámetros principales de la obra realizada. Para finalizar esta etapa de la ponencia se presenta el proceso actual de jerarquización. En una segunda etapa se presentan, algunos temas para la reflexión o análisis; entre ellos: a) Considerando que existen realidades distintas entre las unidades de una universidad, ¿cómo se puede considerar estas distintas realidades?; b) el proceso de jerarquización, al menos en la Universidad de Antofagasta, pone su énfasis en el desempeño académico, pero los recursos disponibles por cada académico son diferentes, razón por la cual se puede plantear la necesidad de introducir algún instrumento que considere el uso eficiente de los recursos como una medida de evaluación; c) Aunque enseñanza e investigación son considerados por muchos las dos principales tareas de la universidad, ellas son difícil de medir. Por ejemplo, al parecer la investigación es más fácil de evaluar, usualmente midiendo proyectos y publicaciones, sin embargo, ambos están basados en procesos de evaluación por pares científicos, no existiendo un proceso de evaluación de su impacto en la sociedad. Luego es lógico pensar si es necesario introducir otros modos de evaluar la investigación.

PROCESO DE EVALUACIÓN ACADÉMICA EN LA UNIVERSIDAD DE CHILE. EXPERIENCIAS DE UN CUARTO DE SIGLO

ULISES A. FAÚNDEZ

Universidad de Chile

Evaluación académica, un término casi heremético para los no universitarios es un proceso continuo desde antiguo en los centros del saber superior y en los lugares donde los griegos cultivaban la *areté*. Desde antiguo, al interior de las Universidades se busca de mil maneras el imperio de los “aristos”, los mejores, para garantizar el camino hacia la excelencia, hacia la búsqueda incesante y sostenida de la verdad, porque sólo así estas instituciones pueden progresar en la infinidad de campos y sub-campos del saber y del pensar. La evaluación académica en la Universidad de Chile ha sido y es un proceso de análisis objetivo, ponderado y con énfasis en lo cualitativo de los antecedentes curriculares, debidamente acreditados, de todos los académicos o postulantes a serlo, realizado de acuerdo a un proceso preestablecido y normado gracias a la creatividad jurídica de sus redactores y a la experiencia recogida de los maestros que nos precedieron. Dicho proceso considera integradamente las aptitudes del evaluado así como las actividades académicas y profesionales realizadas. Estos criterios se aplican tanto con relación al nivel de perfeccionamiento, como para con la autonomía y reconocimiento alcanzados, cuanto al área del saber o disciplina en que el académico desarrolla o desarrollará docencia, investigación, creación artística, extensión, vinculación externa y dirección o administración académica. Un Reglamento, cuerpo normativo complementario del Estatuto Universitario, regula y define la apli-

cación de las normas, de los criterios y procedimientos establecidos para valorizar antecedentes curriculares tanto en el ingreso, promoción y permanencia de los académicos en cada uno de los rangos de la Carrera Académica durante el transcurso de su vida universitaria. También indica acerca de cuáles serán los organismos colegiados que deberán realizar la tarea evaluadora y cuáles son sus deberes y derechos. Además, para mejor comprensión del lector, es dable precisar que son académicos quienes realizan docencia superior, investigación, creación artística, extensión, vinculación externa, dirección o administración académica, integrados a los programas de trabajo de las respectivas Facultades e Institutos Interdisciplinarios, en las áreas de conocimiento científico, humanístico o artístico que les son propias. La Universidad, además, reconoce que, entre los académicos, hay personas que han sido capaces de destacarse por cumplir a cabalidad con los criterios exigidos para alcanzar las respectivas jerarquías. Para ese reconocimiento no existen otras consideraciones que no sean las ligadas a la excelencia académica; no valen las influencias sociales, económicas, políticas o adscripciones a grupos de poder. Lo único que vale es la calidad y la excelencia del profesor universitario. Por demás, la diversidad de las disciplinas que la Universidad de Chile cultiva hace imposible utilizar el mismo rasero para todos. ¿Es equivalente un cuadro a una publicación en una revista científica? ¿Es del mismo nivel la

Bienal de Venecia o de Sao Paulo respecto del Congreso Mundial de Ingeniería Genética o el de Medicina Pediátrica? ¿Es posible decir que un concierto de saxofón tiene el mismo impacto que una conferencia sobre Ortega y Gasset? Los ejemplos dados son quizás un poco extremos, pero también pueden darse otros que corresponden a las diferentes características de las Facultades y a las distintas formas de expresión que tiene la creatividad en diferentes disciplinas del saber. Para esas comparaciones no existen, por supuesto, reglas ni es posible detallarlas en reglamentos. Las concordancias deben hacerse después de una larga experiencia en comisiones de evaluación, tanto locales como en la Comisión Superior. En los estudios, análisis y deliberaciones se utiliza, a menudo, la expresión “contexto” para hacer referencia a la delicada situación que se produce al evaluar a académicos que se dedican a especialidades de menor desarrollo relativo y que tal vez podrían sentirse discriminados si se los comparase con universitarios que trabajan en áreas de crecimiento explosivo o que cuentan con financiamientos externos que les permiten mostrar apropiadamente su creatividad. También el contexto tiene importancia en unidades que se dedican primariamente a servicios externos, cuando se las compara con otras cuya principal preocupación es la creación de conocimiento nuevo. Todas esas “contextualidades” explican, quizás, la desazón de los académicos universitarios cuando se enfrentan a las decisiones de las comisiones evaluadoras que, tal vez, no los favorecen, o a las sorpresas de otros al enterarse del ascenso de algún profesor de una Facultad distinta. ¿Sería más adecuado un computador que compare cuantitativamente ítemes curriculares para luego dar a conocer su decisión? ¿Es modelizable la carrera académica? Definitivamente *no*; la evaluación académica no sólo toma en cuenta el número de las publicaciones. Es cierto que se las considera, pero

no sin antes examinar el nivel de las revistas en que se publican. También se podrá decir que la labor docente no es tomada en cuenta. Sin embargo, desde hace varios años se ha acometido la difícil tarea de valorar la calidad y carga docente de los académicos. Es seguro que no se ha llegado al óptimo deseado, pero se sigue tratando, para darle a la evaluación de la docencia el peso que merece. Al evaluarse académicos que postulan a los rangos mayores, la opinión de los pares es, por cierto, importante y es fundamental si se trata de evaluar a un ingeniero como ingeniero, a un pediatra como médico, o a un pintor en cuanto artista. Pero la Universidad de Chile es más que una sumatoria de expertos. Lo que la universidad busca certificar es la calidad académica. Se puede ser un respetado odontólogo, antropólogo o ingeniero forestal, pero no ser el académico que la universidad requiere. Hay físicos y químicos considerados por sus pares como eximios científicos. Hay filósofos aceptados por sus pares como eminentes pensadores. Pero la universidad requiere que, además de ser un científico de alto nivel, o filósofo de fuste, sea también un universitario neto, un docente de primera clase, capaz de ser un gran formador de discípulos, como también generoso en difundir su saber a la comunidad. Los pares tienen derecho a ser escuchados en cuanto al nivel alcanzado en la especialidad, pero en lo que se refiere al nivel de la docencia, al espíritu universitario, a la dedicación a la labor académica, las opiniones valen tanto como la de cualquier otro. Lo que se busca, en suma, es la excelencia y la dedicación para entregar el conocimiento que se posee, el esmero en convertirse en espejo para los futuros veterinarios, sociólogos, agrónomos, artistas, científicos, politólogos, o ingenieros forestales. En verdad se les reconoce como universitarios integrales al más alto nivel que sea dable alcanzar lo inalcanzable, porque la jerarquía académica de los miembros de nuestra Casa de Estu-

dios es la base misma del funcionamiento eficaz de la corporación; porque académicos, estudiantes y funcionarios necesitan mirarse en el espejo que son, o debieran ser, sus maestros de la más alta jerarquía. Es por ello que estas líneas, junto con honrarlos a todos ellos, honran también a los que fueron nuestros maestros, porque ellos fueron el ejemplo que nos llevó por este camino, y

que, de seguro, será el modelo de destino para aquellos jóvenes talentosos que, en algún tiempo futuro, nos recordarán como los forjadores de su vocación y como quienes grabamos a fuego en su espíritu la voluntad de ser continuadores de la esencia permanente de la universidad que nos legó Andrés Bello: la excelencia académica, a toda costa, en todo momento, sin prisa, pero sin pausa.

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN LAS ÁREAS DE SALUD Y DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

PATRICIO GONZÁLEZ E.

Facultad de Medicina

Comisión Superior de Evaluación Académica Universidad de Chile

Se presenta la experiencia de Facultad de Medicina y Comisión Superior de Evaluación Académica en relación al objetivo general del Simposium. De acuerdo a los objetivos específicos se analizan diversos aspectos del proceso de jerarquización en áreas de la salud y ciencias biomédicas.

Se discute cuál es la situación actual del proceso de evaluación académica en la Facultad de Medicina y su estrecha relación con el proceso a nivel de la Comisión Superior de Evaluación Académica. Se detalla la

experiencia especialmente de los últimos años. Se analiza las ventajas del procedimiento realizado al interior de la Universidad de Chile, las limitaciones o desventajas que puede tener este proceso y algunos aspectos que se encuentran en desarrollo para su perfeccionamiento. El proceso de jerarquización académica es esencial para la Universidad de Chile y permite alcanzar la excelencia en su interior, lo que en este campo la posiciona como institución líder en nuestro país.

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN EL ÁREA DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA

MARIO LETELIER

Universidad de Santiago de Chile

En esta ponencia inicialmente se analiza el estado del arte actual de la jerarquización académica en universidades considerando sus objetivos y procedimientos. A continuación se plantean los fundamentos de los modelos más actuales de evaluación académica, y de evaluación en general, como marcos de referencia. Así se destacan las necesidades de cambio en los métodos presentes de jerarquización académica, para así adecuarlos a las necesidades actuales. Elementos de referencia que se relevan son la docencia de pregrado, el aseguramiento de la calidad, y evaluación de desempeño. Se enfatiza el cambio de enfoque docente desde una tradición de transmisión de conocimiento a un compromiso con el logro de aprendizajes complejos asociados a perfiles de egreso orienta-

dos a la inserción laboral. Estos y otros referentes obligan a considerar las funciones de los académicos en una perspectiva más amplia que la actual. En esta perspectiva es necesario valorar aspectos que usualmente no lo han sido. En el ámbito de la ciencia y tecnología, particularmente en tecnología, en la actualidad deben integrarse a la evaluación actividades que contribuyen a mejorar el impacto social de los resultados de la función académica. Complementariamente, se discute el rol de la gestión y su evaluación en un contexto en que todos los académicos deben asumir responsabilidades de esa naturaleza. Se concluye con algunas sugerencias para actualizar los sistemas de jerarquización académica que operan en el presente.

EVALUACIÓN ACADÉMICA EN LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL NORTE

CARLOS MUJICA ROJAS
Universidad Católica del Norte

En general, los sistemas de educación superior en el mundo han crecido en el número de instituciones y se han diversificado en el tipo de ellas. El caso chileno no es una excepción a esta tendencia. Adicionalmente, en nuestro país las instituciones deben desarrollarse en un mercado cada vez más complejo y competitivo, en un marco de financiamiento restringido, donde deben hacer inversiones permanentes para mantener un nivel competitivo aceptable. El desafío para los directivos universitarios es manejar un conjunto cada vez más diverso de proyectos académicos y financieros, para lograr diferenciarse, manteniendo la calidad académica, todo esto sin perder el sentido público de su quehacer. En este esquema de diferenciación, las universidades buscan sus propios perfiles institucionales poniendo distintos énfasis en su quehacer. Teniendo presente que las jerarquías académicas son una de las

herramientas que ayudan a la distribución de las responsabilidades individuales en el logro de las metas estratégicas institucionales, éstas deben alinearse con los objetivos y metas estratégicas de la universidad. Así surgirán académicos que su actividad docente la enriquecerán con los resultados de la investigación, otros con la vinculación con el entorno y aquellos que harán de la docencia universitaria su área de estudio. Las ponderaciones que establezca la universidad deben alinearse con el propio perfil institucional. Cualquiera sea el perfil del académico su jerarquía deben siempre estructurarse sobre las contribuciones originales y relevantes al quehacer académico institucional, a su impacto sobre el desarrollo social y económico de la región y el país, considerando como referencia el nivel de reconocimiento y validación de estos aportes en el marco del sistema de educación superior.

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN UNIVERSIDAD DE ATACAMA

RODRIGO PÉREZ LISICIC

Facultad de Ciencias Jurídicas, Universidad de Atacama (UDA)

La presente ponencia tiene como propósito explicar el régimen jurídico de la jerarquización académica en Universidad de Atacama. Esta corporación fue creada mediante un decreto con fuerza de ley, lo que significa que estamos frente a un servicio público descentralizado, cuya supervigilancia está a cargo del Presidente de la República, lo que se expresa en el nombramiento de representantes en su órgano colegiado llamado Honorable Junta Directiva. Su estatuto es de derecho público, y sus funcionarios son funcionarios públicos. En ese contexto, su cuerpo académico se organiza conforme a estatutos que reflejan el desarrollo de una carrera funcionaria, la carrera académica. Cuatro son los niveles que admiten los estatutos de Universidad de Atacama: Profesor Instructor, Profesor Asistente, Profesor Asociado y Profesor Titular. Cada una de estas je-

rarquías académicas supone una determinada función realizada en la Universidad. La condición de profesor sólo la otorga la pertenencia a la carrera académica. Otro régimen que admite el derecho administrativo chileno es el de la contrata, que, para todos los efectos legales, se asimila al funcionario de planta. Sin embargo, la fragilidad del régimen a contrata no constituye estímulo alguno para que los profesores puedan desarrollar la carrera académica y, en definitiva, realizar el principio de autonomía moral. Por el contrario, la carrera académica exige al funcionario someterse periódicamente al reconocimiento de sus pares (Comisión de Nombramiento y Promociones), quienes han de constatar mediante un instrumento público el desarrollo de destrezas y habilidades de diversa consideración obtenidas a lo largo de su vida universitaria.

ACREDITACIÓN ACADÉMICA EN LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

MARIO SUWALSKY W.

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Concepción

El cuerpo académico regular de la Universidad de Concepción distingue las categorías de Profesor Titular, Profesor Asociado, Profesor Asistente e Instructor. Para optar a cada una de ellas hay requisitos mínimos que cumplir. En cada Facultad existe una Comisión (CCPF) que resuelve la promoción de los Instructores y Profesores Asistentes a una categoría superior. Cada año ellos pueden solicitar a la CCPF su promoción. En este proceso la CCPF considera entre otros antecedentes sus C.V. normalizados y los resultados de sus evaluaciones. La evaluación es un proceso que califica el grado de excelencia con que cada académico ha cumplido sus funciones. Los Instructores son evaluados cada dos años, los Profesores Asistentes cada tres, los Asociados cada cuatro y los Titulares cada cinco años. En cada Facultad existe una Comisión de Evaluación que examina los antecedentes y evalúa la labor aca-

démica de todas las actividades realizadas en el periodo de la evaluación, y adopta un concepto para cada una de ellas, siendo éstos y sus puntajes: Sobresaliente (4), Muy Bueno (3), Bueno (2) y Regular (1). El promedio ponderado de los puntajes según el tiempo dedicado a cada actividad conforma el puntaje del académico. Existe, además, una Comisión de la Universidad (CCPU) que resuelve las promociones de Profesores Asociados. Cada año ellos pueden solicitar a la CCPU su promoción a Profesor Titular. En este proceso la CCPU considera entre otros antecedentes los C.V. normalizados y los resultados de sus evaluaciones, y que cuente con al menos con un concepto Sobresaliente con posterioridad a su última promoción. Se incluye además en esta presentación los criterios para ser acreditado como Profesor del Programa de Doctorado en Ciencias con mención en Química.

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN LA UNIVERSIDAD DE TALCA Y COMPLEJIDAD INSTITUCIONAL

JOSÉ ANTONIO YURI

Universidad de Talca

La jerarquización es el proceso mediante el cual un académico tiene la posibilidad de ascender en la categoría de Profesor, en virtud de una serie de parámetros, donde la erudición del postulante y su reconocimiento nacional e internacional son decisivos. La predominancia de las publicaciones indexadas (ISI y Scielo) como requisito indispensable de la jerarquización ha causado una serie de inconvenientes, evidenciando un desconocimiento de la complejidad del mundo académico. El reglamento de jerarquización de la Universidad de Talca señala lo siguiente para las 3 categorías de profesor: Profesor Titular: a) Haber alcanzado un nivel de formación de Postgrado que lo habilite sin limitaciones, para el cultivo de su disciplina al más alto nivel; b) Haber logrado un lugar de eminencia y distinción nacional y reconocimiento internacional en su disciplina por su relevante labor académica; c) Haber contribuido significativamente a la formación de académicos o grupos de investigación; d) Cumplir con el procedimiento de habilitación a la jerarquía de Profesor Titular, el cual consiste en la presentación escrita de un trabajo original y relevante sobre un tema de su especialidad, que en lo posi-

ble sintetice los aportes de su obra académica de los últimos años. Con posterioridad, el mencionado trabajo deberá ser expuesto en un acto solemne, ante la comunidad académica. Profesor Asociado: a) Haber obtenido un grado académico de Magíster o Doctor; b) Demostrar originalidad, autonomía y prestigio nacional en el desarrollo de una línea de trabajo académico, o en su desempeño profesional en un área determinada del conocimiento; c) Acreditar un alto nivel en su desempeño docente; d) Cumplir con el procedimiento de habilitación a la jerarquía de Profesor Asociado, el cual consiste en la exposición sobre un tema relevante de su especialidad, en un acto solemne, ante la comunidad académica de la Universidad. Profesor Asistente: a) Haberse desempeñado en funciones auxiliares de docencia e investigación o asistencia técnica, que acrediten el dominio de su disciplina; b) Estar en posesión al menos de un grado académico de Magíster, o acreditar un destacado desempeño profesional mínimo de ocho años; c) Cursar el programa de Perfeccionamiento Pedagógico que ofrece la Dirección de Desarrollo y Apoyo Docente de la Universidad.

JERARQUIZACIÓN ACADÉMICA EN LAS ÁREAS DE EDUCACIÓN, CIENCIAS SOCIALES, HUMANIDADES Y ARTE: I. EL CASO DE LA UNIVERSIDAD DE LA SERENA. II. CRITERIOS PARA ABORDAR EL DESAFÍO

ERIKA ZÚÑIGA FUENTES

Universidad de La Serena

I. El caso de la Universidad de La Serena

1. Breve contextualización histórica de la ULS.
2. La carrera académica en la Universidad de La Serena. El Decreto N° 054.
3. Jerarquización del cuerpo académico regular: Estadística actual.
4. Sistema de evaluación del desempeño académico.
5. Estructura de remuneración e incentivos.

II. Criterios para abordar el desafío de la jerarquización en las áreas de educación, ciencias sociales, humanidades y arte

1. Asumir la premisa que estas áreas representan la cultura del país.
2. Relacionar la creciente diversidad de las universidades con la situación de las áreas en referencia y con la valoración social de las profesiones.
3. Integrar la política sobre el desempeño académico con la gestión de la jerarquización a niveles macro (país) y microsocio (organizaciones educativas).
4. Comparar experiencias de jerarquización, instrumentos y resultados, examinando la variabilidad en cada área y la variabilidad entre las áreas.

THEORIA

INFORMACIÓN A LOS AUTORES E INSTRUCCIONES PARA LA PRESENTACIÓN DE TRABAJOS

PRINCIPIOS y OBJETIVOS

THEORIA, publicación semestral editada por la Universidad del Bío-Bío, destinada a divulgar contribuciones originales (inéditas) en español e inglés en los diferentes campos de la Ciencia, Tecnología, Artes y Humanidades, generadas al interior de la propia universidad, en otras instituciones de educación superior o empresas del sector público y privado nacionales o extranjeras. Consta de dos números anuales y publica: **Artículos, Ensayos, Revisiones y Cartas al Editor**. Todas las categorías de contribuciones (excepto cartas al editor) son sometidas a proceso de referato, consistente en una primera revisión formal realizada por integrantes del Comité Editorial de la revista y una segunda evaluación llevada a cabo por dos especialistas en el tema externos. Todo el proceso de revisión se trabaja en el modo doble ciego y sus resultados son comunicados al autor.

THEORIA se reserva todos los derechos de reproducción del contenido de las contribuciones y/o su indización en bases electrónicas de revistas digitales. Por otra parte, las opiniones expresadas por cada autor son de su exclusiva responsabilidad y no reflejan necesariamente los criterios o políticas de la institución.

INFORMACIÓN GENERAL

THEORIA ha definido las siguientes modalidades de publicación:

ARTÍCULO: Trabajo de investigación original de carácter científico, tecnológico, artístico o humanístico en el que se resuelve una hipótesis o problema por medio de un diseño de investigación. El artículo tendrá una extensión máxima de 15 páginas.

ENSAYO: Escrito formal de carácter argumentativo en el cual se exponen fundamentadamente juicios, reflexiones y opiniones personales acerca de temas de relevancia científica y cultural. Formalmente el texto ensayístico se estructura a partir de un objeto de la argumentación (tema), respecto del cual se presenta una **o más tesis, avalada(s)** por premisas (juicios o principios que se dan por aceptados) y argumentos (aserciones que apoyan la tesis propuesta por el autor). Tendrá una extensión máxima de 15 páginas.

REVISIÓN: Presenta el estado del arte en una materia determinada. Está restringido a autores con demostrada experiencia en el tema objeto de la revisión y su texto no podrá exceder las 25 páginas, considerando el resumen/ abstract, escrito, listado de referencias, tablas, notas y leyenda de figuras.

CARTAS AL

EDITOR: Se invita a los lectores de la revista a realizar comentarios de los trabajos publicados vía “carta al editor”. La carta al editor debe ser digitada a doble espacio y firmada por el o los autores. El autor principal de un trabajo que es aludido, tendrá la oportunidad de responder al editor antes de la publicación de la carta correspondiente.

Toda contribución debe enviarse en un archivo de texto electrónico digitado en lenguaje Word, tipografía arial 12, a doble espacio. En la preparación del archivo electrónico deberán considerarse las siguientes indicaciones:

1. El texto se digitará en forma continua a una columna.
2. Para las tabulaciones, no se usará la barra espaciadora, sino el tabulador del sistema.
3. Se usará la función de paginación automática incorporada al procesador de texto.
4. Las tablas se ubicarán al final del archivo, separando las columnas individuales mediante tabulador (no con la barra espaciadora).
5. El autor recibirá un ejemplar de la revista y separatas de su contribución, libre de costos.

Artículos, Ensayos, Reseñas y Revisiones se organizarán según la siguiente pauta:

1. PÁGINA DE TÍTULO. Esta página debe contener:

- 1a. Modalidad del trabajo. **Artículo, Ensayo, Reseña o Revisión.**
- 1b. Título del trabajo. Debe ser conciso e informativo, considerando que con frecuencia es empleado para índices de materias. No debe incluir abreviaturas, neologismos ni fórmulas químicas y debe acompañarse una traducción al inglés inmediatamente debajo de la versión en español.
- 1c. **Nombre de los autores.** Se señalarán todos los autores que hayan participado directamente en la ejecución del trabajo. Cada autor se identificará mediante: nombre completo, apellidos paterno y materno. El autor principal debe ubicarse en primer lugar y es el responsable de enviar carta de cada uno de los coautores que figuran en la investigación dando cuenta de su correspondiente conformidad en el envío. La no recepción de este(os) documento(s) será causal de postergación o rechazo.
- 1d. **Institución(es).** Se indicará: Laboratorio (si corresponde), Departamento, Facultad, Universidad, Ciudad, País. Para señalar la afiliación de los autores a diferentes instituciones, se usarán números volados ^{1,2,3}... tras el nombre de cada autor.
- 1e. **Autor para correspondencia.** Debe indicarse el autor que recibirá la correspondencia mediante asterisco al final del apellido*, precisando a continuación: dirección completa de correo, teléfono, fax y correo electrónico.

2. RESUMEN / ABSTRACT. Debe ser escrito en página nueva. Consignará en forma concisa (250 palabras máximo) el propósito de la contribución, el marco teórico, los procedimientos básicos empleados en el estudio, principales hallazgos y conclusiones. Debe ser inteligible, sin necesidad de consultar el texto del trabajo y deben evitarse las abreviaturas y términos excesivamente especializados. Se incluirá una traducción del resumen al idioma inglés inmediatamente a continuación de la versión en español o viceversa. Al final del resumen, deberán incluirse entre 3 a 6 palabras claves y su traducción al idioma inglés (Keywords) listadas en orden alfabético. Pueden ser palabras simples o compuestas.

3. TEXTO. Debe comenzar en una página nueva. El texto, en el caso de las reseñas, ensayos y revisiones se organizará según los epígrafes que estipule el propio autor. Cuando se trate de un artículo, el texto de la contribución DEBE ser organizado en las siguientes secciones o sus formas equivalentes en el caso de artículos de las áreas artística y humanística:

- 3a. **Introducción.** Esta sección debe brindar referencias bibliográficas estrictamente pertinentes y no una revisión acabada del tema. Incluirá, además, el propósito del trabajo y la hipótesis o problema.
- 3b. **Materiales y Métodos.** La descripción debe ser breve pero lo suficientemente explícita para permitir la reproducción de los resultados. El diseño experimental debe indicar el número de sujetos involucrados en el estudio, número de mediciones en cada caso. Los nombres latinos binomiales se escribirán en itálica. Se incluirá información precisa de los análisis estadísticos aplicados y cómo se expresan los resultados, cuando corresponda.
- 3c. **Resultados.** En esta sección se describirán los logros sin discutir su significado. El autor debe presentar evaluaciones cuantitativas de sus resultados siempre cuando sea posible hacerlo e información acerca de la variabilidad y significación estadística de los resultados obtenidos. Los valores medios deben acompañarse por la desviación estándar o error estándar de la media, pero no por ambos, indicando cuál de esos estadísticos es empleado y el número de observaciones a partir de las cuales ellos deriven. Los datos deben presentarse en tablas o figuras sin repetir en el texto los datos que aparecen en ellas.
- 3d. **Discusión y Conclusiones.** Debe ser concisa, enfatizando aspectos novedosos e importantes del estudio y la conclusión que emerge a partir de ellos. El autor debe centrar la discusión en la interpretación de los resultados logrados en el estudio, y contrastarlos con los obtenidos por otros autores.
- 3e. **Agradecimientos.** (opcional) Indicar la fuente de financiación y agradecimientos a personas que **realizaron** una contribución importante al estudio y que autoricen –mediante carta– mencionar su nombre en la publicación. Esta carta debe ser enviada junto al resto de documentos.

4. REFERENCIAS o CITAS. Las referencias en el texto se citarán de la siguiente forma: Se mencionará el apellido del autor y año, separado por una coma todo entre paréntesis v.gr.: (Fuentealba, 1987), o como parte de una frase: Fuentealba (1987) ha puesto en evidencia.../. En el caso de citas en las que sean dos los autores, se mencionarán los apellidos de ambos, v.gr.: (Fernández y Rubio, 1999). Finalmente, en el caso

de un trabajo de más de dos autores, se citará el apellido del primero, seguido por la abreviación en itálica *et al.*, separado por una coma, v.gr.: (Salas *et al.*, 1993).

5. **LISTADO DE REFERENCIAS.** Esta sección se iniciará en una nueva página. La referencia bibliográfica se listará en orden alfabético y cada título incluirá: Apellido e iniciales del nombre de todos los autores en mayúsculas separados por comas, año entre paréntesis, **título** completo del artículo (colocando en mayúscula sólo la **letra inicial de la primera palabra**), volumen (seguido de dos puntos) y la página inicial y final de cada artículo (separadas por guión).

Ejemplo:

AAKER D, JONES JM (1971) Modelling store choice behaviour. Journal of Marketing Research 8:38-42

En el caso de capítulo de libro, se mencionarán los nombres de los editores (en mayúsculas), seguido por la abreviatura “ed(s)” en paréntesis, el nombre del libro (con la inicial de las palabras principales en mayúsculas y las restantes en minúsculas), ciudad y editor (separado por dos puntos), abreviación “pp” seguida de la página inicial y final del capítulo correspondiente. Ejemplo:

SALAMONE MF and HEDDLE JA (1983) The bone marrow micronucleus assay: Rationale for a revised protocol. In. DE SERRES, FJ (ed) Chemical Mutagen: Principles and Methods for Their Detection Vol 8, Amsterdam:Elsevier, pp 111-149.

Si un autor posee dos citas para un mismo año, se diferenciarán asignando letras después del año correspondiente, e identificándolas de igual forma en el listado bibliográfico. Todas las citas en el texto deben aparecer en el listado bibliográfico y viceversa.

6. **NOTAS: Irán como notas al pie.**

7. **TABLAS.** Deberán ser numeradas consecutivamente con números romanos y escritas en páginas separadas. Cada tabla debe encabezarse por un título breve y con suficiente detalle experimental para hacerla inteligible sin necesidad de consultar el texto. Los encabezamientos de las columnas expresarán claramente sus contenidos y unidades de medición. Los valores medios y las medidas de dispersión deben ser referidos a las observaciones, indicando el número de individuos empleados en el estudio y el valor “p”, cuando corresponda.

8. **LEYENDA DE LAS ILUSTRACIONES.** Deben ser escritas en página separada. Las figuras deben ser numeradas consecutivamente con números árabes. Cada figura debe consignar un título y una breve leyenda explicativa con suficiente detalle como para que sea comprensible *per se*. Las ilustraciones deben **identificarse** en el texto por la palabra Figura cuando ésta forma parte de una frase y por la abreviación (Fig.) cuando ésta se coloque entre paréntesis.

Las ilustraciones, gráficos, histogramas u otras serán limitados en cantidad, deben enviarse a escala de 150%, en formato “jpg”. Deben ser de suficiente calidad para permitir su reproducción y se enviarán en papel de tamaño no superior a 21 X 27 cm.

Finalmente, la no adecuación de cualquier contribución a las normas estipuladas por la revista será causal de devolución inmediata al autor para su corrección.

Las contribuciones deberán remitirse a:

DR. ENRIQUE ZAMORANO-PONCE
EDITOR
Laboratorio de Genética Toxicológica (GENETOX)
Departamento de Ciencias Básicas
Facultad de Ciencias, Universidad del Bío-Bío
Casilla 447 Chillán. Fax: (42) 270148
e-mail: ezamoran@ubiobio.cl

THEORIA

INFORMATION FOR AUTHORS AND INSTRUCTIONS FOR THE PRESENTATION OF PAPERS

PRINCIPLES AND OBJECTIVES

THEORIA is a biannual publication, edited by Bío-Bío University, that spreads original (unpublished) contributions in Spanish or English in the different fields of Science, Technology, Arts and Humanities, which are generated from within the university itself, from other national or foreign post-secondary educational institutions, or from public or private sector companies. It consists of two annual issues and it publishes: Articles, Essays, Reviews and Letters to the Editor. All of the contribution categories (except for letters to the editor) are subjected to peer review by the Editorial Board and two external referees.

THEORIA reserves all the rights of reproduction of the content of the contributions and / or their indexing in electronic databases of digital journals. On the other hand, the opinions expressed by each author are their exclusive responsibility and do not necessarily reflect the views or policies of the institution.

GENERAL INFORMATION

THEORIA has defined the following kinds of publication:

ARTICLE: A paper from an original research of scientific, technological, artistic or humanistic nature in which a problem or hypothesis is resolved through the design of an investigation. The article is to have a maximum length of 15 pages.

ESSAY: A formal writing of argumentative nature in which judgements, reflections and personal opinions about relevant scientific and cultural themes are fundamentally explained. A formal essay is structured around and begins with the subject matter of argumentation (theme), of which one or more theses are presented, based on premises (universally accepted judgements or principles) y arguments (assertions which support the thesis proposed by the author). The essay is to have a maximum length of 15 pages.

REVIEW: It presents the state of the art of a particular matter. It is restricted to authors that have demonstrated experience in the subject matter of the review and the paper cannot exceed 25 pages, taking into account the abstract, writing, bibliography, charts, notes and diagrams.

LETTERS TO

THE EDITOR: The readers of the journal are invited to make comments on the papers published via “letters to the editor”. Letters to the editor are to be typed, double-spaced and signed by the author(s). The principal author of a paper which is mentioned will have the opportunity to respond to the editor before the publication of the corresponding letter.

All contributions must include an original and two copies, written in Word and double-spaced, using arial 12 font. After being accepted, the author. While preparing the electronic version, the following instructions must be taken into consideration:

1. The text is to be typed in the form of one continuous column.
2. *Do not use the space bar for tabbing.* Use the *tab* key.
3. The automatic pagination function which is incorporated into the word processor is to be used.
4. Charts are to be located at the end of the file, with the individual columns separated using the tab key (not the space bar).
5. Once will receive the corresponding Theoria volume and reprints of his (her) contribution free of charge.

All contributions (Articles, Essays or Reviews) are to be organized according to the following guidelines:

1. **TITLE PAGE. This page must contain:**
 - 1a. **Kind of work.** Article, Essay, Summary or Review.
 - 1b. **Title of work.** It must be concise and informative, considering that it is frequently used for material indexing. It must not include abbreviations, neologisms nor chemical formulae and it must be accompanied by an English translation immediately following the Spanish one.
 - 1c. **Author's name.** All authors who have directly participated in the execution of the work are to be indicated. Each author is to be identified by their full name. The main author must be situated first and is the one responsible for sending a letter from each one of the co-authors that figure in the investigation indicating their consent in the letter to the publishing of the article. The failure to receive this (these) document(s) will be cause for a delay in its publishing.
 - 1d. **Institution(s).** To be indicated: Laboratory (when relevant), Department, Faculty, University, City, Country. To indicate the authors affiliation with different institutions, superscript numbers ^{1,2,3} are to be used after the name of each author.
 - 1e. **Author for correspondence.** The author who is to receive correspondence is to be indicated with an asterisk at the end of his/her name, followed by his/her complete mailing address, phone number, fax number and e-mail address.
2. **ABSTRACT.** Must be written on a new page. The goal of the contribution, the theoretical framework, the basic methodology employed, the main findings and the conclusions are to be concisely stated (maximum 250 words). It must be intelligible without the need to consult the body of the paper, and abbreviations and specialized terminology must be avoided. **An English translation of the abstract (*resumen in Spanish*) is to be included immediately following the Spanish version or viceversa.** After the abstract, a list (in alphabetical order) of between 3 and 6 **Keywords**, along with their English translation, is to be included. The words may be simple or compound, appropriate for being used in material indexing. In the case of an author not providing this information, the journal reserves the right to supply the suitable words.
3. **TEXT.** Must begin on a new page. The text, in the case of summaries, essays and reviews are to be organized according to the epigraphs that the author stipulates. In the case of an **article**, the text of the contribution **MUST** be organized in the following sections or have an equivalent format in the case of articles in the areas of arts or humanities:
 - 3a. **Introduction.** This section must present bibliographic references that are strictly relevant to the theme as opposed to an exhaustive review of the theme. The aim of the work as well as the hypothesis or problem are to be included.
 - 3b. **Materials and Methods.** The description must be brief but sufficiently explicit enough to allow for the reproduction of the results. The design of the experiment must indicate the number of subjects involved in the study and the number of calculations in each case. Binomial Latin names are to be written in italics. Precise information pertaining to the statistical analysis applied is to be included, as well as, when relevant, how the results are expressed.
 - 3c. **Results.** In this section, the achievements are described without discussing their significance. Whenever it is possible to do so, the author must present quantitative evaluations of their results, as well as information concerning the variability and statistic significance of the results obtained. The average values must be accompanied by either the standard deviation or the standard error from the mean, but not both, indicating which of these statistics is used and the number of observations from which they derive. The data must be presented in charts or diagrams without repeating this information in the text.
 - 3d. **Discussion and Conclusions.** This section must be concise, *emphasizing new and important aspects of the study* and the conclusion which emerges from these. The author must center the discussion on the interpretation of the results achieved in the study, and contrast these with those obtained by other authors.
 - 3e. **Acknowledgments.** (optional) Indicate the source of funding and appreciation to people that made an important contribution to the study and that authorize – by means of a letter – the mention of their name in the publication. This letter must be sent by the main author along with the other documents.

4. **REFERENCES OR QUOTATIONS.** References in the text are to be cited in the following way: The author's last name and the year, contained in parenthesis and separated by a comma, are to be mentioned v.gr.: (Fuentelba, 1987), or as part of a sentence: Fuentelba (1987) has shown.../ . In the case of quotations in which there are two authors, the last names of both are to be mentioned, v.gr.: (Fernández and Rubio, 1999). Finally, in the case of a work in which there are more than two authors, the last name of the first author is to be cited, followed by the abbreviation in italics *et al.*, separated by a comma. v.gr.: (Salas *et al.*, 1993).
5. **REFERENCES LIST.** This section is to start on a new page. The bibliographical references are to be listed in alphabetical order and each title is to include, in capital letters and separated by commas, the last name and initials of all of the authors; the year in parenthesis; the complete title of the article (putting the first letter only of the first word in capital letters); the name of the book in italics (putting the first letter of all important words in capital letters); volume (followed by a colon) and the first and last page of each article (separated by a dash).

Example:

AAKER D, JONES JM (1971) Modelling store choice behaviour. *Journal of Marketing Research* 8:38-42.

In the case of chapters of books, the names of the editors (in capital letters) are to be mentioned, followed by the abbreviation "ed(s)" in parenthesis; the name of the book (with the first letter of each of the main words in capital letters and the rest in small letters); city and publisher (separated by a colon); the abbreviation "pp" followed by the first and last page of the corresponding chapter. For example:

SALAMONE MF and HEDDLE JA (1983) The bone marrow micronucleus assay: Rationale for a revised protocol. In. DE SERRES, FJ (ed) *Chemical Mutagen: Principles and Methods for Their Detection Vol 8*, Amsterdam: Elsevier, pp 111-149.

If an author has two or more citations for the same year, they are to be differentiated by assigning letters after the corresponding year, and by identifying them in the same way in the bibliographic listing. *All of the citations in the text must appear in the bibliographic listing and vice versa.*

6. **NOTES:** Notes must be presented as footnotes.
7. **CHARTS.** They are to be on separate pages and numbered consecutively, using roman numerals. Each chart must have a short title at the top and contain enough experimental detail to make it intelligible without the need to consult the text. The headings of the columns are to clearly express their content and units of measurement. The mean values and measurements of dispersion must be mentioned in the observations, indicating the number of individuals employed in the study as well as the "p" value.
8. **DIAGRAMS.** They are to be on a separate page and numbered consecutively using arabic numbers. Each diagram must be assigned a title and a brief legend containing sufficient detail for it to be self explanatory. The diagrams must be cited in the text using the word *Diagram* when it is part of a sentence and by the abbreviation (Diag.) when it is in parenthesis.
The diagrams, graphs, histograms or others must be limited in quantity, and they must be sent in the scale of 150%, in "jpg" format. The quality must be good enough to allow for their reproduction and they are to be sent on paper that is no bigger than 21 x 27 cm.

Finally, any contribution that is not adapted to the norms stipulated by the journal will be cause for the immediate return to the author for his/her correction.

The contributions must be sent to:

DR. ENRIQUE ZAMORANO-PONCE
EDITOR

Laboratorio de Genética Toxicológica (CENETOX)
Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad del Bío Bío
Casilla 447 Chillán, Chile – Fax: (56-42) 270 148
e-mail: ezamoran@ubiobio.cl



Esta
publicación,
procesada por
Cosmigonon Ediciones,
se terminó de imprimir
en el mes de diciembre de 2008
en Trama Impresores S.A.
(que sólo actúa como impresora)
Hualpén
Chile