

FCM Científica



Editores responsables

Luciano D´Attilio

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario
CONICET-UNR. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Luis Cinara

Cátedra de Física Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Editores Asociados

María Luisa Bay

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario
CONICET-UNR. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Lucas R. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Cs Médicas UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Fabiana García

Laboratorio de Fisiología Metabólica. Facultad de Cs Médicas UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Esteban Nannini

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario
CONICET-UNR. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Cuerpo Editorial

Pablo Arias

Cátedra de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Daniel Bagilet

Cátedra de Clínica Médica, HEEP. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Alejandra Bártoli

Unidad de Oncología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina

Hugo Besedovsky

Research Group Immunophysiology, Division of Neurophysiology, Institute of Physiology and Pathophysiology, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

Fernando Bessone

Cátedra de Gastroenterología. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Eduardo Blotta

Departamento Cuidado Enfermero al Adulto. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Oscar Bottasso

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario
CONICET-UNR. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

María Lorena Brance.

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Fe, Argentina

Ramón Fernández Bussy

Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Adriana Dusso

Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research. Washington University School of Medicine. St. Louis. USA

Ricardo Di Masso

Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Alberto E. D´Ottavio

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Alcides Greca

Catedra de Clínica Médica, HPC. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Carolina Valeria Mahuad

Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Luis J Nannini

Cátedra de Neumonología, HEEP. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Roberto Parodi

Cátedra de Clínica Médica, HPC. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Ana Rosa Pérez

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario
CONICET-UNR. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

María Isabel Pozzo.

Instituto Rosario de Investigaciones en Ciencias de la Educación
CONICET-UNR. Rosario, Santa Fe, Argentina

Julio Ariel Sánchez.

Centro de Endocrinología. Rosario, Santa Fe, Argentina

Alejandra Santi

Cátedra Metodologías de la Eufonía. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Santa Fe, Argentina

Graciela Scharovsky

Instituto de Genética Experimental. Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Santa Fe, Argentina

FCM Científica

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

**Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.**

Volumen 4. Año 2025.

ISSN: 2796-7719

Rosario, Santa Fe, Argentina.

Correo electrónico: revistacientificafcm@gmail.com

Sumario

EDITORIAL **5**

CARTA AL EDITOR

- Abordaje interdisciplinario de las enfermedades reumáticas en pueblos originarios de Latinoamérica. Una mirada diferente de un problema complejo **6**

REVISIONES CIENTÍFICAS

- Función de barrera intestinal: alteración e implicancias en las enfermedades inflamatorias intestinales **8**
- Inmunidad en declive: Cómo el envejecimiento remodela la respuesta inmune adaptativa **22**
- Interpretación de desórdenes de salud en los textos védicos (India; siglos XV al VI a. C.) **29**

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Develando el consumo de bebidas energizantes en estudiantes universitarios de carreras de salud. **37**
- Análisis de las Licenciaturas en Fonoaudiología de Argentina: regionalización, característica de las prácticas y de la obtención de títulos de grado. **48**
- Dengue: una problemática de salud pública en Rosario y Gran Rosario. **55**
- Estudio del efecto vasodilatador de proantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia* **65**

COMUNICACIONES BREVES

- Análisis comparativo del programa de formación en Anestesiología de la UNR con los programas europeos **72**

CASO CLÍNICO

- Oftalmoparesia del tercer par craneal aislada, una forma atípica de presentación en el Linfoma no Hodgkin. **77**
- La percepción de continuidad asistencial de una mujer diagnosticada con cáncer cérvico uterino en el sistema de salud de Santa Fe - nodo Rosario **82**

REVISIONES HISTÓRICAS

- Friedrich Gustav Jacob Henle. Una vida singular para el aprendizaje médico y la cultura general. **87**
- El caso del gancho con el bisturí. **93**

RESÚMENES

- Jornadas Internacionales de Oncología Traslacional: conectando la investigación con la práctica clínica. Rosario, 14 y 15 de noviembre de 2024.
 - ◊ Resumen de Conferencias **96**
 - ◊ Resumen de presentaciones en formato poster **111**

Salud, educación y ciencia para un pueblo soberano

Jorge Luis Molinas

Decano de la Facultad de Ciencias Médicas

Argentina cuenta con una sólida trayectoria en Salud Pública y Ciencia Nacional para garantizar la salud como un derecho humano. Sin embargo, desde el año pasado, se profundizaron recortes presupuestarios en programas fundamentales como vacunas, VIH, salud mental, enfermedades no transmisibles y acceso a medicamentos esenciales, afectando principalmente a los sectores más vulnerables y aumentando la morbimortalidad.

Esta crisis se refleja también en el debilitamiento de instituciones clave como Universidades Públicas, Hospitales como el Garrahan, PAMI, CONICET y otros organismos de ciencia y tecnología, a través de despidos o restricciones presupuestarias. Estas medidas deterioran la salud pública y la investigación científica, reduciendo las posibilidades de desarrollo independiente del país y dejando a la población desprotegida.

A su vez, decisiones como la de retirar a la Argentina de la Organización Mundial de la Salud pone en riesgo el acceso a tecnologías, tratamientos y estrategias sanitarias clave. Esto evidencia la ausencia de políticas públicas sólidas que llevan a disminuir la eficacia de las normas democráticas y constitucionales que garantizan la salud como un derecho humano básico y universal.

Lejos de ser una realidad nacional, algunos gobiernos han puesto el foco en el descrédito a las vacunas, el desprestigio de las revistas científicas y en la validez de los conocimientos emanados de las Universidades como fuente de conocimiento y generadoras de libre pensamiento. La educación misma termina desde esa perspectiva desjerarquizada con ideas que priorizan el lucro personal por sobre el conocimiento, con una visión meritocrática que excluye a las mayorías, profundizando la desigualdad y debilitando la formación crítica de los pueblos.

Para romper la paradoja de vivir en un país libre y rico pero dependiente y empobrecido es importante educar y hacer ciencia, sin destruir las maravillosas posibilidades que brinda la Argentina, desde sus ancestros hasta su juventud, en la cual confiamos cuando educamos, para que no decaiga el deseo de sanar, para celebrar y ser felices.

Sigamos educando a nuestros jóvenes en el ejemplo del trabajo y en la necesidad de que sean el artífice de su propio destino para poder avanzar en un cambio que es posible. Esa es la lucha que nos toca a todos los que creemos que los principios morales tienen vigencia.

Cita sugerida: Molinas, J. L. (2025). Salud, educación y ciencia para un pueblo soberano. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.139>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.139

Abordaje interdisciplinario de las enfermedades reumáticas en pueblos originarios de Latinoamérica. Una mirada diferente de un problema complejo

Rosana Quintana^{1,2}; Sofia Fernandez^{1,3}; Ana Bensil,³; Lourdes Guggial,³; Andres Honeri^{1,3}; Cecilia Camacho^{1,3}; Marcela Valdata^{1,3}

¹GLADERPO (Grupo Latinoamericano de Estudios de Enfermedades Reumáticas en Pueblos Originarios); ²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario; ³CEAPROS (Centro de Estudios Aplicados a Problemáticas Socioculturales) Facultad de Humanidades y Artes, Universidad Nacional de Rosario.

Autor por correspondencia:

Rosana Quintana — rosanaquintana@gmail.com

Conflicto de intereses: no presenta

El Grupo Latinoamericano de Estudio de Enfermedades Reumáticas en Pueblos Originarios (GLADERPO) se originó en el año 2009 debido a la necesidad de describir la realidad de estas comunidades en relación al acceso al sistema de salud, diagnóstico y continuidad de los tratamientos pautados desde la biomedicina, priorizando sus limitaciones y barreras. Los investigadores de este grupo pertenecen a diferentes disciplinas: medicina, antropología, enfermería, sociología, entre otras. Los objetivos fundamentales de GLADERPO son, por un lado, estimar la prevalencia de enfermedades reumáticas y por el otro, describir las vivencias desde diferentes esferas vinculadas al acceso al sistema de salud, la llegada a la consulta especializada y la continuidad de los tratamientos. Este ambicioso proyecto fue diseñado con el objetivo de describir la situación problema desde diversas perspectivas (profesionales de la salud, representantes de las comunidades, pacientes, familias y sistema de salud) y en segunda instancia generar un programa de intervención para mejorar el seguimiento de pacientes detectados con enfermedades reumáticas, principalmente Artritis Reumatoidea (AR), y el diseño e implementación de diferentes estrategias educativas, con la intención de visibilizar las dificultades, intentando disminuir la brecha existente(1-4).

Desde su conformación se ha trabajado en más de 10 comunidades en Colombia, Argentina, México, Ecuador y Venezuela. En Argentina particularmente en las comunidades qom de la ciudad de Rosario (Santa Fe) y en la ciudad de Presidente Roque Sáenz Peña(Chaco), así como también en una comunidad wichi de la provincia de Salta. La prevalencia de la AR en las tres comunidades ha sido una de las más altas reportadas en LA. Cada comunidad puede presentar sus particularidades pero comparten problemas estructurales como la desigualdad y la inequidad en salud, propia de los países con bajos recursos, profundizada en ciertos grupos minoritarios como son las comunidades de pueblos originarios(1-3).

Dentro de las principales limitaciones y barreras hemos detectado: la limitación geográfica, debiendo viajar hacia ciudades más grandes para la consulta especializada; la barrera lingüística, muchas pacientes no tienen buen manejo del castellano y encuentran limitaciones al momento de acceder al sistema de salud y las consultas médicas; limitaciones en relación a la concepción del proceso salud-enfermedad, el cual es diferente dependiendo de la comunidad y ajeno a la mayoría de los profesionales de la salud; y particularmente en la comunidad qom, la movilización continua que realizan estos pacientes entre la provincia de Santa Fe y Chaco,interfiriendo en la continuidad de los tratamientos, no solo para la AR, sino para muchas enfermedades crónicas que pueden coexistir(1-4).

Cita sugerida: Quintana, R., Fernandez, S., Bensil, A., Guggia, L., Honeri, A., Camacho, C., & Valdata, M. (2025). Abordaje interdisciplinario de las enfermedades reumáticas en pueblos originarios de Latinoamérica: Una mirada diferente de un problema complejo. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.120>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.120

Por todo lo expuesto, creemos que el abordaje interdisciplinario es la forma de abordar estos problemas de salud en las comunidades indígenas, y sobre todo con la participación activa de los representantes de las mismas en la toma de decisiones y generación de políticas de salud inclusivas. Otro punto a remarcar es la importancia de poder diseñar e implementar programas para el desarrollo de competencias culturales de los profesionales de la salud y ejecución de una red de apoyo entre los diferentes niveles de atención con el objetivo de mejorar el acceso a la atención de salud.

El objetivo de esta carta al editor, es visibilizar el trabajo en equipo y comunitario que viene realizando GLADERPO, motivados por el compromiso con las comunidades. En la actualidad formamos parte de los grupos de estudio de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR) y creemos necesario ampliar nuestra red de investigadores de otras disciplinas para mejorar nuestro alcance a otras comunidades de LA. Es nuestro anhelo que podamos trabajar para mejorar el acceso de estas comunidades a un sistema de salud más amigable, accesible, con participación comunitaria y más competente.

Agradecimientos: Este trabajo no podría ser posible sin el esfuerzo y compromiso de las comunidades, los colegas y los diferentes trabajadores de la salud.

Fuente de financiamiento: no presenta

Referencias Bibliográficas

1. Quintana R, Fernández S, Orzuza SM et al. «Living with Rheumatoid Arthritis» in an Indigenous Qom Population in Argentina. A Qualitative Study. *Reumatol Clin.* 2020; 26;S1699-258X(20)30112-1.
2. Quintana R, Fernandez S, Fay M et al. Access to healthcare system of indigenous communities with musculoskeletal disorders and rheumatic disease in Chaco, Argentina: a qualitative study. *Clin Rheumatol.* 2021;40(6):2407-2417.
3. Quintana R, Goñi M, Mathern N et al. Rheumatoid arthritis in the indigenous qom population of Rosario, Argentina: aggressive and disabling disease with inadequate adherence to treatment in a community-based cohort study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2323-2330.
4. Peláez-Ballestas I, Pons-Estel BA, Burgos-Vargas R. Epidemiology of rheumatic diseases in indigenous populations in Latin-Americans. *Clin Rheumatol.* 2016 Jul;35 Suppl 1(Suppl 1):1-3.

Función de barrera intestinal: alteración e implicancias en las enfermedades inflamatorias intestinales

Intestinal barrier function: alteration and implications in inflammatory bowel diseases

Título abreviado: Regulación de la barrera intestinal

Laura Lis Ricardi^a, Felipe Zecchinati^a, Maite Rocío Arana^a, Silvina Stella Maris Villanueva^a

^a Instituto de Fisiología Experimental (IFISE-CONICET)-Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.

Autor por correspondencia:

Silvina Stella Maris Villanueva — villanueva@ifise-conicet.gov.ar

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

La barrera intestinal cumple un rol importante en la defensa contra toxinas, xenobióticos y moléculas potencialmente dañinas, al tiempo que permite la absorción de nutrientes, electrolitos y agua. Estas funciones son llevadas a cabo por células epiteliales especializadas, en las cuales la permeabilidad selectiva se logra a través de dos vías: paracelular y transcelular. La primera comprende el ingreso de moléculas a través del espacio entre las células, mientras que la vía transcelular implica el movimiento de moléculas a través de las membranas celulares y está mediado por transportadores transmembrana apicales y basolaterales. La desregulación de estas vías está implicada en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

En esta revisión se describen los avances en el conocimiento de los componentes de la barrera intestinal, su regulación y su implicancia en las enfermedades inflamatorias intestinales. Esto es de gran relevancia para comprender los mecanismos involucrados en la fisiopatología y para el desarrollo de futuras terapias para estas afecciones.

Palabras clave: Barrera Intestinal; regulación; implicancias; Enfermedades Inflamatorias Intestinales

Abstract

The intestinal barrier plays an important role in defending against toxins, xenobiotics and potentially harmful molecules, while allowing the absorption of nutrients, electrolytes and water. These functions are carried out by specialized epithelial cells, in which selective permeability is achieved through two pathways: paracellular and transcellular. The first involves the entry of molecules through the space between cells, while the transcellular pathway involves the movement of molecules across cell membranes and is mediated by apical and basolateral transmembrane transporters. Deregulation of these pathways is implicated in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, including Crohn's disease and ulcerative colitis.

This review describes the advances in understanding the components of the intestinal barrier,

Cita sugerida: Villanueva, S., Ricardi, L. L., Zecchinati, F., & Arana, M. R. (2025). Función de barrera intestinal: Alteración e implicancias en las enfermedades inflamatorias intestinales. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.119>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.119

their regulation, and their implications in inflammatory bowel diseases. This is highly relevant for understanding the mechanisms involved in the pathophysiology and for the development of future therapies for these conditions.

Key words: Intestinal barrier; regulation; implications; Inflammatory Bowel Disease

1. Barrera intestinal

El epitelio intestinal es la interfaz más grande del cuerpo con el ambiente externo. Actúa como una barrera protectora, desempeñando un papel en la defensa contra la absorción de moléculas dañinas, como toxinas y xenobióticos, y permite al mismo tiempo la permeabilidad selectiva para la absorción de nutrientes, electrolitos y agua (1). Para llevar a cabo estas funciones, el epitelio presenta una capa unicelular compuesta por diferentes subtipos de células epiteliales intestinales especializadas, incluidas las células absorbentes (enterocitos), las células caliciformes, las células enteroendocrinas, las células de Paneth, las células M, las células en copa y las células en penacho, todas las cuales se diferencian a partir de las células madre epiteliales (2). La permeabilidad selectiva está determinada por estas células a través de dos vías: la vía paracelular y la vía transcelular (Figura 1).

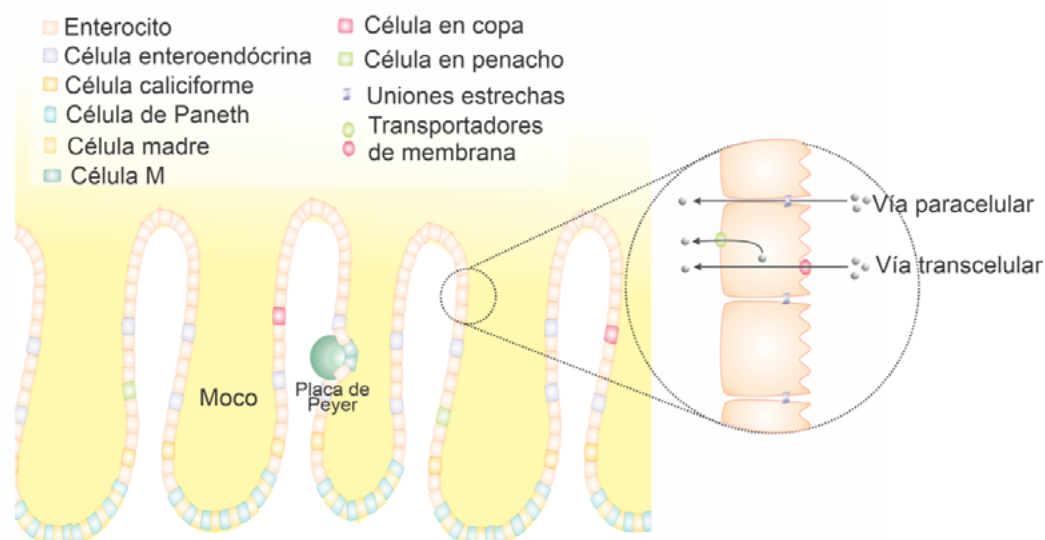


Figura 1. Representación esquemática de la barrera intestinal, los diferentes tipos de células que la componen y las vías paracelular y transcelular.

1.1. Vía paracelular

La vía paracelular es el paso a través del espacio entre las células epiteliales. A través de las células intestinales, las moléculas se mueven pasivamente a favor de un gradiente de concentración. Este gradiente puede ser establecido por proteínas transportadoras dentro de las células, o por factores externos como los solutos que ingerimos en el tracto digestivo (3). La vía paracelular está regulada por complejos de unión localizados en las membranas apical-laterales y a lo largo de la membrana lateral de las células epiteliales intestinales, que están compuestos por uniones estrechas (TJs), uniones adherentes (AJs) y desmosomas (3). Aunque las AJs y los desmosomas intervienen en la comunicación intercelular y mantienen las células epiteliales unidas por fuertes enlaces adhesivos, no determinan la permeabilidad paracelular (4). Las TJs, por otro lado, determinan la selectividad paracelular actuando como un poro para la permeación de iones, solutos y agua; mientras que también funcionan como una barrera para compuestos dañinos (4).

1.1.1. Características y mecanismos de regulación de las TJs

Las TJs están formadas por casi 40 proteínas diferentes, incluyendo cuatro proteínas transmembrana: tricelulina, claudinas, ocludinas y moléculas de adhesión de la unión (JAMs) (4), así como proteínas citoplasmáticas que cumplen roles en andamiaje, unión al citoesqueleto, polaridad celular, señalización y tráfico de vesículas (3). Estas proteínas transmembrana están involucradas en la barrera selectiva a través de los dominios extracelulares, que se conectan con células adyacentes mediante interacciones homofilicas y heterofilicas. Los dominios intracelulares, por otro lado, juegan un papel en el anclaje de estas proteínas al anillo perifuncional de actomiosina, a través de interacciones con proteínas de andamiaje citosólicas, como la zonula occludens (ZO) (4).

Tricelulina

La tricelulina es una proteína transmembrana de aproximadamente 64 kilodaltons (kDa), con un bucle intracelular, dos bucles extracelulares, y dominios citoplasmáticos C-terminal y N-terminal que, junto con la ocludina, pertenece al grupo de proteínas del dominio MARVEL (proteínas relacionadas con el tráfico de vesículas y la unión a la membrana) (5). La tricelulina se localiza tanto en las uniones tricelulares como bicelulares, donde regula la barrera de las TJ epiteliales de manera diferencial. Algunos estudios sugieren que la tricelulina forma una barrera efectiva contra macromoléculas en las uniones tricelulares y contra todos los solutos en las uniones bicelulares (4). La tricelulina parece ser regulada por fosforilación, como una modificación postraducciona (5).

Claudinas

Las claudinas (20–27 kDa) son proteínas de membrana que poseen cuatro dominios transmembrana, un bucle intracelular, dos bucles extracelulares, y dominios citoplasmáticos C-terminal y N-terminal. Todas las claudinas (excepto la claudina-12) terminan en motivos de unión a PDZ, los cuales interactúan con dominios PDZ en las proteínas de andamiaje citoplasmático ZO-1, -2 y -3; proteína de múltiples dominios PDZ 1 (MUPPI), proteína asociada a la unión estrecha de Pals1 (PATJ); y posiblemente con otras proteínas (3) que a su vez anclan las claudinas al citoesqueleto de actina.

En cuanto a la regulación transcripcional, se ha reportado que factores de transcripción como Snail y GATA-4 se unen a los promotores de las claudinas e influyen en la expresión de los genes de claudinas (3).

Las claudinas pueden sufrir además varias modificaciones postraduccionales. La fosforilación en sitios específicos de serina y/o treonina en sus dominios citoplasmáticos C-terminales se vio asociada con el aumento o la disminución de la función de barrera (1,3). Procesos tales como la palmitoilación y la glicosilación también han sido reportados (3).

Ocludina

La ocludina es una proteína encontrada en la membrana celular, la cual posee cuatro dominios transmembrana y tiene un tamaño que varía entre 60 y 82 kDa. Tiene dos bucles extracelulares, un N-terminal y un C-terminal citoplasmáticos (1).

Se ha reportado que la posición de la ocludina dentro del complejo TJ es controlada por un proceso de fosforilación, que involucra a quinasas y fosfatasas específicas que modifican la interacción ocludina-ZO-1, conduciendo a la disociación del complejo de unión o bien al mantenimiento de complejos TJ intactos y la función de la barrera paracelular (1,4).

Moléculas de adhesión de unión

Las moléculas de adhesión de unión (JAMs) son proteínas integrales de membrana que pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig). Se caracterizan por tener dos dominios Ig extracelulares, un dominio transmembrana y un dominio C-terminal intracelular; y se dividen en dos subfamilias basadas en la expresión de motivos de unión a PDZ de tipo I o II en el C-terminal intracelular (1). En cuanto a las JAMs que juegan un papel en la función de la barrera epitelial, se ha informado de JAM-A, JAM-4 y el receptor de virus coxsackie y adenovirus (CAR) (4).

La regulación de las JAMs se lleva a cabo a través de mecanismos postranscripcionales y modificaciones postraduccionales. En cuanto al primer mecanismo, se han identificado varios miRNAs

que regulan la expresión de JAM-A (6). Respecto a las modificaciones postraduccionales, se han identificado varios sitios de glicosilación y fosforilación que están críticamente involucrados en la función de JAM-A, así como de S-palmitoilación (6).

Zonula occludens (ZO)

Las proteínas ZO fueron las primeras proteínas TJ identificadas. Se conocen a la fecha 3 ZO, ZO-1 (~220 kDa), ZO-2 (~160 kDa), y ZO-3 (~130 kDa) (7–9) y son asociadas con los miembros de la familia de homólogos de guanilato quinasa asociados a membrana (MAGUK) (10). Poseen 3 dominios PDZ, un dominio de homología Src-3 (SH3) y una región de homología con GUK. Estas estructuras multidominio proporcionan un andamio intracelular en las TJ y son necesarias para la regulación y el mantenimiento de la estructura de las TJ. Muchas proteínas TJ se unen a la región media N-terminal de las proteínas ZO, mientras que la región C-terminal interactúa con el citoesqueleto de actina y las proteínas asociadas al citoesqueleto (11).

Respecto a su regulación, se ha descrito que el ARNm de ZO-1 muestra afinidad por la proteína relacionada con TIA-1 (TIAR), AUFI y HuR a través de su extremo 3'. La UTR y ese complejo aumentado [TIAR/ZO-1 mRNA] reprimen la traducción de ZO-1 (12). Asimismo, el factor de transcripción AP-1 JunD inhibe la traducción de ZO-1 al mejorar la interacción de ZO-1 3'-UTR con TIAR. Otro de los reguladores de ZO-1 es el miR-212, el cual también se ha reportado como represor de la expresión (13).

1.2. Vía transcelular

La vía transcelular se refiere al transporte a través de las membranas celulares, en la cual los compuestos pueden ser absorbidos por difusión pasiva o por transporte facilitado a través de canales o transportadores específicos asociados a la membrana. Dentro de esta vía nos focalizamos en la denominada “barrera bioquímica intestinal”. Este concepto surgió a partir de los recientes avances en el conocimiento de la fisiología intestinal y está asociado con el metabolismo celular de compuestos seguido de la excreción de metabolitos hacia la luz intestinal. Con más detalles, dentro del enterocito, estos compuestos pueden sufrir biotransformación por enzimas de fase I como las enzimas del citocromo P450 (CYPs), conduciendo a la oxidación (principalmente hidroxilación) de moléculas (14). El metabolismo de fase I suele ir seguido de varios pasos de conjugación denominados metabolismo de fase II. Esta es llevada a cabo por varios sistemas enzimáticos diferentes, como las UDP-glucuronosiltransferasas, glutatión-S-transferasas, sulfotransferasas y acetiltransferasas, lo que resulta en la formación de compuestos más hidrofílicos y por lo tanto más adecuados para la excreción (14).

Los compuestos originales o sus metabolitos pueden luego ser absorbidos en la circulación sanguínea o linfática con la mediación de transportadores de absorción localizados en la membrana basolateral (15); o devueltos al lumen intestinal. Esto último es llevado a cabo por transportadores de la familia ABC (cassette de unión a ATP) localizados en la membrana apical del enterocito (14). De estos, la proteína asociada a la resistencia a multidroga 2 (ABCC2, MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (ABCG2, BCRP) y la P-glicoproteína (ABCB1, P-gp) son las más relevantes debido a su capacidad para excretar una gran variedad de endo y xenobióticos; desempeñando un papel clave en la limitación de la absorción de drogas y de tóxicos ambientales (16). Lo que sigue es una revisión sobre la regulación de estos componentes de la barrera transcelular.

1.2.1. Características y mecanismos de regulación de los transportadores ABC

La estructura prototípica de los transportadores ABC consiste en cuatro dominios: dos dominios de membrana (MSD) y dos dominios de unión a nucleótidos (NBD). El MSD está formado por alfa-hélices que determinan la especificidad del sustrato, mientras que el NBD actúa como el sitio de unión y posterior hidrólisis del ATP, lo que proporciona la energía necesaria para el transporte.

Algunos miembros de la familia ABC, como el ABCG2, contienen solo un MSD y un NBD. En estos casos, los transportadores requieren homo o heterodimerización para su función de transporte (17).

BCRP (ABCG2)

BCRP es un transportador de 72 kDa que forma un homodímero para su función de transporte.

Está codificado por el gen ABCG2 en humanos y el gen *Abcg2* en roedores (18–20).

Aunque BCRP se expresa de manera ubicua, es más abundante en la placenta, intestino delgado, hígado y tejido mamario; donde protege a los tejidos contra compuestos potencialmente dañinos (17,21). En el intestino humano, los estudios indican que la expresión de ARNm de BCRP es máxima en el duodeno y disminuye progresivamente hasta el recto (22).

La regulación transcripcional de BCRP está mediada por varios receptores nucleares, que se activan bajo ciertas condiciones fisiológicas. La transcripción de BCRP, así como su expresión proteica, se han visto aumentadas por la unión de ligandos del receptor de hidrocarburos arilo (AHR) en líneas de adenocarcinoma de colon humano Caco-2 (23). El factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2), también está involucrado en la regulación positiva de BCRP mediante la interacción con el elemento ARE de ABCG2 (24,25). La expresión de BCRP intestinal se vio también modulada por la vía de señalización de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Estudios en ratones, así como en células Caco-2, con agonistas de PPARα resultaron en una regulación positiva de la expresión de *Bcrp*/BCR intestinal (26,27).

En relación a la regulación postranscripcional, se ha identificado que la fosforilación mediada por la quinasa Pim-1 es necesaria para la localización en la membrana plasmática de BCRP (28,29). La N-glicosilación participa en la distribución apical en células polarizadas (30), y puede ser importante para la regulación negativa de BCRP inducida por la degradación asociada a ubiquitina del RE durante el proceso de tráfico (31,32). La vía PI3K/AKT también juega un papel en la localización de este transportador en la membrana celular (33).

P-gp (ABCB1)

La glicoproteína P (P-gp) es un transportador de 170 kDa de membrana codificado en humanos por el gen de resistencia a multidrogas MDR1/ABCB1 y en ratón por *Mdr1a*/*Abcb1a* y *Mdr1b*/*Abcb1b* (34–37). Se expresa en gran medida en las membranas apicales de órganos barrera como el intestino, hígado, testículos, colon, placenta y cerebro (17,21). En el intestino, la expresión de P-gp es máxima en el duodeno y disminuye gradualmente hasta el íleon terminal (38), lo que sugiere que participa como agente protector contra xenobióticos potencialmente tóxicos.

En cuanto a la regulación transcripcional, tanto los genes humanos como los de ratón contienen varios elementos de respuesta que permiten la unión de factores de transcripción. ABCB1 tiene una caja CCAAT invertida o caja Y, un sitio de unión para el factor de transcripción nuclear Y (NF-Y), que interactúa al mismo tiempo con el factor asociado a P300/CBP (PCAF), un coactivador transcripcional (39). Las cajas GC son otros elementos importantes en la interacción con los factores de transcripción Sp1 y Sp3 (40–43), así como un sitio de respuesta AP1 (44). Dentro del promotor de ABCB1, se ha descrito la presencia de motivos de unión para reguladores inducidos por estrés como NF-κB y p53 (45–49). También se han reportado elementos de respuesta para factores de transcripción activados por xenobióticos, incluidos sitios de unión para los heterodímeros de AHR/ translocador nuclear del AHR (40,50–52) y PXR inducido por rifampicina (53). La señalización ERK y AKT también está involucrada en la regulación transcripcional.

A nivel postraducciona, se ha informado que la localización en la membrana plasmática de P-gp está regulada por fosforilación a través de la quinasa Pim-1 (28).

MRP2 (ABCC2)

MRP2 es una proteína de 190 kDa previamente conocida como transportador canalicular de aniones orgánicos multispecífico (cMOAT), que tiene afinidad por sustratos estructuralmente diversos, incluyendo compuestos grandes y lipofílicos y conjugados de glutatión (21). Las investigaciones han demostrado que esta proteína tiene múltiples sitios de unión al sustrato, ya que la actividad de transporte puede ocurrir de manera cooperativa y el transporte de sustratos es estimulado por la presencia de otros sustratos (54).

MRP2 es único entre los transportadores de drogas ABCC, ya que se localiza en las membranas plasmáticas apicales de células polarizadas, como hepatocitos, neumocitos, riñón túbulo proximal, y células especializadas en el intestino y cerebro (55). En el caso del intestino delgado, MRP2 se concentra en la punta de la vellosidad, y se distribuye según un gradiente decreciente desde el píloro hacia la válvula íleo-cecal y desde la punta de la vellosidad hacia la cripta (56). Esta distribución le confiere a MRP2 un papel importante y diferenciado en la extrusión de compuestos y drogas ingeridas por vía oral, en comparación con otros transportadores MRP.

La regulación de MRP2 puede ocurrir al menos a tres niveles, que comprenden la regulación transcripcional, postranscripcional y postraducciona. Con respecto a la regulación transcripcional, varios receptores nucleares como el receptor de pregnano X (PXR), el receptor activado por el farnesoide X (FXR), el receptor constitutivo de androstano (CAR) (57)ABCC2 y el receptor X del hígado (LXR) (58) están involucrados en la inducción por xenobióticos de MRP2, tanto a nivel del ARNm como de su síntesis proteica. Otra forma en que los xenobióticos participan en la regulación transcripcional es a través de la unión a receptores de membrana o mediante la interacción con proteínas de membrana (59).

Respecto a la regulación postraducciona, diferentes estudios han demostrado la internalización de MRP2 desde la membrana apical a compartimentos subapicales tanto en el hígado como en el intestino en diferentes condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. En estas, la proteína quinasa C dependiente de calcio clásica (cPKC) se activa, conduciendo a cambios en el estado de fosforilación de la radixin o la ezrina, proteínas de andamiaje que anclan el MRP2 al citoesqueleto de actina F y, en última instancia, afectando su actividad de transporte (60,61).

2. Enfermedades inflamatorias intestinales

2.1. Características generales

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un conjunto heterogéneo de enfermedades inflamatorias que comprenden principalmente a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerosa (CU). La EC afecta el intestino delgado y el intestino grueso, así como la boca, el esófago, el estómago y el ano, mientras que la CU afecta principalmente el colon y el recto (62). Sin embargo, también pueden presentarse manifestaciones extraintestinales que afectan la piel, el sistema musculoesquelético, los ojos y otros órganos (63). Si bien son enfermedades diferentes, tanto la EC como la CU pueden desarrollar cualquiera de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, calambres internos severos/espasmos musculares en la región de la pelvis y pérdida de peso (64). El curso clínico de estas enfermedades varía de un paciente a otro, mostrando remisiones persistentes, o remisiones y recaídas alternantes debido a infecciones, eventos estresantes, factores ambientales y medicamentos (63).

2.2. Fisiopatología

Si bien hasta el día de hoy no se ha elucidado la etiología de las EII, los estudios sugieren que una actividad inmunológica exagerada es la causa de las alteraciones digestivas. La susceptibilidad genética y diversos factores ambientales, así como la sobreexpresión de bacterias patógenas, lo que conduce a la disbiosis y posterior alteración de la función de barrera intestinal, pueden actuar como desencadenantes en la patogénesis (65). Las implicancias de la alteración de la barrera intestinal se discuten en las secciones 2.4 y 2.5. A su vez, se han identificado más de 200 genes que predisponen al individuo a un mayor riesgo de padecer EII, muchos de los cuales se asocian con otras patologías autoinmunes, y están involucrados en el reconocimiento microbiano, la inmunidad innata, la activación y proliferación de linfocitos, la producción de citoquinas y la función de barrera intestinal (66). La exposición a antibióticos y emulsionantes dietéticos se han reportado como factores que pueden conducir a la disbiosis (67–69). Asimismo, cambios en la dieta influyen en la composición de la microbiota intestinal, lo que puede generar un desbalance entre bacterias beneficiosas y patógenas, resultando en una respuesta inmune anormal.

2.3. Epidemiología

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, los estudios indican una notable heterogeneidad entre países, posiblemente impulsada por factores como la colonización histórica, la cultura, el estatus socioeconómico, el origen genético, el estilo de vida y la dieta. Durante gran parte del siglo XX, las EII fueron casi exclusivamente reconocidas en áreas industrializadas de Europa occidental y del norte, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda. Sin embargo, en los últimos 50 años, las EII se han convertido en enfermedades globales (68,70,71). Desde finales del siglo XX, se ha visto un marcado aumento en la incidencia de las EII en países industrializados y en desarrollo de Asia, América Latina, Sudamérica y África (67,72). Este incremento en la incidencia de las EII conduce primero al desarrollo de la CU seguida por la EC, la cual con el tiempo pasa a predominar (72).

En América del Norte, las tasas de incidencia para EC varían de 0 a 20.2 por 100,000 personas/año y de 0 a 19.2 por 100,000 personas/año para CU. La prevalencia varía de 25.9 a 318.5 casos por 100,000 personas para EC y de 37.5 a 248.6 casos por 100,000 personas para CU.(73). En Asia, América del Sur y el sur y este de Europa, la prevalencia de EII es, en promedio, menor (73,74). Respecto a Argentina, un estudio realizado en 655 pacientes de la ciudad de Córdoba (561 con CU y 88 con EC) arrojaron una tasa de incidencia de 0.68 por 100,000 personas/año para EC y 2.99 por 100,000 personas/año para CU, mientras que la prevalencia fue de 9.23/100,000 para EC y de 58.9/100,000 para CU (75).

2.4. Regulación e implicancias de la barrera paracelular en las EII

La pérdida de función de la barrera intestinal se ha asociado con un evento primario en la patogénesis de la EC. Estudios en familiares sanos de primer grado de pacientes con EC indicaron un aumento en la permeabilidad intestinal, la cual estuvo asociada además con una reducción en la diversidad microbiana y alteraciones en géneros específicos y vías metabólicas microbianas (76). Esta pérdida de la barrera desencadena la activación de eventos intermedios, como la activación inmune mucosal, los cuales resultan finalmente en la enfermedad.

La disrupción de la barrera en las EII se ha asociado con cambios en las TJs, dentro de las cuales se reporta la desregulación de tricelulina, claudina-4, claudina-7, claudina-2, ocludina y ZO-1 (77-81) ulcerative colitis (UC). La regulación negativa de la tricelulina sería la causante de un aumento en el paso paracelular de macromoléculas, resultando en una mayor captación de antígenos en las EII (77). En cuanto a las claudinas, tanto la claudina-4 como la claudina-7 se vieron disminuidas en la CU (78). La claudina-2, en cambio, se regula de manera positiva (80). Se ha demostrado que la transcripción de esta proteína es sensible a la estimulación por citoquinas y se incrementa en trastornos relacionados con la inflamación de la mucosa, entre ellas las EII. Estudios de sobreexpresión de claudina-2 en ratones exacerbó la colitis mediada por el sistema inmunitario y se asoció con una pérdida de peso severa, aumento de la producción de citoquinas, infiltración de células T en la mucosa y daño histopatológico (82). La ocludina, por su parte, se ha visto reducida en el epitelio de pacientes con CU o EC, correlacionándose con una disminución de la expresión de caspasa 3 (80). Asimismo, Poritz y col. demostraron que uno de los eventos más tempranos en la colitis inducida por DSS es la pérdida de ZO-1, provocando un aumento de la permeabilidad y finalmente inflamación intestinal (81)

2.5. Regulación e implicancias de la barrera transcelular en las EII

La desregulación de los transportadores ABC juega un papel importante en el desarrollo de las EII, siendo una de las causas la entrada de moléculas generadas por microorganismos comensales o patógenos oportunistas. En este sentido, se ha investigado el rol de P-gp en la protección del enterocito contra estas toxinas, así como en la limitación de la diseminación e invasión de patógenos. Estudios en ratones knockout para el gen *mdr1a* demostraron alteraciones significativas en la microbiota, hallándose *Escherichia coli* y *Acinetobacter sp* en la etapa de progresión de la enfermedad (83-85). Asimismo, estudios en ratones *mdr1a*^{-/-} con *Helicobacter bilis* aceleró el desarrollo de colitis, lo que podría deberse a las acciones de las toxinas distendidas citoletales (86). Observaciones similares en cuanto a número de bacterias y diversidad de especies se han visto en pacientes con EII. (87,88) Crohn's disease (CD). Otras investigaciones en individuos con estas patologías indicaron una disminución significativa en la expresión de P-gp, lo cual se correlacionó negativamente con los niveles de ARNm de IL-6 (89).

Otro de los transportadores que ha sido foco de estudio en las EII es BCRP. La expresión de ARNm (90), así como la expresión proteica de BCRP en pacientes enfermos se ha visto reducida (89,91). En este sentido, análisis en biopsias de pacientes con CU reveló que la expresión de la proteína BCRP se redujo en un 89% en comparación con el grupo de control, lo que fue demostrado mediante técnicas de Western Blot e inmunohistoquímica. Al igual que P-gp, la expresión de este transportador tuvo una asociación inversa con los niveles de ARNm de IL-6 (89).

En cuanto a MRP2, las investigaciones en EII son escasas. Englund y col. (89) observaron que la expresión de ARNm en colon parece no verse afectada por los procesos inflamatorios asociados con la EC. Sin embargo, otros estudios reportan una disminución de ARNm de MRP2 en biopsias de colon en pacientes con CU, observándose además una marcada reducción o incluso la ausencia en algunos casos del receptor nuclear PXR respecto a individuos sanos (92). Contrariamente, Pazos y col. indicaron que la expresión proteica de MRP2 apical se vio incrementada en muestras de

pacientes con EII, pudiendo asociarse con un proceso inflamatorio inducido por patógenos (93).

3. Conclusiones

La barrera intestinal protege de la entrada de agentes externos al organismo y, al mismo tiempo, permite la absorción de nutrientes. Esta función de permeabilidad selectiva está determinada por las células que conforman el epitelio, a través de las vías paracelular y transcelular. En los últimos años, ha surgido creciente evidencia sobre la relación entre el correcto funcionamiento de la barrera intestinal y las enfermedades autoinmunes, aunque el mecanismo exacto que las vincula aún no se conoce. Numerosos estudios han sugerido que la regulación de la función de la barrera intestinal, incluyendo las proteínas de los complejos de unión intercelulares y los transportadores ABC, desempeñan un papel crucial en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La vía paracelular está regulada por complejas interacciones entre proteínas de unión y proteínas de unión estrecha. En condiciones normales, estas proteínas evitan el paso de antígenos y patógenos hacia la lámina propia. Sin embargo, en las EII, esta vía puede verse comprometida, permitiendo la infiltración de moléculas proinflamatorias y desencadenando respuestas inmunes inapropiadas. Por otro lado, los transportadores ABC juegan un papel crucial en el transporte de moléculas a través de la membrana celular. En el intestino, estos transportadores regulan principalmente la absorción y excreción de toxinas, así como de contaminantes ambientales y dietarios potencialmente tóxicos. En las EII, las alteraciones en estos transportadores pueden contribuir a la inflamación crónica al afectar la homeostasis intestinal y la respuesta inmune local. Por lo tanto, la alteración de la barrera intestinal se asocia con un aumento en la permeabilidad intestinal, facilitando la entrada de bacterias y antígenos ambientales al tejido subepitelial, lo que desencadena una respuesta inflamatoria exacerbada, característica de las EII. Las EII son enfermedades globales cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, haciendo crucial la comprensión de estos mecanismos para desarrollar nuevas terapias. Estrategias que fortalezcan la función de la barrera intestinal mediante la modulación de la expresión y actividad de las proteínas de unión intercelulares y los transportadores ABC podrían representar enfoques terapéuticos prometedores y más efectivos para el tratamiento de las EII, complementando las terapias actuales centradas en la supresión de la respuesta inmune.

Fuente de financiamiento: Silvina Villanueva PICT 2021-I-A-00034 Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica; PIP N° 2022-0012 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Referencias Bibliográficas

1. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038>
2. Coskun M. Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front Med*. 2014;1(AUG). <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00024>
3. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:403-29. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040104.131404>
4. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(4):631-59. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
5. Mariano C, Sasaki H, Brites D, Brito MA. A look at tricellulin and its role in tight junction formation and maintenance. *Eur J Cell Biol*. 2011;90(10):787-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.06.002>
6. Ebnet K. Junctional adhesion molecules (JAMs): Cell adhesion receptors with pleiotropic functions in cell physiology and development. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1529-54. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2017>
7. Gumbiner B, Lowenkopf T, Apatira D. Identification of a 160-kDa polypeptide that binds to the tight junction protein ZO-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(8):3460-4. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.8.3460>
8. Willott E, Balda MS, Fanning AS, Jameson B, Van Itallie C, Anderson JM. The tight junction protein ZO-1 is homologous to the Drosophila discs-large tumor suppressor protein of septate junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Aug 15;90(16):7834-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.16.783>
9. Haskins J, Gu L, Wittchen ES, Hibbard J, Stevenson BR. ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. *J Cell Biol*. 1998;141(1):199-208. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.1.199>
10. González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE. Tight junction proteins. Vol. 81, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2003. p. 1-44. [https://doi.org/10.1016/S0079-6107\(02\)00037-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6107(02)00037-8)

11. Fanning AS, Ma TY, Anderson JM. Isolation and functional characterization of the actin binding region in the tight junction protein ZO-1. *FASEB J*. 2002;16(13):1835-7. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0121fje>
12. Chen J, Xiao L, Rao JN, Zou T, Liu L, Bellavance E, et al. JunD represses transcription and translation of the tight junction protein zona occludens-1 modulating intestinal epithelial barrier function. *Mol Biol Cell*. 2008 Sep;19(9):3701-12. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-02-0175>
13. Vicario M, Martínez C, Santos J. Role of microRNA in IBS with increased gut permeability. *Gut*. 2010 Jun;59(6):710-2. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.203695>
14. Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RPJ. ABC of oral bioavailability: Transporters as gatekeepers in the gut. *Gut*. 2003;52(12):1788-95. <https://doi.org/10.1136/gut.52.12.1788>
15. Estudante M, Morais JG, Soveral G, Benet LZ. Intestinal drug transporters: An overview. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(10):1340-56. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.05.004>
16. Marquez B, Van Bambeke F. ABC Multidrug Transporters: Target for Modulation of Drug Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions. *Curr Drug Targets*. 2011;12(5):600-20. <https://doi.org/10.2174/138945011795378504>
17. Crawford RR, Potukuchi PK, Schuetz EG, Schuetz JD. Beyond Competitive Inhibition: Regulation of ABC Transporters by Kinases and Protein-Protein Interactions as Potential Mechanisms of Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(5):567-80. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.080663>
18. Bailey-Dell KJ, Hassel B, Doyle LA, Ross DD. Promoter characterization and genomic organization of the human breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette transporter G2) gene. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr*. 2001;1520(3):234-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(01\)00270-6](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(01)00270-6)
19. Tanaka Y, Slitt AL, Leazer TM, Maher JM, Klaassen CD. Tissue distribution and hormonal regulation of the breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in rats and mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;326(1):181-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.012>
20. Natarajan K, Xie Y, Nakanishi T, Beck WT, Bauer KS, Ross DD. Identification and characterization of the major alternative promoter regulating Bcrp1/Abcg2 expression in the mouse intestine. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech*. 2011;1809(7):295-305. <https://doi.org/10.1016/j.bba-grm.2011.06.004>
21. Petrovic V, Teng S, Piquette-miller M. Regulation of drugs transporters during infection and inflammation. *Rev Lit Arts Am*. 2007;7(2):99-111. <https://doi.org/10.1124/mi.7.2.10>
22. Gutmann H, Hruz P, Zimmermann C, Beglinger C, Drewe J. Distribution of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) mRNA expression along the human GI tract. *Biochem Pharmacol*. 2005;70(5):695-9. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.05.031>
23. Ebert B, Seidel A, Lampen A. Identification of BCRP as transporter of benzo[a]pyrene conjugates metabolically formed in Caco-2 cells and its induction by Ah-receptor agonists. *Carcinogenesis*. 2005;26(10):1754-63. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi139>
24. Singh A, Wu H, Zhang P, Happel C, Ma J, Biswal S. Expression of ABCG2 (BCRP) Is Regulated by Nrf2 in Cancer Cells That Confers Side Population and Chemoresistance Phenotype. *Mol Cancer Ther*. 2010 Aug 1;9(8):2365-76. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0108>
25. Ryoo IG, Kim G, Choi BH, Lee SH, Kwak MK. Involvement of NRF2 signaling in doxorubicin resistance of cancer stem cell-enriched colonospheres. *Biomol Ther*. 2016;24(5):482-8. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.145>
26. Hirai T, Fukui Y, Motojima K. PPARα agonists positively and negatively regulate the expression of several nutrient/drug transporters in mouse small intestine. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(11):2185-90. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.2185>
27. Wright JA, Haslam IS, Coleman T, Simmons NL. Breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2)-mediated transepithelial nitrofurantoin secretion and its regulation in human intestinal epithelial (Caco-2) layers. *Eur J Pharmacol*. 2011;672(1-3):70-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.004>
28. Natarajan K, Bhullar J, Shukla S, Burcu M, Chen ZS, Ambudkar S V., et al. The Pim kinase inhibitor SGI-1776 decreases cell surface expression of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and drug transport by Pim-1-dependent and -independent mechanisms. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(4):514-24. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.006>
29. Xie Y, Xu K, Linn DE, Yang X, Guo Z, Shimelis H, et al. The 44-kDa Pim-1 kinase phosphorylates BCRP/ABCG2 and thereby promotes its multimerization and drug-resistant activity in human prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2008;283(6):3349-56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707773200>
30. Draheim V, Reichel A, Weitschies W, Moenning U. N-glycosylation of ABC transporters is associated with functional activity in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Eur J Pharm Sci*. 2010;41(2):201-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.06.005>
31. Nakagawa H, Wakabayashi-Nakao K, Tamura A, Toyoda Y, Koshida S, Ishikawa T. Disruption of N-linked glycosylation enhances ubiquitin-mediated proteasomal degradation of the human ATP-binding cassette transporter ABCG2. *FEBS J*. 2009 Dec;276(24):7237-52. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07423.x>
32. Sugiyama T, Shuto T, Suzuki S, Sato T, Koga T, Suico MA, et al. Posttranslational negative regulation of glycosylated and non-glycosylated BCRP expression by Derlin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;404:853-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.12.074>
33. Caetano-Pinto P, Jamalpoor A, Ham J, Goumenou A, Mommersteeg M, Pijnenburg D, et al. Cetuximab Prevents Methotrexate-Induced Cytotoxicity in Vitro through Epidermal Growth Factor Dependent Regulation of Renal Drug Transporters. *Mol Pharm*. 2017 Jun 5;14(6):2147-57. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00308>
34. Croop J, Housman D. Mammalian Multidrug Resistance Gene: Complete cDNA Sequence Indicates Strong to Bacterial Transport Proteins. *1986*;47. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90594-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90594-5)
35. Gros P, Croop J, Roninson I, Varshavsky A, Housman DE. Isolation and characterization of DNA sequences amplified in multidrug-resistant hamster cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(2):337-41. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90594-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90594-5)
36. Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM, Pastan I, Roninson IB, Ling V, et al. The mdrl gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986;141(3):956-62. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(86\)80136-X](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(86)80136-X)

37. Hsu SIH, Lothstein L, Horwitz SB. Differential overexpression of three *mdr* gene family members in multidrug-resistant J774.2 mouse cells. Evidence that distinct P-glycoprotein precursors are encoded by unique *mdr* genes. *J Biol Chem*. 1989;264(20):12053–62. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)80173-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)80173-9)
38. Mouly S, Paine MF. P-Glycoprotein Increases from Proximal to Distal Regions of Human Small Intestine. *Pharm Res*. 2003 Oct 1;20(10):1595–9.
39. Jin S, Scotto KW. Transcriptional Regulation of the MDR1 Gene by Histone Acetyltransferase and Deacetylase Is Mediated by NF- κ B. *Mol Cell Biol*. 1998 Jul;18(7):4377–84. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.7.4377>
40. Ueda K, Pastan I, Gottesman MM. Isolation and sequence of the promoter region of the human multidrug-resistance (P-glycoprotein) gene. *J Biol Chem*. 1987;262(36):17432–6. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)45397-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)45397-5)
41. Cornwell MM, Smith DE. SPI activates the MDR1 promoter through one of two distinct G-rich regions that modulate promoter activity. *J Biol Chem*. 1993 Sep 15;268(26):19505–11. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)36544-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)36544-5)
42. Sundseth R, MacDonald G, Ting J, King AC. DNA elements recognizing NF- κ B and Sp1 regulate the human multidrug-resistance gene promoter. *Mol Pharmacol*. 1997;51(6):963–71. <https://doi.org/10.1124/mol.51.6.963>
43. Gromnicova R, Romero I, Male D. Transcriptional Control of the Multi-Drug Transporter ABCB1 by Transcription Factor Sp3 in Different Human Tissues. *PLoS One*. 2012 Oct 25;7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048189>
44. Daschner, P. J., Ciolino, H. P., Plouzek, C. A., Yeh, G. C. Increased AP-1 activity in drug resistant human breast cancer MCF-7 cells. *Breast cancer research and treatment*, 1999;53,229–240. <https://doi.org/10.1023/a:1006138803392>
45. Chin K-V, Ueda K, Pastan I, Gottesman MM. Modulation of Activity of the Promoter of the Human MDR 1 Gene by Ras and p53. *Science* (80-). 1992;255(5043):459–62. <https://doi.org/10.1126/science.1346476>
46. Thottassery JV, Zambettii GP, Arimori K, Schuetz EG, Schuetz JD. p53-dependent regulation of MDR1 gene expression causes selective resistance to chemotherapeutic agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(20):11037–42. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.11037>
47. Deng L, Lin-Lee Y-C, Claret F-X, Kuo MT. 2-Acetylaminofluorene Up-regulates Rat *mdr1b* Expression through Generating Reactive Oxygen Species That Activate NF- κ B Pathway *. *J Biol Chem*. 2001 Jan 5;276(1):413–20. <https://doi.org/10.1074/jbc.M004551200>
48. Johnson RA, Ince TA, Scotto KW. Transcriptional Repression by p53 through Direct Binding to a Novel DNA Element * 210. *J Biol Chem*. 2001 Jul 20;276(29):27716–20. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100121200>
49. Sampath J, Sun D, Kidd VJ, Grenet J, Gandhi A, Shapiro LH, et al. Mutant p53 Cooperates with ETS and Selectively Up-regulates Human MDR1 Not MRP1 *. *J Biol Chem*. 2001 Oct 19;276(42):39359–67. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103429200>
50. Denison MS, Fisher JM, Whitlock JP. Inducible, receptor-dependent protein-DNA interactions at a dioxin-responsive transcriptional enhancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(8):2528–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.8.252>
51. Madden MJ, Morrow CS, Nakagawa M, Goldsmith ME, Fairchild CR, Cowan KH. Identification of 5' and 3' sequences involved in the regulation of transcription of the human *mdr1* gene in vivo. *J Biol Chem*. 1993 Apr 15;268(11):8290–7. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)53095-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53095-7)
52. Chan YY, Kalpana S, Chang WC, Chang WC, Chen BK. Expression of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator enhances cisplatin resistance by upregulating MDR1 expression in cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2013;84(4):591–602. <https://doi.org/10.1124/mol.113.087197>
53. Fromm MF, Kauffmann HM, Fritz P, Burk O, Kroemer HK, Warzok RW, et al. The effect of rifampin treatment on intestinal expression of human MRP transporters. *Am J Pathol*. 2000;157(5):1575–80. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64794-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64794-3)
54. Borst P, Zelcer N, Van De Wetering K, Poolman B. On the putative co-transport of drugs by multidrug resistance proteins. Vol. 580, *FEBS Letters*. 2006. p. 1085–93. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.12.039>
55. Haimeur A, Conseil G, Deeley RG, Cole SPC. The MRP-related and BCRP/ABCG2 multidrug resistance proteins: Biology, substrate specificity and regulation. *Curr Drug Metab*. 2004;5(1):21–53. <https://doi.org/10.2174/1389200043489199>
56. Mottino AD, Hoffman T, Jennes L, Vore M. Expression and Localization of Multidrug Resistant Protein *mrp2* in Rat Small Intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;293(3).
57. Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, et al. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem*. 2002;277(4):2908–15. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109326200>
58. Chisaki I, Kobayashi M, Itagaki S, Hirano T, Iseki K. Liver X receptor regulates expression of MRP2 but not that of MDR1 and BCRP in the liver. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2009;1788(11):2396–403. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2009.08.014>
59. Arana MR, Tocchetti GN, Domizi P, Arias A, Rigalli JP, Ruiz ML, et al. Coordinated induction of GST and MRP2 by cAMP in Caco-2 cells: Role of protein kinase A signaling pathway and toxicological relevance. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;287(2):178–90. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.06.003>
60. Chai J, Cai SY, Liu X, Lian W, Chen S, Zhang L, et al. Canalicular membrane MRP2/ABCC2 internalization is determined by Ezrin Thr567 phosphorylation in human obstructive cholestasis. *J Hepatol*. 2015 Dec 1;63(6):1440–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.016>
61. Nakano T, Sekine S, Ito K, Horie T. Correlation between apical localization of Abcc2/Mrp2 and phosphorylation status of ezrin in rat intestine. *Drug Metab Dispos*. 2009 Jul;37(7):1521–7. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.024836>
62. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Jul;448(7152):427–34. <https://doi.org/10.1038/nature06005>
63. Padoan A, Musso G, Contran N, Basso D. Inflammation, Autoinflammation and Autoimmunity in Inflammatory Bowel Diseases. Vol. 45, *Current Issues in Molecular Biology*. 2023. p. 5534–57. <https://doi.org/10.3390/cimb45070350>
64. Stürzl M, Kunz M, Krug SM, Naschberger E. Angiocrine Regulation of Epithelial Barrier Integrity in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.643607>

65. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? Vol. 14, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017. p. 573–84. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
66. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Vol. 34, *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews Inc.; 2016. p. 31–64. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112151>
67. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus Jr E V, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *gut.bmj.com* SC Ng, CN Bernstein, MH Vatn, PL Lakatos, EV Loftus, C Tysk, C O'Morain, B MoumGut, 2013-*gut.bmj.com*. 2013 Apr;62(4):630–49. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>
68. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313–321.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
69. Sanmarco LM, Chao CC, Wang YC, Kenison JE, Li Z, Rone JM, et al. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. *Nature*. 2022 Nov 24;611(7937):801–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05308-6>
70. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56–66. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x>
71. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
72. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 7;24(25):2741–63. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741>
73. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug 1;50(8):942–51. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>
74. Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. 2014. p. 9458–67. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9458>
75. Balderramo D, Trakal J, Herrera Najum P, Vivas M, Gonzalez R, Benavidez A, et al. High ulcerative colitis and Crohn's disease ratio in a population-based registry from Córdoba, Argentina. *Dig Liver Dis*. 2021;53(7):852–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.01.006>
76. Turpin W, Lee SH, Raygoza Garay JA, Madsen KL, Meddings JB, Bedrani L, et al. Increased Intestinal Permeability Is Associated With Later Development of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2092–2100.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.005>
77. Krug SM, Bojarski C, Fromm A, Lee IM, Dames P, Richter JF, et al. Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor $\alpha 2$, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. *Mucosal Immunol*. 2018;11(2):345–56. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.52>
78. Oshima T, Miwa H, Joh T. Changes in the expression of claudins in active ulcerative colitis. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05405.x>
79. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2):550–64. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.002>
80. Horowitz A, Chanez-Paredes SD, Haest X, Turner JR. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. Vol. 20, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2023. p. 417–32. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00766-3>
81. Poritz LS, Garver KI, Green C, Fitzpatrick L, Ruggiero F, Koltun WA. Loss of the Tight Junction Protein ZO-1 in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis. *J Surg Res*. 2007;140(1):12–9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.07.050>
82. Raju P, Shashikanth N, Tsai PY, Pongkorsakol P, Chanez-Paredes S, Steinhagen PR, et al. Inactivation of paracellular cation-selective claudin-2 channels attenuates immune-mediated experimental colitis in mice. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5197–208. <https://doi.org/10.1172/JCI138697>
83. Dommels YEM, Butts CA, Zhu S, Davy M, Martell S, Hedderley D, et al. Characterization of intestinal inflammation and identification of related gene expression changes in *mdrla*^{-/-} mice. *Genes Nutr*. 2007 Nov;2(2):209–23. <https://doi.org/10.1007/s12263-007-0051-4>
84. Collett A, Higgs NB, Gironella M, Zeef LAH, Hayes A, Salmo E, et al. Early molecular and functional changes in colonic epithelium that precede increased gut permeability during colitis development in *mdrla*^(-/-) mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 May;14(5):620–31. <https://doi.org/10.1002/ibd.20375>
85. Nones K, Knoch B, Dommels YEM, Paturi G, Butts C, McNabb WC, et al. Multidrug resistance gene deficient (*mdrla*^{-/-}) mice have an altered caecal microbiota that precedes the onset of intestinal inflammation. *Journal Appl Microbiol*. 2009;107(2):557–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04225.x>
86. Young VB, Chien CC, Knox KA, Taylor NS, Schauer DB, Fox JG. Cytolethal distending toxin in avian and human isolates of *Helicobacter pullorum*. *J Infect Dis*. 2000;182(2):620–3. <https://doi.org/10.1086/315705>
87. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.070662510>
88. Huang B, Chen Z, Geng L, Wang J, Liang H, Cao Y, et al. Mucosal Profiling of Pediatric-Onset Colitis and IBD Reveals Common Pathogenics and Therapeutic Pathways. *Cell*. 2019 Nov;179(5):1160–1176.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.027>
89. Englund G, Jacobson A, Rorsman F, Artursson P, Kindmark A, Rönnblom A. Efflux transporters in ulcerative colitis: Decreased expression of BCRP (ABCG2) and Pgp (ABCB1). *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):291–7. <https://doi.org/10.1002/ibd.20030>
90. Jahnelt J, Fickert P, Hauer AC, Högenauer C, Avian A, Trauner M. Inflammatory bowel disease alters intestinal bile acid transporter expression. *ASPETJ Jahnelt, P Fickert, AC Hauer, C Högenauer, A Avian, M TraunerDrug Metab Dispos 2014•ASPET*. 2014;42:1423–31. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.058065>
91. Erdmann P, Bruckmueller H, Martin P, Busch D, Haenisch S, Müller J, et al. Dysregulation of Mucosal Membrane Transporters and Drug-Meta-

- bolizing Enzymes in Ulcerative Colitis. *J Pharm Sci.* 2019;108(2):1035–46. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.024>
92. Langmann T, Moehle C, Mauerer R, Scharl M, Liebisch G, Zahn A, et al. Loss of detoxification in inflammatory bowel disease: Dysregulation of pregnane X receptor target genes. *Gastroenterology.* 2004;127(1):26–40. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.019>
 93. Pazos M, Siccardi D, Mumy KL, Bien JD, Louie S, Shi HN, et al. Multidrug Resistance-Associated Transporter 2 Regulates Mucosal Inflammation by Facilitating the Synthesis of Hepoxilin A3. *J Immunol.* 2008;181(11):8044–52. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.8044>

Inmunidad en declive: Cómo el envejecimiento remodela la respuesta inmune adaptativa

Immunity in decline: How aging reshapes the immune adaptive response

Dinatale Brenda¹; Bulfoni Balbi Camila¹; González Florencia Belén¹; Pacini María Florencia¹; Moreno María Ailén²; Lioi Susana³; Pérez Ana Rosa¹

¹Brenda Dinatale. Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR).

²Facultad de Ciencias Médicas (FCM-UNR).

³Laboratorio Central, Hospital Provincial del Centenario.

Autor por correspondencia:

Ana Rosa Pérez — perez@idicer-conicet.gob.ar

Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses.

Resumen

El envejecimiento fisiológico del sistema inmune, conocido como inmunosenescencia, presenta características distintivas que afectan tanto al compartimiento linfóide como al mieloide. Estas alteraciones están estrechamente relacionadas con la aparición de diversas patologías crónicas asociadas a la edad, como cáncer y enfermedades neurodegenerativas, así como con una mayor susceptibilidad a patógenos y una respuesta disminuida a las vacunas. En esta revisión, nos centraremos en los cambios que experimentan los linfocitos T y B como consecuencia del envejecimiento del sistema inmunológico, dado que comprender estos procesos es fundamental para el estudio de la fisiopatología de múltiples afecciones crónicas y el desarrollo de estrategias terapéuticas destinadas a prevenir el envejecimiento prematuro del sistema inmune.

Palabras claves: Inmunosenescencia; Linfocitos; Inflamación crónica; Respuesta adaptativa.

Abstract

The physiological aging of the immune system, known as immunosenescence, exhibits distinctive characteristics that affect both the lymphoid and myeloid compartments. These alterations are closely associated with the onset of various age-related chronic diseases, such as cancer and neurodegenerative disorders, as well as increased susceptibility to pathogens and a reduced response to vaccines. In this review, we will focus on the changes experienced by T and B lymphocytes as a consequence of immune system aging, as understanding these processes is essential for studying the pathophysiology of multiple chronic conditions and developing therapeutic strategies aimed at preventing premature immune aging.

Keywords: Immunosenescence; Lymphocytes; Chronic inflammation; Adaptive response.

Generalidades sobre inmunosenescencia

Desde una perspectiva biológica, el envejecimiento es un proceso complejo y multifactorial que

Cita sugerida: Dinatale, B., Bulfoni Balbi, C., González, F. B., Pacini, M. F., Moreno, M. A., Lioi, S., & Pérez, A. R. (2025). Inmunidad en declive: Cómo el envejecimiento remodela la respuesta inmune adaptativa. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.134>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.134

ocurre de manera natural en todos los seres vivos, como consecuencia de la acumulación de daños moleculares y celulares. A nivel del sistema inmunológico (SI), este envejecimiento se denomina inmunosenescencia, y afecta a todos sus componentes (1,2). Durante este proceso se producen cambios tanto en el sistema innato como en el adaptativo, que incluyen modificaciones en los leucocitos y en el estroma de los órganos linfoides, donde las células inmunitarias maduran, residen, circulan, se activan o responden a distintos estímulos. En consecuencia, la producción de distintas citocinas también se ve alterada, lo cual no solo influencia la homeostasis general de este sistema, sino que también el inicio, mantenimiento y cese de la respuesta efectora (3).

Las alteraciones del SI asociadas a la edad conllevan una mayor susceptibilidad a diversos patógenos, junto con un incremento en la morbilidad y mortalidad (**Figura 1A**), un deterioro de la respuesta a las vacunas y una mayor predisposición al desarrollo de tumores, enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas. Solo a modo de ejemplo, el Ministerio de Salud de Argentina informó en 2022 un total de 41.946 muertes asociadas a enfermedades infecciosas y parasitarias, de las cuales 35.488 (84.6%) correspondieron a personas mayores de 60 años (**Figura 1B**) (4). Más aún, para dicho año se registraron un total de 23.852 muertes asociadas a COVID-19, siendo 21.083 (88.4%) reportadas en adultos mayores (**Figura 1B**), lo cual evidencia que esta población fue la más afectada en términos de mortalidad relacionada con la enfermedad causada por un patógeno nuevo/emergente como SARS-CoV-2 (4). En cuanto al desarrollo de tumores, también es evidente que su aparición se asocia a la edad (5). En los adultos mayores, esto se explica, al menos en parte, por fallas en los mecanismos de inmunovigilancia, que favorecen el escape tumoral y el fracaso de las inmunoterapias anti-tumorales (6). En relación a esto, durante el año 2022 se han producido 59.121 muertes a causa de tumores malignos, correspondiendo 45.195 (76.4%) de estas defunciones a individuos mayores de 60 años (**Figura 1B**) (4). Asimismo, el deterioro del SI también se asocia con el aumento de enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas, tales como Artritis reumatoidea (7) y Alzheimer (8,9), respectivamente. En relación a ello, las estadísticas del Ministerio de Salud evidenciaron un claro aumento en la mortalidad por enfermedad de Alzheimer en la población de más de 60 años de edad, con 1668 (99.5%) muertes de un total de 1677 reportadas (**Figura 1B**) (4).

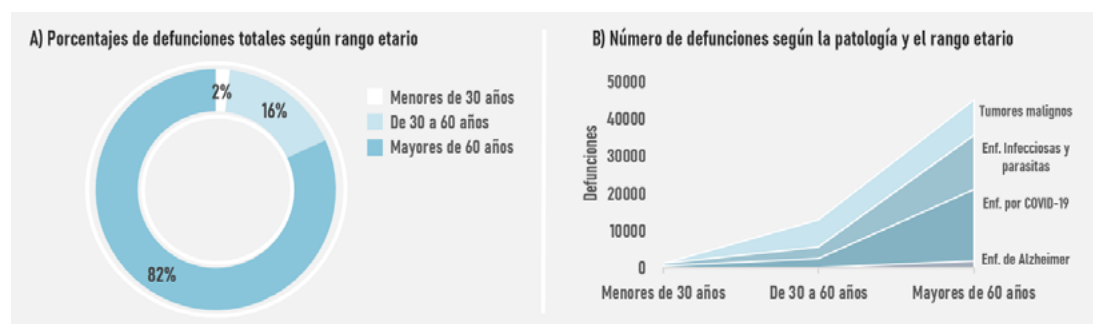


Figura 1. Defunciones informadas por el Ministerio de Salud de Argentina en el año 2022.

El Ministerio de Salud de Argentina informó las defunciones de la población estratificada según rangos etarios (años) y las causas que provocaron la misma correspondientes al año 2022.

Tal como se mencionó anteriormente, la inmunosenescencia afecta negativamente la efectividad de las vacunas (10). La mayoría de las vacunas resultan menos inmunogénicas y efectivas en adultos mayores que en niños o adultos jóvenes (11). En este sentido, se ha comprobado que la protección proporcionada por las vacunas antineumocócica (PPV-23), contra la hepatitis B y contra el SARS-CoV-2, disminuye más rápidamente en la población de mayor edad (12). En este mismo sentido, se ha comprobado que la efectividad de la vacuna antigripal también varía según la edad: alcanza aproximadamente un 70-90% en niños y adultos, pero disminuye entre 30-60% en personas mayores de 65 años (13,14). Estas observaciones subrayan la importancia de incluir distintos grupos etarios y diferentes grupos de riesgo en estudios clínicos y observacionales, así como de diseñar estrategias de inmunización adaptadas a cada una de estas poblaciones (12).

Existen diversos factores que pueden influenciar el envejecimiento e incluso acelerarlo (**Figura 2**). La **inestabilidad genómica** y el **acortamiento de los telómeros**, son quizás, alguno de los factores más estudiados. Un rasgo común de las células envejecidas, incluidos los leucocitos, es la pérdida de actividad de la enzima telomerasa, lo que conduce al acortamiento de los telómeros e influencia negativamente la capacidad replicativa. A su vez, la pérdida en la integridad de los

telómeros instaure una vía de **cambios epigenéticos** que alteran la cromatina y las propiedades transcripcionales de las células (15). Si bien durante el envejecimiento fisiológico el acortamiento telomérico es el sello distintivo del proceso, se han notado telómeros anormalmente cortos en enfermedades que presentan rasgos de envejecimiento precoz como por ejemplo enfermedades cardiovasculares y diabetes, entre otras (16,17). Por otra parte, se ha reportado que una causa del acortamiento telomérico y la reducción en la actividad de la telomerasa se debe a la exposición prolongada a niveles altos de estrés oxidativo. Las mitocondrias a través del proceso de fosforilación oxidativa generan adenosin-trifosfato (ATP), la principal fuente de energía de las células, y como subproducto se liberan especies reactivas del oxígeno (ROS). Estas últimas son responsables, en parte, del daño oxidativo a nivel celular. En condiciones fisiológicas estas especies oxidativas son contrarrestadas por los mecanismos anti-oxidantes, sin embargo, la **disfunción mitocondrial** produce un desequilibrio de la homeostasis redox, se acumulan las especies oxidantes por encima de niveles fisiológicos que ocasionan daños a nivel genómico (15). Así, el estrés oxidativo está vinculado a numerosas patologías, incluidas las asociadas al envejecimiento (18,19). Otro factor que influye en el envejecimiento celular está relacionado con el deterioro en la capacidad de eliminar proteínas defectuosas (**proteostasis**) y organelas (**autofagia**), como parte del proceso normal de renovación celular (20,21).

Sumado a lo anterior, la capacidad de **autorrenovación de las células madre** o “stem-cells” y su potencial para diferenciarse en diferentes tipos celulares disminuye a lo largo del tiempo. Este “agotamiento” que sufren las stem-cells para regenerar ciertas células y tejidos, representaría también un factor relevante en la aparición de numerosos trastornos asociados con el envejecimiento (22).

En el año 2000, el investigador italiano Claudio Franceschi, quien investigaba los mecanismos de deterioro celular asociados al estrés, acuñó el término “**inflammaging**” para describir el proceso de inflamación crónica, estéril y de bajo grado que contribuye al envejecimiento (23). Incluso, algunos autores proponen que existiría una relación bidireccional entre los fenómenos mencionados: la disfunción inmunológica conduciría a la instauración de un estado inflamatorio de bajo grado, y este último estimularía el fenotipo senescente (24). Si bien estos fenómenos ocurren naturalmente durante el envejecimiento biológico saludable, hay ocasiones en donde se acentúan los efectos del “inflammaging”, causando que el deterioro y pérdida de función del sistema de defensa se vean mucho más comprometidos. En menos de veinticinco años, el número de estudios científicos dedicados a la teoría del “inflammaging” han abierto una nueva perspectiva del envejecimiento, situándolo en estrecha relación con las enfermedades inflamatorias crónicas (23). Como consecuencia, los individuos con patologías inflamatorias crónicas sufrirían un envejecimiento acelerado, en donde su “edad inmunológica” sería superior a su edad cronológica (24,25). Sin dudas, comprender en mayor profundidad las características de estos procesos permitirá, no sólo identificar los mecanismos involucrados, sino que permitiría desarrollar estrategias para detener, ralentizar o incluso revertir el envejecimiento de SI y favorecer el tratamiento de las enfermedades asociadas (26).

Los linfocitos senescentes, si bien no proliferan, se mantienen transcripcional y metabólicamente activos y son capaces de secretar una serie de mediadores proinflamatorios, cuyo patrón de respuesta es conocido como **SASP** (por “*senescence-associated secretory phenotype*”) (27–29). Los mediadores secretados se agrupan en tres categorías principales: factores de señalización solubles (interleucinas, quimiocinas, factores de crecimiento), proteasas y componentes de la matriz extracelular. Estos mediadores amplifican el proceso denominado “*senescencia por senescencia*” de forma autócrina y parácrina, alterando el microambiente tisular y afectando funciones celulares clave como la migración y la señalización (30–32).

La eliminación de células senescentes es crucial para mantener la homeostasis, de esta manera, la inducción transitoria de SASP, seguida de la remodelación tisular y la eliminación de células dañadas por el sistema inmunitario, resulta beneficiosa. Sin embargo, la senescencia crónica o la incapacidad de eliminar estas células perpetuaría el fenotipo SASP y contribuiría al establecimiento o persistencia de la inflamación crónica (33). Es por esta razón que hoy se considera que un estado proinflamatorio asociado al SASP influye fuertemente en enfermedades relacionadas con la edad, como las patologías cardiovasculares y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (28).

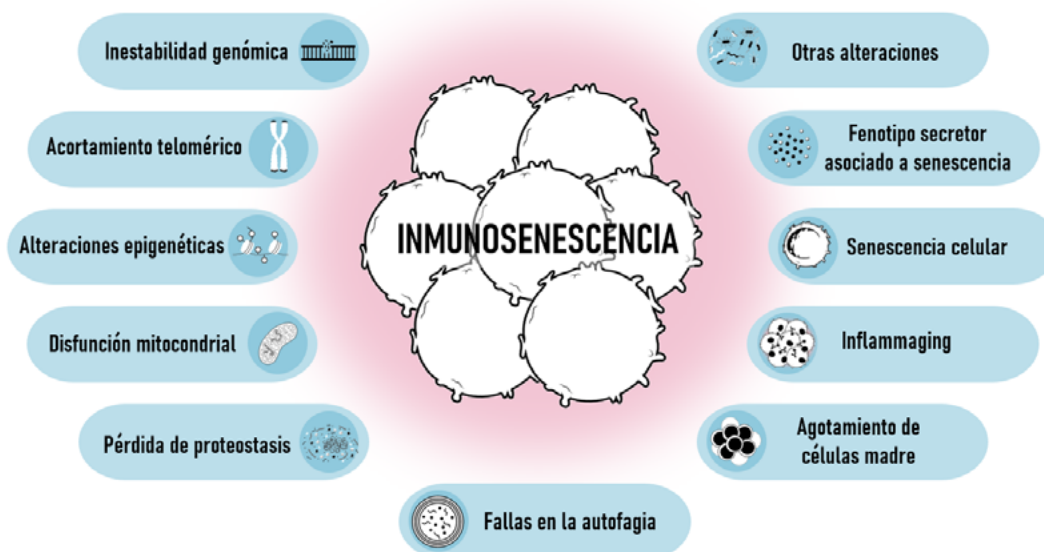


Figura 2. Factores que pueden influenciar la inmunosenescencia e incluso acelerarla.

Aunque la inmunosenescencia impacta tanto en el SI innato como en el adaptativo, en esta revisión nos enfocaremos específicamente en las alteraciones que experimentan los linfocitos T (LT) y los linfocitos B (LB) como consecuencia del envejecimiento, dado que estas modificaciones tendrían un impacto significativo en la salud al comprometer la respuesta inmunológica y la capacidad del organismo para enfrentar infecciones y evitar enfermedades asociadas al envejecimiento.

Inmunosenescencia asociada a los linfocitos B

La médula ósea (MO) desempeña un papel fundamental en la mielopoyesis y en la linfopoyesis. Los LB y los LT se desarrollan y maduran de forma secuencial, culminando su proceso madurativo en distintos órganos. Mientras que los LB maduran en la MO y luego terminan su proceso de diferenciación en periferia, los LT lo hacen en el timo, a partir de precursores procedentes de la MO (34). A medida que un individuo envejece, la MO sufre cambios significativos que influyen negativamente la producción de los linfocitos, debido al reemplazo del tejido hematopoyético por depósitos de tejido adiposo, proceso conocido como adipogénesis de la MO (**Figura 3A**) (35,36). En los seres humanos, la celularidad de la MO hematopoyética disminuye dramáticamente entre los 80 y los 100 años, llegando a disminuir entre un 40-50%. En las mujeres, la adipogénesis de la MO aumenta marcadamente entre los 55 y los 65 años, mientras que en los hombres el cambio se produce de forma gradual con el paso del tiempo (37). Este reemplazo del tejido hematopoyético por tejido adiposo, no solo limita el espacio para la diferenciación celular, sino que también parece alterar la funcionalidad de las células circundantes. En particular, la adipogénesis provoca un desequilibrio en las vías de diferenciación de las células madre hematopoyéticas, lo que resulta en un sesgo significativo hacia la mielopoyesis y una marcada reducción de la linfopoyesis. Como resultado, se produce una disminución en el número absoluto de los progenitores de los LB (38,39). En este contexto, las células madre hematopoyéticas muestran una notable senescencia replicativa, es decir, una menor capacidad de auto-renovación. Esto se debe, en parte, al daño en el ADN por estrés oxidativo, al acortamiento de telómeros y a la presencia de modificaciones epigenéticas (39,40). En los individuos envejecidos, la reducción de los progenitores B parecería ser compensada en la periferia a través de una mayor expansión homeostática de las poblaciones B de memoria (**Figura 3C**). Esto trae aparejado como consecuencia la pérdida de diversidad del repertorio de los LB (41).

El estroma de la MO también sufre alteraciones consecuencia de la edad que afectan directamente la linfopoyesis. Una de ellas es la disminución en la producción de factores estimulantes. La IL-7 (también conocida como linfopoyetina-1) producida por las células estromales de la MO, es considerada un factor determinante para la diferenciación de las células madre, y su reducción

durante el envejecimiento limita la proliferación de los linfocitos pro-B durante su proceso madurativo (42). La anatomía de los centros germinales en los órganos linfoides secundarios también se ve afectada con la edad, lo que influye en la activación y la hipermutación somática de los LB vírgenes, resultando en anticuerpos con menor capacidad protectora (10).

En ratones, se ha descrito un tipo particular de LB asociado a la edad, conocido como ABC (por “age-associated B cells”), cuya característica principal es su acumulación en la periferia durante el envejecimiento fisiológico (43,44). En humanos se han observado linfocitos de características similares o “ABC-like” en enfermedades autoinmunes. Estos linfocitos “ABC-like” se caracterizan por ser células quiescentes, secretoras de auto-anticuerpos, que exhiben un repertorio de receptores B (BCR) alterado (39). Otra población de LB asociada al envejecimiento son los de memoria doble negativos (IgD⁺ CD27⁺). Si bien aún no se conoce cuál es su papel en la respuesta inmune, se ha documentado que aumentan significativamente en adultos mayores y en personas con diversas patologías inflamatorias crónicas, como la infección por VIH y el lupus eritematoso sistémico, entre otras (45).

Inmunosenescencia asociada a los linfocitos T

En los seres humanos, la atrofia o involución tímica comienza alrededor de la pubertad tardía y progresa con la edad. Alrededor de los 50 años de edad, aproximadamente el 80% del estroma tímico se reemplaza por tejido adiposo, en un proceso conocido como involución adiposa (**Figura 3B**) (46,47). Al igual que lo que ocurre en MO, el microambiente del estroma tímico representa un elemento clave en el desarrollo de los LT, y consecuentemente, el deterioro de este microambiente conducirá al declive de la producción de novo de estas células. A medida que el timo envejece, su capacidad para mantener una producción sostenida de LT vírgenes disminuye, lo que conduce a un predominio de células de memoria en el compartimento T periférico (**Figura 3C**) (48–51). En los adultos, este fenómeno reduce el repertorio de especificidades del receptor de LT (TCR), lo cual disminuye la capacidad de reconocimiento antigénico y por lo tanto afecta negativamente la eficacia de la respuesta inmunitaria (47).

Más aún, tanto los LT CD4⁺ como CD8⁺ sufren cambios intrínsecos que los caracterizan como células inmunosenescentes. Normalmente, luego de la activación, los LT se diferencian en linfocitos efectores y células de memoria, que pueden mantenerse durante largos periodos. Particularmente la población de LT de memoria suele ser heterogénea y dinámica en el tiempo. Existen diversas subpoblaciones de LT de memoria, entre las que se encuentran los LT de memoria efectora, de memoria central, de memoria que re-expresan CD45RA (conocidos como TEMRA) y finalmente, los de memoria tipo “stem-cell”. Las células TEMRA se caracterizan por una disminución del potencial de proliferación, pero poseen una fuerte citotoxicidad y actividad proinflamatoria y secretan moléculas como perforina, granzimas, interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que contribuyen a un entorno inflamatorio y lo exacerban (52,53). A su vez, la composición relativa de las distintas subpoblaciones de memoria dentro de los LT CD4⁺ y CD8⁺ tiende a modificarse con la edad y la estimulación antigénica continua (54). Numerosos estudios han demostrado que las poblaciones de LT CD8⁺ de memoria se modifican mucho más que las CD4⁺. En particular, dentro de los LT CD8⁺, las células de memoria efectora y TEMRA representan un subconjunto mayoritario, impulsados por la edad y contextos inflamatorios crónicos. Por su parte, los LT CD4⁺ TEMRA representan una fracción minoritaria dentro de las poblaciones CD4⁺, en donde a diferencia de los CD8⁺, se destacan las células de memoria central y las células de memoria tipo “stem-cell” persisten de forma estable durante un largo período de tiempo, lo cual proporciona un reservorio potencial para los LT de memoria y el mantenimiento de la homeostasis de las células T periféricas (55–57).

Existen también una serie de marcadores fenotípicos que permiten evaluar la senescencia de los LT. Aquellos que responden a su antígeno específico por largos periodos de tiempo, tras sufrir varios ciclos de activación/proliferación, pierden la expresión de CD28, receptor co-estimulador que refuerza las señales mediadas por el TCR. Paralelamente, aumentan la expresión de CD57, tanto en LT CD4⁺ como CD8⁺ en las últimas etapas de diferenciación (53,58,59). Las poblaciones de LT que comparten ambos fenotipos, es decir CD28⁺CD57⁺ se las denomina senescentes y tienen la particularidad de presentar menores índices de proliferación en respuesta a antígenos y una menor longitud telomérica. Sin embargo, muestran una mayor producción de moléculas pro inflamatorias y respuestas citotóxicas generalizadas, lo cual contribuye al estado inflamatorio propicio para el envejecimiento (**Figura 3C**). Es así como en adultos mayores se ha observado que la población

CD28-CD57⁺ muestra un déficit en la respuesta efectora específica frente a patógenos y vacunas, lo cual se asoció con una mayor mortalidad (53,58,59). Una consecuencia adicional de la estimulación crónica de los LT, es el fenómeno del agotamiento celular, caracterizado por la aparición de receptores inhibidores, como PD-1 y CTLA-4 (60,61). Las células agotadas o exhaustas presentan una marcada disminución en sus funciones efectoras, una fuerte resistencia a la reactivación y escasa capacidad proliferativa (61,62).

La acumulación de daño en el ADN debido a especies oxidativas activa las vías de señalización mediadas por las proteínas p53 y p16, que modulan los mecanismos de reparación y senescencia celular e inhiben la proliferación. En los LT de adultos mayores se ha observado un aumento en la expresión de p16, lo que se asocia con una menor capacidad proliferativa y, por ende, con una respuesta menos efectiva frente a patógenos. De manera similar, la activación crónica de p53 en respuesta al daño en el ADN de las células inmunitarias limita la renovación celular y fomenta la acumulación de células senescentes (63–65).

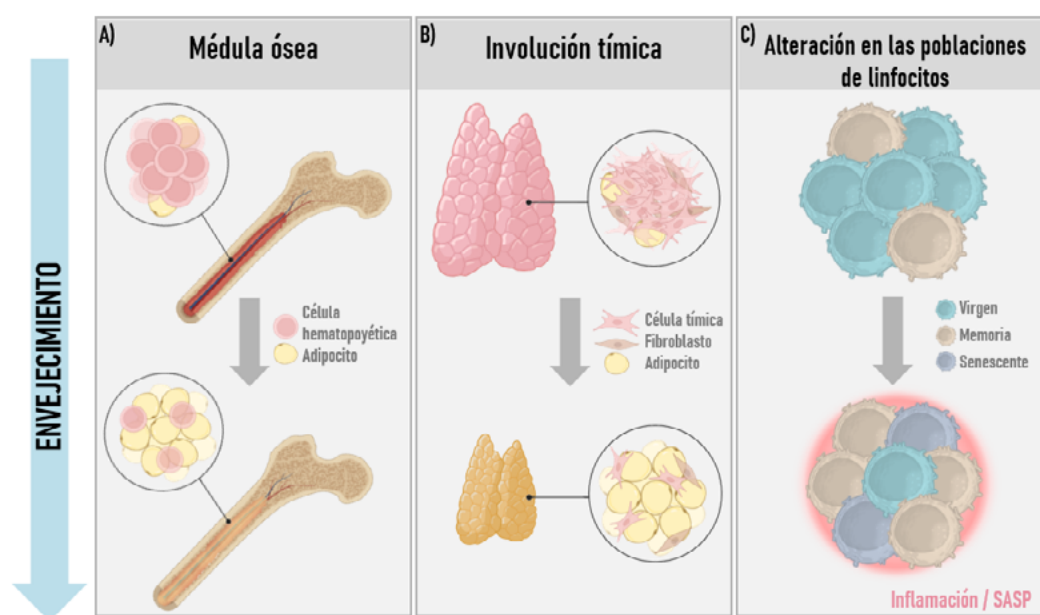


Figura 3. Alteraciones a nivel de los órganos linfoides primarios y las poblaciones linfocitarias durante el envejecimiento fisiológico.

A) Cambios a nivel de la médula ósea. B) Modificaciones a nivel tímico. C) Variaciones en las poblaciones linfocitarias a nivel periférico.

Consideraciones finales

Olshansky et al. (2024) sostiene que la primera “revolución de la longevidad” ha logrado un aumento significativo en la esperanza de vida, teniendo en cuenta que en el siglo XX esta se incrementó notoriamente debido al avance en la medicina y la salud pública. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que en el siglo XXI el incremento en la esperanza de vida se ha desacelerado (66). Ahora enfrentamos una segunda revolución: la necesidad de desacelerar el proceso de envejecimiento biológico. Este nuevo desafío resalta la importancia de comprender, desde una perspectiva biológica y clínica, los cambios que experimenta el SI con el envejecimiento. Esto se relaciona directamente con el hecho de que, tal como se mencionó anteriormente, las personas de mayor edad son más vulnerables a infecciones, a la reactivación de virus latentes, al desarrollo de cáncer y a otras patologías asociadas al envejecimiento (67).

El estrés crónico es un importante contribuyente al desarrollo y progresión de la inmunosenescencia. El estrés reduce la capacidad del SI para afrontar de manera apropiada y efectiva un desafío infeccioso o de otra índole. Además, suele estar asociado a un estado inflamatorio crónico (a veces estéril) y de bajo grado, que puede agravarse aún más cuando el individuo presenta patologías inflamatorias de base. Sin dudas, aún se requiere del desarrollo de estrategias paliativas o terapéuticas que favorezcan el envejecimiento saludable. Una posibilidad es el desarrollo de va-

cunas y/o estrategias de inmunización adaptadas a la población anciana, que tengan en cuenta las peculiares variaciones de la respuesta inmunitaria inducidas por la edad (68,69). Incluso, un conocimiento más profundo de este proceso podría tener un efecto beneficioso en el éxito de potenciales inmunoterapias. En este sentido, en los últimos años se ha planteado una sinergia entre los tratamientos anti-envejecimiento y las inmunoterapias contra blancos conocidos como “check-points”, lo que ha llevado al desarrollo de enfoques terapéuticos innovadores para la población adulta (70). Evidentemente, la senescencia no es una transición aguda, sino que es progresiva y escalonada desde un estado temporal o reversible a un estado irreversible crónico, por lo tanto, abordar de manera integral estos mecanismos y estudiar su dinámica temporal es fundamental para conocer las claves del proceso y diseñar posibles estrategias para detener su progreso (70), y quizás, potenciar terapias anti-envejecimiento de base inmunológica.

Por los motivos mencionados, fortalecer las investigaciones sobre el envejecimiento del SI, tanto en contextos patológicos como en la población en general, permitirán comprender el impacto que tiene el paso del tiempo sobre el SI y como así también diseñar estrategias de prevención, diagnóstico e intervención para contribuir al envejecimiento saludable de la humanidad.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por CONICET y la Universidad Nacional de Rosario (UNR), a través de los proyectos PUE CONICET 0015-2018 y PID UNR 2023.

Fuente de financiamiento: PUE 0015-2018 PID UNR 2023.

Bibliografía

1. Envejecimiento y salud. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Passtoors WM, van den Akker EB, Deelen J, Maier AB, van der Breggen R, Jansen R, et al. IL7R gene expression network associates with human healthy ageing. *Immunity and Ageing*. 2015; 12(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12979-015-0048-6>.
3. Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fülöp T, Riesco É, Legault V, Li Q, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech Ageing Dev*. 2014 Jul 1;139(1):49–57. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2014.06.005>.
4. Reporte interactivo de estadísticas de salud | Argentina.gob. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/deis/reportes-interactivos>
5. Fu Z, Xu H, Yue L, Zheng W, Pan L, Gao F, et al. Immunosenescence and cancer: Opportunities and challenges. *Medicine*. 2023 Nov; 24;102(47):e36045. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036045>.
6. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020 Nov 10;13(1):1–18. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00986-z>.
7. Boots AMH, Maier AB, Stinissen P, Masson P, Lories RJ, De Keyser F. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013 Jun 18;9(10):604–13. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.92>.
8. Liu Y, Tan Y, Zhang Z, Yi M, Zhu L, Peng W. The interaction between ageing and Alzheimer's disease: insights from the hallmarks of ageing. *Translational Neurodegeneration*. 2024 Jan 23;13(1):1–32. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00397-x>.
9. Lau V, Ramer L, Tremblay MÈ. An aging, pathology burden, and glial senescence build-up hypothesis for late onset Alzheimer's disease. *Nature Communications*. 2023 Mar 25;14(1):1–16. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37304-3>.
10. Chen J, Deng JC, Goldstein DR. How aging impacts vaccine efficacy: known molecular and cellular mechanisms and future directions. *Trends Mol Med*. 2022 Dec 1;28(12):1100. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.09.008>.
11. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019 Dec;16(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0164-9>.
12. Weinberger B. Vaccination of older adults: Influenza, pneumococcal disease, herpes zoster, COVID-19 and beyond. *Immunity & Ageing*. 2021 Oct 9;18(1):1–18. <https://doi.org/10.1186/s12979-021-00249-6>.
13. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: A quantitative review. *Vaccine*. 2006 Feb 20;24(8):1159–69. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105>.
14. Saade E, Canaday DH, Davidson HE, Han LF, Gravenstein S. Special Considerations for Vaccines and the Elderly. *Vaccinations*. 2019 Jan 1;35–53. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55435-0.00003-3>.
15. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: the role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Mar 1;101:87. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.019>.
16. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. *J Clin Invest*. 2013 Mar 1;123(3):996–1002. <https://doi.org/10.1172/JCI66370>.

17. Monickaraj F, Aravind S, Gokulakrishnan K, Sathishkumar C, Prabu P, Prabu D, et al. Accelerated aging as evidenced by increased telomere shortening and mitochondrial DNA depletion in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2012 Jun 13;365(1-2):343-50. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1276-0>.
18. Barbouti A, Vasileiou PVS, Evangelou K, Vlasits KG, Papoudou-Bai A, Gorgoulis VG, et al. Implications of Oxidative Stress and Cellular Senescence in Age-Related Thymus Involution. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;7986071. <https://doi.org/10.1155/2020/7986071>.
19. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 3565127. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>.
20. Kaushik S, Tasset I, Arias E, Pampliega O, Wong E, Martinez-Vicente M, et al. Autophagy and the Hallmarks of Aging. *Ageing Res Rev*. 2021 Dec 1;72:101468. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101468>.
21. Labbadia J, Morimoto RI. The Biology of Proteostasis in Aging and Disease. *Annu Rev Biochem*. 2015 Jun 2;84:435. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033955>.
22. Ahmed ASI, Sheng MH, Wasnik S, Baylink DJ, Lau KHW. Effect of aging on stem cells. 2017;7(1):1-10. <https://doi.org/10.5493/wjem.v7.i1.1>.
23. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
24. Villar-Álvarez F, de la Rosa-Carrillo D, Fariñas-Guerrero F, Jiménez-Ruiz CA. Immunosenescence, Immune Fitness and Vaccination Schedule in the Adult Respiratory Patient. *Open Respiratory Archives*. 2022 Jul 1;4(3). <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100181>.
25. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, Krejciowa-Rajaniemi Z, Grawe AP, Gao T, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*. 2021 Jul 1;1(7):598. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>.
26. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 May 13;8(1):1-16. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01451-2>.
27. Frasca D, Diaz A, Romero M, Garcia D, Blomberg BB. B Cell Immunosenescence. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2020 Oct 6;36:551. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-011620-034148>.
28. Zhu Y, Armstrong JL, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype in age-related chronic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):324-8. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000065>.
29. Ghosh K, Capell BC. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: Critical Effector in Skin Cancer and Aging. *J Invest Dermatol*. 2016 Nov 1;136(11):2133. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.621>.
30. Correia-Melo C, Hewitt G, Passos JF. Telomeres, oxidative stress and inflammatory factors: partners in cellular senescence?. *Longevity & Healthspan*. 2014 Jan 3(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-3-1>.
31. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2010 Feb 2;5:99-118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>.
32. Salama R, Sadaie M, Hoare M, Narita M. Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev*. 2014 Jan 28(2):99-114. <https://doi.org/10.1101/gad.235184.113>.
33. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019 Oct 31;179(4):813-27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>.
34. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 5 ed. 2005. p. 193-201.
35. Nehlin JO, Jafari A, Tencerova M, Kassem M. Aging and lineage allocation changes of bone marrow skeletal (stromal) stem cells. *Bone*. 2019 Jun 1;123:265-73. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.041>.
36. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank AM, Bocian C, et al. Adipocyte Accumulation in the Bone Marrow during Obesity and Aging Impairs Stem Cell-Based Hematopoietic and Bone Regeneration. *Cell Stem Cell*. 2017 Jun 1;20(6):771-784.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.02.009>.
37. Griffith JF. Age-Related Changes in the Bone Marrow. *Curr Radiol Rep*. 2017 Jun 1;5(6). <https://doi.org/10.1007/s40134-017-0218-8>.
38. Yanes RE, Gustafson CE, Weyand CM, Goronzy JJ. Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. *Semin Hematol*. 2017 Jan 1;54(1):33-8. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.10.003>.
39. Ma S, Wang C, Mao X, Hao Y. R Cells dysfunction associated with aging and autoimmune disease. *Front Immunol*. 2019 Feb 27;10(FEB):422305. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00318>.
40. Gohazrua M, Butler K, Ambrosi TH, Murphy MP, Chan CKF. Aging of Skeletal Stem Cells. 2022; 4(2), e220006. <https://doi.org/10.20900/agmr20220006>.
41. Yanes RE, Gustafson CE, Weyand CM, Goronzy JJ. Lymphocyte generation and population homeostasis throughout life. *Semin Hematol*. 2017 Jan 1;54(1):33-8. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.10.003>.
42. Kaiser FMP, Janowska I, Menafra R, de Gier M, Korzhenevich J, Pico-Knijnenburg I, et al. IL-7 receptor signaling drives human B-cell progenitor differentiation and expansion. *Blood*. 2023 Sep 28;142(13):1113-30. <https://doi.org/10.1182/blood.2023019721>.
43. Hao Y, O'Neill P, Naradikian MS, Scholz JL, Cancro MP. A B-cell subset uniquely responsive to innate stimuli accumulates in aged mice. *Blood*. 2011 Aug; 4118(5):1294-304. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330530>.
44. Rubtsov A V., Rubtsova K, Fischer A, Meehan RT, Gillis JZ, Kappler JW, et al. Toll-like receptor 7 (TLR7)-driven accumulation of a novel CD11c+ B-cell population is important for the development of autoimmunity. *Blood*. 2011 Aug;118(5):1305-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-331462>.
45. Martorana A, Balistreri CR, Bulati M, Buffa S, Azzarello DM, Camarda C, et al. Double negative (CD19+IgG+IgD-CD27-) B lymphocytes: A new insight from telomerase in healthy elderly, in centenarian offspring and in Alzheimer's disease patients. *Immunol Lett*. 2014 Nov 1;162(1):303-9. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.003>.

46. Rezzani R, Franco C, Hardeland R, Rodella LF. Thymus-Pineal Gland Axis: Revisiting Its Role in Human Life and Ageing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Nov 21(22):8806. <https://doi.org/10.3390/ijms21228806>.
47. Liang Z, Dong X, Zhang Z, Zhang Q, Zhao Y. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging Cell*. 2022 Aug 21(8):e13671. <https://doi.org/10.1111/ace1.13671>.
48. Chidgey A, Dudakov J, Seach N, Boyd R. Impact of niche aging on thymic regeneration and immune reconstitution. *Semin Immunol*. 2007 Oct 1;19(5):331–40. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.10.006>.
49. Shanley DP, Aw D, Manley NR, Palmer DB. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence. *Trends Immunol*. 2009 Jul 1;30(7):374–81. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.05.001>.
50. Poulin JF, Viswanathan MN, Harris JM, Komanduri K V., Wieder E, Ringuette N, et al. Direct Evidence for Thymic Function in Adult Humans. *Journal of Experimental Medicine*. 1999 Aug;190(4):479–86. <https://doi.org/10.1084/jem.190.4.479>.
51. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee WW, Koetz K, Bryl E, et al. The Influence of Age on T Cell Generation and TCR Diversity. *The Journal of Immunology*. 2005 Jun 1;174(11):7446–52. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.7446>.
52. Guo L, Liu X, Su X. The role of TEMRA cell-mediated immune senescence in the development and treatment of HIV disease. *Front Immunol*. 2023 Oct 12;14:1284293. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284293>.
53. Pangrazzi L, Reidla J, Carmona Arana JA, Naismith E, Miggitich C, Meryk A, et al. CD28 and CD57 define four populations with distinct phenotypic properties within human CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2019 Mar 1;50(3):363. <https://doi.org/10.1002/eji.201948362>.
54. Li M, Yao D, Zeng X, Kasakovski D, Zhang Y, Chen S, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immunity and Ageing*. 2019 Sep 11;16(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0165-8>.
55. Gattinoni L, Speiser DE, Lichterfeld M, Bonini C. T memory stem cells in health and disease. *Nature Medicine*. 2017 Jan 6;23(1):18–27. <https://doi.org/10.1038/nm.4241>.
56. Jain A, Sturmlechner I, Weyand CM, Goronzy JJ. Heterogeneity of memory T cells in aging. *Front Immunol*. 2023 Aug 18;14:1250916. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1250916>.
57. Li M, Yao D, Zeng X, Kasakovski D, Zhang Y, Chen S, et al. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immunity and Ageing*. 2019 Sep 11;16(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0165-8>.
58. Kared H, Martelli S, Ng TP, Pender SLF, Larbi A. CD57 in human natural killer cells and T-lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother*. 2016 Apr 1;65(4):441. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1803-z>.
59. Weng N ping, Akbar AN, Goronzy J. CD28– T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol*. 2009 Jul;30(7):306. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.03.013>.
60. Liu X, Si F, Bagley D, Ma F, Zhang Y, Tao Y, et al. Blockades of effector T cell senescence and exhaustion synergistically enhance antitumor immunity and immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022 Oct 3;10(10):e005020. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005020>.
61. Dey M, Huff WX, Kwon JH, Henriquez M, Fetcko K. The Evolving Role of CD8+CD28– Immunosenescent T Cells in Cancer Immunology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jun 8;20(11):2810. <https://doi.org/10.3390/ijms20112810>.
62. Crespo J, Sun H, Welling TH, Tian Z, Zou W. T cell anergy, exhaustion, senescence and stemness in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2013 Apr;25(2):214. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.12.003>.
63. Mondal AM, Horikawa I, Pine SR, Fujita K, Morgan KM, Vera E, et al. p53 isoforms regulate aging- and tumor-associated replicative senescence in T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2013 Dec 21;123(12):5247–57. <https://doi.org/10.1172/JCI70355>.
64. Liu Y, Sanoff HK, Cho H, Burd CE, Torrice C, Ibrahim JG, et al. Expression of p16INK4a in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. *Aging Cell*. 2009;8(4):439. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00489.x>.
65. Kim YY, Um JH, Shin DJ, Jeong DJ, Hong Y Bin, Yun J. p53-mediated regulation of mitochondrial dynamics plays a pivotal role in the senescence of various normal cells as well as cancer cells. *FASEB Journal*. 2021 Feb 1;35(2). <https://doi.org/10.1096/fj.202002007R>.
66. Olshansky SJ, Willcox BJ, Demetrius L, Beltrán-Sánchez H. Implausibility of radical life extension in humans in the twenty-first century. *Nature Aging*. 2024 Oct 7;4(11):1635–42. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00702-3>.
67. Zuroff L, Rezk A, Shinoda K, Espinoza DA, Elyahu Y, Zhang B, et al. Immune aging in multiple sclerosis is characterized by abnormal CD4 T cell activation and increased frequencies of cytotoxic CD4 T cells with advancing age. *EBioMedicine*. 2022 Aug 1;82:104179. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104179>.
68. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: the role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Mar 1;101:87. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.019>.
69. Boraschi D, Aguado MT, Dutel C, Goronzy J, Louis J, Grubeck-Loebenstein B, et al. The Gracefully Aging Immune System. *Sci Transl Med*. 2013 May 15;5(185). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005624>.
70. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 May 13;8(1):1–16. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01451-2>.

Interpretación de desórdenes de salud en los textos védicos (India; siglos XV al VI a. C.).

Interpretation of Health Disorders in Vedic Texts.
(India; 15th to 6th Century BCE)

Dra. Mirta Fleitas, Leandro Cortés

Instituto de Investigación Interdisciplinario e Intercultural de Salud, Facultad de Ciencias Médicas, UNR Rosario.

Autor por correspondencia:

Dra. Mirta Fleitas — mirtafleitas2000@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

El artículo pretende acercarse a una realidad desde los textos más antiguos de la India, los vedas, el corpus fundacional del pensamiento ortodoxo hindú. De entre ellos, el Atharvaveda presenta las referencias más explícitas a condiciones de salud. Considerados los escritos por mucho tiempo consecuencia de supersticiones, los himnos del Atharvaveda con su lenguaje mágico y usos litúrgicos ubican situaciones y hechos en un ordenamiento que los trascienden. El rito actúa, entonces, como soporte y restablecimiento de una coherencia existencial de un devenir humano siempre amenazado -y por momentos incierto- sobre todo en las ocasiones de enfermedad.

Desde la perspectiva científica, el análisis de los textos védicos ha dado lugar a polémicas y a variadas proposiciones teóricas en los últimos 150 años. La presente exposición forma parte del proyecto de investigación denominado “Medicina hipocrática y ayurveda: una comparación histórica posible”.

Palabras claves: India, (s. XVII al VI a. C.), vedas, enfermedades, prácticas, rituales

Summary

This article explores a particular reality through the oldest texts of India, the Vedas, which form the foundational corpus of orthodox Hindu thought. Among these, the Atharvaveda contains the most explicit references to health conditions. Long regarded as the product of superstition, the hymns of the Atharvaveda, with their magical language and liturgical uses, place situations and events within a transcendent order. The ritual thus serves as a foundation and a means of re-establishing existential coherence in a human condition that is perpetually threatened—and often uncertain—especially in the context of illness.

From a scientific perspective, the Vedic texts analyzed in this study have sparked debates and inspired various theoretical propositions over the past 150 years. This presentation is part of the research project titled “Hippocratic Medicine and Ayurveda: A Possible Historical Comparison”.

Keywords: India, (15th to 6th century BCE), Vedas, diseases, practices, rituals.

Cita sugerida: Cortés, L., & Fleitas, M. (2025). Interpretación de desórdenes en los vedas: Prácticas e interpretaciones de las enfermedades en la época previa a la aparición de los clásicos del ayurveda en India (siglos XVII al VI a. C.). Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.123>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.123

“...toda tradición textual de una determinada comunidad forma parte de los medios de conocimiento, de la manera de “ver” el mundo, de esa comunidad. La literatura no sería entonces meramente una réplica del mundo, sino también los ojos (“la luz”, como apunta Vātsyāyana) del mundo”.

Arnau, Juan, 2009 (1)

Introducción

El presente artículo pretende analizar las prácticas referidas a la salud y enfermedad a partir de los Vedas, los textos más antiguos de la India; de entre ellos los escritos examinados son los del Atharvaveda (o Atharva Veda).

Las fuentes disponibles han sido los textos originales apoyados por el manual/guía Kaucika Sutra (2), las traducciones de los himnos del sánscrito a lenguas europeas revisadas y comentadas por los autores y estudios interdisciplinarios sobre los vedas. Se trata de una indagación de antropología histórica cuyo propósito consiste en profundizar en el conocimiento del campo específico, en la determinación de líneas significativas en las interpretaciones y prácticas que precedieron a los textos clásicos de la medicina Ayurveda: Charaka Samhita, Susruta Samhita que aparecen entre los siglos VI - II a. C. (3), y el Ashtanga Sangraha, ubicado hacia el siglo V d. C. (4).

Si bien no se ha podido establecer datación certera respecto de gran parte de los documentos, hacia el 2700 a. C. probablemente venidos de Irán, pastores arios se instalan en la llanura del Ganges. Debido a una persistente tradición oral recién aparecen nombrados en los escritos védicos hacia el 1500 a. C. Puede afirmarse que, entretanto, los arios y los pueblos nativos, pierden su identidad originaria y conforman una amalgama social y cultural fundada en relaciones de larga data, no siempre pacíficas. Los guerreros (kshatryas) juegan un rol fundamental en la conquista de territorios y en la resolución de conflictos intertribus, mientras que los sacerdotes (bramanes) mantienen la unidad comunitaria organizando la participación en el culto (5).

Los vedas

Redactados en sánscrito, consisten en los escritos más antiguos de la India, expresión del dominio ario bramánico. El período de composición es incierto, pues según la tradición ortodoxa Arya los vedas son eternos y carece de importancia el cuándo fueron escritos; además, antes de ser redactados fueron transmitidos oralmente. Los distintos autores occidentales difieren mucho en sus conclusiones; por citar ejemplos Max Müller los sitúa entre el 1200 y el 2500 a. C.; Macdonald en 1200 a. C., Winter Nitz 2500 a. C., Jacobi 3000-4000 a. C. (4)

Estos textos han sido organizados en cuatro libros, Rigveda, Samaveda, Yajurveda y Atharvaveda. Si bien se considera que las referencias a la salud y enfermedad están descritas en detalle y por segmentos en todos los vedas, en los himnos del Atharvaveda – nombrado popularmente como el libro de las fórmulas mágicas – está la mayor parte, y derivan de este las prácticas más “populares” utilizadas en rituales domésticos, los ensalmos y conjuros que permiten acceder a las preocupaciones cotidianas del pueblo incluyendo tanto las fórmulas mágicas del encantamiento feliz como los conjuros malignos (6). También se encuentran descripciones de lesiones de estructuras anatómicas, tratamientos con hierbas, minerales, técnicas quirúrgicas, diferentes tipos de parásitos con las enfermedades que causan etc.

“Atharvaveda” significa “el conocimiento (Veda) de los sacerdotes/magos (Atharvan)”, originariamente los “oficiantes del fuego (athar)”; pero también el conocimiento del dios Shiva o del hijo del dios Brahma que constituyen diferentes significaciones del término Atharva. Es importante tener presente siempre estas acepciones para no perder de foco que más allá de lo explícito que sean algunas descripciones, estas tienen siempre una intención descriptiva y ordenadora dentro de un todo que trasciende las condiciones particulares.

En los himnos, el humano se sitúa ante los dioses en una posición de intercambio. En un principio, las peticiones típicas que se dirigen a la divinidad son riqueza –en forma de caballos y de ganado vacuno–, salud y fecundidad; más específicamente, hijos varones y lluvia, que trae fertilidad y pastos para el ganado y, sobre todo, victoria en las guerras. A las vacas se las considera riquezas –se las llama “segundas madres”– debido a la importancia que tienen en la supervivencia y economía social. Estos elementos y las palabras que los involucran adquieren una importancia de símbolos superlativos.

Dentro de un sistema simbólico tan desarrollado se debe tomar la precaución de no interpretar sólo literalmente palabras como vaca, o lluvia o incluso hijo varón (purusha tiene la acepción

común de varón sin embargo también de alma). Si se pide por lluvia y en contra de la sequía tienen que contemplarse los significados posibles y en varios planos. Hasta en nuestros tiempos la palabra sequía se refiere a un rango amplio de infortunios. La multiplicidad de significaciones se juega en una condensación sintética de palabras, gestos (mudras), entonaciones y ritmos que facilitan y enriquecen la transmisión y hacen partícipes a múltiples significados (7). En el ritual, la leche vertida en el fuego sacrificial es la lluvia por la que se suplica, el zumbido de las piedras que trituran el grano de la ofrenda es el trueno que anuncia el monzón (la estación de lluvias en el subcontinente indio) y el mugido de las vacas fecundas. En la ceremonia, el cosmos no sólo se “ordena” sino que se realiza, se concreta mediante la reunión de los hombres con los dioses en el sacrificio.

Las enfermedades en los vedas

Es en el Atharvaveda donde las prácticas de la magia aplicadas a la enfermedad se muestran en su esplendor. Allí los dioses ya no son personajes amables y venerables, sino que sus potencias se manifiestan en la cólera y la crueldad cuando no se puede eludir sus efectos. Además, en una mezcla de versos y prosa cadenciada que muestran las concepciones aceptadas en la época relativas a signos significativos para mantener la vida humana (respiración, sensorialidad, temperatura, digestión, excreciones, características de la sangre, actitudes), explicitan la relación entre elementos naturales y partes del cuerpo, la influencia de ciertas divinidades en el camino de la vida y el poder de los conjuros ante la muerte.

Se puede realizar una lista de las intervenciones más comunes (8): conjuras contra la retención de orina (AV I. 3), para las lesiones de flechas (AV I. 19), contra la ictericia (AV I.22), la lepra blanca (AV I. 23), la fiebre maligna (se establece una relación de la clínica con el efecto miasmático de los pantanos en verano (AV I.25), contra una enfermedad grave curada mediante un amuleto hecho con 6 astillas de árboles diferentes y con fórmulas propiciatorias (AV II.9; VI. 113), contra el veneno de flechas (AV IV. 6), los vermes parasitarios (AV V. 23), para hacer crecer el cabello (AV VI. 12), para tener un hijo varón (AV VI. 81), para aplicar con éxito un remedio y/o un talismán (AV XIX. 46), contra las heridas (AV VI. 109), etc.(9)

Los tumores externos, endurecidos o purulentos, las ingurgitaciones escrofulosas en el cuello y bubones de todo tipo, parecen haber dado mucho que hacer a los curadores. Pero la descripción de los síntomas con una fraseología tan poco clara no permite distinguirlos unos de otros... como posiblemente tampoco al hechicero mismo, expuesto a aplicar prácticas similares tanto a los más graves que a los más ligeros (10).

Las adenopatías aparecen mejor caracterizadas (11). Son nombradas en variadas articulaciones, en la nuca y la garganta, como un nódulo firme, fluctuante, poco doloroso. El nódulo puede engrosar hasta el tamaño de una nuez, e imitar a una bolsa llena de huevos de peces. Comienzan como nódulos aislados que más tarde confluyen; al principio pruriginosos y poco dolorosos, ceden y desaparecen cuando se abren al exterior en supuración, mientras los que no lo hacen persisten durante años y son difíciles de tratar (2). Los himnos refieren tipos de adenopatías, negras o rojas, a los cuales asigna significaciones de gravedad y daño. Observados a través de la piel adelgazada, los tumores más antiguos tienen coloración más oscura y son los primeros que se abren. La coloración guarda, entonces, relación con la vejez de las lesiones. Es común que se identifique una adenopatía “madre” oscura rodeada de otras rojas más recientes. También permite distinguir los procesos agudos (todos rojos) de los crónicos (12).

Contra jayanya, que parece ser la causa de las pústulas o tumores más graves, se prescribe la aplicación de sanguijuelas (2). Para abrir un tumor que se endurece, se rocía y se lava con espuma de orina: orina de vaca según algunos; orina humana, según otros, y posiblemente del propio paciente (8). Se considera a la orina un producto astringente con efectos secantes, antiinflamatorios.

Una comunidad expuesta a enfrentamientos valora las prácticas del médico en heridas por violencias. El específico virtuoso contra las heridas es arundhati, es decir, la planta de laca. Se prepara una infusión de goma laca en agua hirviendo, filtrar, mezclar con agua caliente y la persona lesionada bebe la mezcla. Hay una versión tópica: se calienta agua echándole laca fundida, y con ella se lava la herida a la hora en que se borran las estrellas; otra medida consiste en la aplicación local de mezcla de leche y mantequilla líquida, que también se administra como bebida.

Este medicamento es igualmente válido contra cualquier herida, ya sea de arma cortante o contundente, siempre que no se detecte veneno, y también contra quemaduras variadas, dislocaciones y fracturas de huesos y contra la hemorragia sin origen externo aparente (2).

Una de las causas más comunes de enfermar se atribuye a la acción de seres demoníacos, los que pueden

ser alejados con amuletos de plomo o de otros materiales y con el uso de plantas. En los himnos védicos hay referencias a vegetales con aromas que permiten la huida de demonios alojados en el cuerpo y que se han seguido usando posteriormente (13). Los asuras o demonios son todo eso que quiere captar, atraer y, como consecuencia de su éxito, la persona pierde su centro y se debilita. Los rituales intentan restablecer el orden a nivel simbólico con los himnos y a nivel físico con las plantas, aunque las fronteras sean difusas ya que se pueden usar plantas con un fin simbólico o himnos con efectos físicos.

El ritual y sus participantes

El corazón de la actividad del vedismo es el sacrificio, considerado el -principio unificador por la tradición religiosa hindú ante los embates de rivalidades incesantes entre las criaturas por la supervivencia (14). Un sacrificio védico representa una significativa voluntad de cooperación entre distintos niveles de la sociedad, que favorece a un determinado sentido de ayuda y confraternización entre ellos. El culto no necesita templos; se hace en las casas o en un espacio preparado. En la ceremonia comparten alimentos un grupo y las deidades, en la que el fuego tiene un papel fundamental como intermediario entre el sacrificador y la divinidad en tanto vehículo de la ofrenda, aunque también como un medio purificador de los malos espíritus. En la ofrenda que constituye un intento de alinearse con los dioses; a veces se inmolan animales, algunos de gran porte en los ceremoniales solemnes públicos, o alimentos y bebidas en los privados. Es de destacar la presencia del Soma, considerada la medicina benefactora por excelencia, asociada a variedades de plantas cuya identidad se ha perdido.

Con el tiempo, las sencillas plegarias del culto al fuego, de los ritos del Soma y de la magia del vedismo primitivo a cargo del hechicero tribal derivan en un sistema ritual muy complejo, con normas minuciosas y absolutamente obligatorias en relación con los distintos pormenores del culto religioso. En la presente exposición nos detendremos en los rituales privados

Los rituales privados no sólo cubren problemas ocasionales, sino que abarcan ofrendas al fuego sagrado durante toda la existencia humana, desde la concepción hasta la muerte. La enfermedad es la más frecuente, aunque no la única, ya que existen calamidades variadas desatadas por mil demonios oscuros y voraces que, sujetos a las artimañas terrenales de quiénes los manipulan, suelen causar estragos. La exposición comunitaria e individual necesita de personajes que puedan ver “más allá”, que se adelanten a las desgracias, protejan de las inclemencias y cuenten con armas para destruir a tan peligrosos engendros (15).

Para la tarea, el oficiante puede contar con la ayuda de dioses fuertes: con Agni, el incendiario dios del fuego, Indra, que muele con su maza, la serpiente monstruo Vrtra, que provoca oscuridad y sequía. Pero para obtener los favores de los poderes divinos es necesario un entrenamiento del practicante: en los vedas la magia y el culto se fusionan, se ordenan en las prácticas religiosas. Mediante esa unión el sacerdote prohíbe el pecado y cualquier otra deshonor, pero además compone huesos y realiza sanaciones.

El oficio del sacrificio puede contar con tres órdenes sacerdotales: el recitante y sus acólitos recitan solemnemente las estrofas védicas apropiadas a las circunstancias, a lo que los cantores responden con melodías. Murmurando suplicas o bendiciones, el adhvaryu y sus ayudantes miden el terreno, construyen el altar, preparan los vasos sacrificiales, acarrean leña y agua, encienden el fuego, traen al animal y lo inmolan (9). En el conjunto se distingue un hombre con vestimenta sacerdotal, ubicado a la derecha y mirando al sur (de donde se cree provienen las desgracias), quieto y silencioso: es el bramán, el “médico del sacrificio”; si todo marcha bien, no interviene. Pero si una falsa nota altera el canto, si una gota de libación cae fuera de lugar, si el cantor prolonga una sílaba breve o pronuncia mal dos vocales, el sacrificio se “enferma” y solo el bramán conoce la cura. Se levanta, se inclina ante el fuego sagrado, pronuncia palabras adecuadas a la situación, hace un gesto o una libación, supera la amenaza en ciernes, y el oficio continúa. Cuando los oficiantes se retiran, el sacerdote va detrás en señal de cuidado y antes que las ofrendas sean consumidas por los participantes, él las prueba para neutralizar posibles influencias del más allá. Las ceremonias aumentan en solemnidad, en participantes y en costos con la jerarquía del demandante y del oficiante.

Las operaciones

Todo lo que se bebe o come, los líquidos usados en rociar o regar, el amuleto que se entrega, los lugares donde reposan los elementos deben ser cubiertos con sampata, una mezcla de manteca derretida. Se comienza con una doble libación de grasa a ambos lados del fuego hogareño; luego viene la libación central o principal acompañado de recitaciones particulares. A cada estrofa del himno le contesta una exclamación ritual grupal, mientras se arroja en el fuego una porción de la

ofrenda, sea grasa, pastel, etc. previamente tocada con sampata. Durante el transcurso ritual, se realizan manipulaciones extremadamente simples, aunque complicado por un formalismo riguroso: poner madera en el fuego, especialmente cuando se llama a Agni a quemar los demonios y, a veces, añadir materiales olorosos. Además, echa al fuego libaciones de manteca y esparce semillas de cebada, arroz o sésamo, ya sea como símbolo de fertilidad o como cebo para los demonios. Finalmente, el oficiante se dirige al enfermo y le ofrece bebidas o realiza una fumigación; o le da un amuleto de su propia confección. Cualquier amuleto debe permanecer trece días de la nueva luna en una mezcla de leche agria y miel; el día de la luna llena se retira, se la reboza con sampata y se entrega a la persona interesada. Terminado el acto ritual, el oficiante se limpia con movimientos de arriba abajo, regla trasladada al paciente, pues los fluidos malignos y la enfermedad salen por los pies.

Es indicación del Atharvaveda la purificación sacerdotal y, a veces, la del sujeto enfermo. Bañarse, ayunar y vestir ropa nueva son pautas a cumplir por el oficiante. Todos los elementos dados a comer y beber y el agua del baño ritual deben estar santificados previamente mientras se recita los versos correspondientes del Atharvaveda. Las mismas estrofas son pronunciadas en el momento del consumo en la ceremonia. Mientras el oficiante pronuncia las bendiciones, el paciente tiene en sus manos fibras de Darbha, una planta sagrada. Los comestibles impregnados en sampata deben ser consumidos por el paciente, y ante elementos difíciles de digerir, debe al menos ungir sus ojos con ellos. También debe oler el agua utilizada en la bebida o en la aspersión y aspirar los efectos bienhechores del humo de las ofrendas (2).

El ritual comienza fuera del domicilio del solicitante, durante la preparación de las ofrendas y los accesorios recitando y gestualizando himnos védicos. Los elementos deben entrar en la casa por el Nor/este, la dirección de los dioses y de las puertas del cielo; también lo hace el sacerdote, imitando a Prajapati que, al crear a todos los seres, se volvió hacia el Nor/este (16). Antes de entrar los oficiantes deben poner orden ante la eventualidad de influencias funestas sobre la reunión, por lo que se bañan en el camino cantando el Himno del Agua, a la vez que lanzan discretas miradas reaseguradoras en el trayecto (8).

Ingredientes y accesorios

Los utilizados son variados pero muy comunes. El principal, el que nunca falta, es el agua, el agua consagrada, mucho más potente cuando hierbas se maceran en ella. Así que cuando el sacerdote levanta una copa de agua con hierbas pronunciando el himno adecuado en forma de mantra, ese líquido está en condiciones de ser ingerido o derramado en prácticas curativas (2).

Estos mantras son los versos o himnos que componen los vedas y tienen una estructura que debe cumplir las siguientes condiciones: tener un movimiento rítmico determinado, métrica y acentuación; además el sonido de las palabras debe referenciar a la imagen mental que intenta evocar, tanto las palabras individuales como el mantra entero. No es una descripción lineal sino una construcción que en su totalidad deja un “sabor” particular, una suerte de foco central que permitirá acceder al conocimiento de la situación en la que está inmerso el paciente. (17)

Los alimentos ingeridos sólidos o líquidos consisten en productos naturales o comidas preparadas. No hay mucha variedad: hervidos, caldos, flanes y algo más. La manteca es el elemento usado en libaciones que pasan por el fuego, material destacado en las conjuraciones a los demonios y preparado con gran cuidado.

En cuanto a los productos naturales, hay cuatro líquidos esenciales: leche agria, manteca líquida, miel y agua. La mezcla de leche y miel debe ser consumida por el paciente en el momento, y en cuanto a la procedencia de la leche debe serlo de un animal con cencerro del mismo color, pues ello significa “concordia” que asegura la prosperidad de la casa (2).

Los granos: arroz, centeno, trigo, sésamo, mijo son los más frecuentes; más raro las frutas. Estas últimas deben ser recolectadas al amanecer. Se enumeran 17 especies y 22 variedades de maderas de buen augurio que se emplean en fricciones, lavajes, limpiar heridas o confeccionar un amuleto. Estas maderas flotan en el líquido de las bebidas o de las abluciones, sirven de combustible o integran los amuletos de larga vida o de invulnerabilidad, ya sea junto con un trozo de marfil, un penacho de pelo de elefante, un poco de tierra con hierbas o de hormiguero en una bolsa de piel animal (2).

La importancia dada a la tierra de los hormigueros como remedio o amuleto puede deberse a la consideración de grandes obras hechas por un insecto tan pequeño y al efecto irritante del ácido fórmico de sus madrigueras que les permite acercarse a los poderes subterráneos, conocerlos bien y revelar sus maniobras. La hormiga es invocada frecuentemente en el Atharvaveda también como enemiga del escorpión en la intervención por la picadura venenosa de este insecto.

Todos los elementos pueden ser usados como medicinas, aunque los remedios propiamente dichos provienen del reino vegetal (9). Son tantos, que configuran un denso vademécum al que se debe abordar sin prejuicios y con cautela. Recordar siempre que los efectos curativos de las plantas no se basan en procesos físico químicos sino en la acción simbólica de las mismas que permiten el restablecimiento del orden (Rta). Las plantas reciben elogios y bienaventuranzas en el Atharvaveda: “Las liberadoras que desechan el mal de Varuna, las poderosas que destruyen el veneno y aminoran la consunción, y las que neutralizan el sortilegio. Plantas venid!” (8)

Los significados en el ritual del sacrificio. Rta. Orden universal

El Atharvaveda cuenta con ritos muy antiguos. Las prácticas se presentan con un virtuosismo llamativo que encuentra su fortaleza en la concepción de un orden universal preexistente que se repite regularmente en tres niveles, combinación de conducta recta, precisión ritual y ley universal; la palabra actual exacta sería NORMA. Reposa sobre el convencimiento de que todo lo existente funciona armoniosamente reglado por el Rta (su pronunciación aproximada es rita). La Rta aparece como una concepción de las regularidades celestes extendida a todas las cosas, sean materiales o espirituales. Devenida una ley universal está presidida por un dios-rey llamado Varuna, que administra dominios sobre las cosas en general (9).

En estas ideas, la enfermedad pertenece al ámbito del Rta, pues se trata de un desorden, y como lo estipula la magia, lo equivalente del desorden es el pecado que impacta en el cuerpo. Varuna vigila las acciones de los hombres para castigar los actos contra el Rta, pero a su vez la de los dioses centrales que también suelen transgredir, ya que aun cuando el querer está ausente, la responsabilidad no se borra por la pureza de la intención. Las leyendas están llenas de historias donde la transgresión accidental es castigada como un crimen. La falta, significada como una deuda (18), se resuelve con sacrificios a Varuna para evitar los efectos de una descalificación pública, no para eludir una culpa personal que no se siente (19).

En los vedas el sol, el viento y agua se articulan en una dinámica que debe alcanzar el equilibrio. Porque el mundo entero, se afirma, es de la naturaleza de Agni y Soma. Agni es el sol e incluye todo lo que sea caliente, ardiente, seco o reseco, mientras que los elementos relacionados con la bebida Soma son húmedos, nutritivos, calmantes y refrescantes como la luna. Estas mismas categorizaciones se aplican tanto a hierbas medicinales como a cadenas montañosas y estaciones del año.

Sacrificio y verdad, microcosmos y macrocosmos

El sacrificio se percibe como un microcosmos que no sólo reproduce el orden del macrocosmos, sino que lo sustenta al transformarse en un campo de condensación de diversos niveles de requerimientos. En el ámbito en el que se oficia, cual un templo, el ritual recompone permanentemente el orden, asegurando que el plano más bajo que se asocia al azar y a la materia siga al Rta universal con sus ligazones. Por contrapartida, el ritual «acrecienta el poder de los habitantes del cielo» debido a que establece un orden dentro de los integrantes del ritual, que luego llevan ese orden a lo cotidiano. Se trata de un proceso naturalista ya que los «dioses» son fuerzas de la naturaleza personificadas (20).

En la medida que la sociedad misma tiene un cuerpo en escala que debe estar saludable para que sus componentes funcionen bien, el resultado de las acciones humanas se ve reflejadas en el entorno, en el ámbito público, por lo que hay que evitar los impactos que perjudiquen a quien no ha pecado. Y ello debido a que el entramado simbólico de los rituales tiene una coherencia que refleja un funcionamiento ideal del cuerpo, ya sea cuerpo físico o cuerpo social. El mal funcionamiento implica un desorden en alguno de esos campos y es tarea del brahmán saber cuál es el desorden y proponer el correctivo. Al ser el simbolismo ritual transversal, al abarcar desde el cuerpo físico al resto de la existencia, un ritual es suficiente para corregir todos los ámbitos sean físicos, mentales, o sociales/ambientales. Es la manera en que la cultura védica conjura y afirma su experiencia con el mundo que la rodea.

Vaya un ejemplo de un ritual ampliamente extendido con sus tres niveles. El Atharvaveda considera la armonía del mundo ordenado tensada por dos fuerzas contrarias, como la del arpa o el arco, e identifica las puntas del arco con los mundos celeste y terrestre (8). Allí se indica claramente que el “padre” de la flecha se llama Paryanya, Mitra, Varuna, etc., y su “madre” es la Tierra; el hecho que la caña de la que se hace la flecha la produce la tierra fertilizada por las lluvias provenientes de arriba, muestra que el significado alegórico está contenido en el significado literal (21). En estos himnos la cuerda del arco y la flecha se emplean con encantaciones para curar la diarrea y el estreñimiento; la cuerda del arco porque

constrñe, la flecha porque se deja volar. “Como la flecha voló, soltada del arco, así se libere tu orina”; aquí la relación del vuelo de la flecha es con una liberación física, pero este vuelo, lo mismo que el de los pájaros, es igualmente una imagen de la liberación del espíritu con relación al cuerpo.

La efectividad del tiro divino viene de una práctica significativa que en un solo tiro cubre los cuatro puntos cardinales, o sea, todas las direcciones y posibilidades. De esta manera, en una imagen solar, la luz conecta todos los elementos y echa raíces en la tierra, participándolos de la naturaleza esclarecedora del fuego.

Así, en el Atharvaveda (8), los brahmanes tienen armas penetrantes, donde la lengua es su cuerda de arco y sus terribles palabras sus flechas (21). Así pues, una “flecha” puede ser literalmente un dardo alado, o metafóricamente una “palabra alada”. Las flechas verbales de un brahman «traspasan» a sus detractores (8). En la ceremonia, el oficiante ve avanzar a los demonios, los identifica y con el instrumento de la palabra los expone a la luz del día, los provoca, los desnuda y los mata, pues une el conocimiento de relaciones secretas al poder de actuar. Cuando los himnos se vuelven muy hostiles, las enfermedades adquieren la forma de demonios que deben ser expulsados con violencia. El lenguaje adopta el mismo registro marcial de los cantos en batalla: las enfermedades son objeto de la misma jerga, hecha de torturas y anatemas, dirigida a los enemigos.

¿Cómo obtener la partida de un mal cuando se ha instalado en el cuerpo individual o colectivo? La solución consiste en lograr el desplazamiento hacia sustitutos, que funcionan como chivos expiatorios dentro o fuera de las comunidades. Puesto que el mal existe y es parte de un orden general (nada queda fuera de Rta), necesita siempre un lugar adecuado en donde morar, y ese lugar es aquel que está desprovisto de orden, en donde la Rta se pasa por alto. Aunque el mal constituye la vida, los textos presentan a la transferencia como un mecanismo no candoroso, lo que justifica prevenciones (22).

La eficacia de las fórmulas utilizadas en los ceremoniales no genera controversias, pues se las presenta (a las fórmulas) como provistas de una propia potencia. Demonios como dioses, seres animados como inanimados, todos están disponibles para la fórmula que expone su naturaleza oculta, y por lo tanto su forma de funcionar en el mundo. La fórmula misma, no el celebrante, ocupa el lugar supremo en el oficio. ¿Cómo lograrlo? El médico-mago-sacerdote recurre al poder operativo y sintético de la fantasía, pues gracias a ella se accede a todas las acciones, pasiones y afectos que se encuentran en juego en los participantes. (23)

Reflexiones

El pensamiento védico expuesto está marcado por el fluir constante de elementos sometidos a las fuerzas naturales a las que se debe contrarrestar y ordenar con recursos míticos, variables según regiones y tiempos, pero estrictos en su formalidad.

Los himnos védicos no distinguen entre enfermedades individuales o grupales, la escasa especificidad de las descripciones de manifestaciones no permite determinar signos característicos de males, ni tampoco tratamientos específicos. El proceso de sanación es interpretado como una lucha con factores externos similar a los modelos míticos de la acción del guerrero. Hay que resolver esa contradicción desequilibrante que testimonia el sufrimiento en el ritual.

El sánscrito aporta su riqueza polisémica a construcciones míticas que adoptan diferentes formas de transmisión orales o escritas (poesía, leyendas, fábulas, etc), en un complicado tejido litúrgico que permea la vida social e individual. Las asociaciones significativas están basadas en la correspondencia y la analogía, sin guardar relaciones de identidad, lo que genera una “manera de pensar esencialmente sintética, pero en absoluto sistemática, y que abre posibilidades de una concepción totalmente insospechada para aquellos que no están habituados a ella” (24).

Las significaciones adoptadas respecto de alteraciones de la salud se basan en la observación de elementos y relaciones presentes en la naturaleza que se trasladan al funcionamiento humano inmerso en una red difusa que no permite precisar componentes anatómicos y funcionales necesarios para delinear una nomenclatura que ordene situaciones y manifestaciones particulares. Y sin embargo, tomados durante mucho tiempo como superchería, los contenidos de estos textos manifiestan una intención de integrar el mundo sensible a un orden trascendental.

Las aparentes formas extravagantes del ritual no dicen nada de lo que ocurre en él si no se buscan “las correspondencias entre la máquina del rito, los espacios cósmicos, las divisiones del tiempo, la organización de la sociedad, la composición de la persona del hombre.” (16). De esta forma, el ritual se organiza en una combinación densa que invita a establecer relaciones entre los ritos y el mundo exterior, entre los gestos, las fórmulas y el camino humano.

Fuente de financiamiento: PUE 0015-2018 PID UNR 2023.

Referencias Bibliográficas

1. Arnau J. Algunas consideraciones en torno al origen de la lógica en India. *Estudios de Asia y África*. 2009; 44 (3): 467-490.
2. Bloomfield M. *The Kausika Sutra Of Atharva Veda*. Delhi: Motilal Banarasidass; 1972.
3. Maji, L. A Comparative study of general diseases and remedy in Atharvaveda and Caraka Samhita. Santiniketan, W.B: Universidad Visva Bharati; 2021.
4. Sharma, N. A medico-social analysis of the two medical texts- the Caraka Samhita and the Susruta Samhita. Calcuta: Universidad de Calcuta; 2015.
5. Thapar R. *A history of India*, vol. 1. N. Delhi: Penguin Book; 1990.
6. Dasgupta S. *A Historia de la filosofía india*. Vol I. Cambridge: Cambridge University Ed; 2014.
7. Mannur J. *R̥gvediyahastamudrakal*, vol I & II. Kerala: Bhaktapriya; 2004.
8. Cordier P. *Étude sur la médecine hindoue (temps védiques et héroïques)*. Paris: Bellier; 1894
9. Griffith R. *The Hymns of the Atharva Veda*. Harvard: EJ Lazarus and Co; 1895.
10. Henry, V. *La Magie dans l'Inde Antique*. Paris: Éditions Ernest Leroux; 1909..
11. Filliozat, J. *La doctrine classique de la médecine indienne. Ses origines et ses parallèles grecs*, Paris: E.F.E.O; 1949.
12. Bloomfield M. *Hymns Of Atharva Veda*. Delhi Motilal Banarasidass; 1893.
13. Luján, E. Algunas cuestiones de magia y medicina en el Atharvaveda. Séptimo centenario de los estudios orientales en Salamanca, ESTUDIOS FILOLÓGICOS 337, Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 2012: 559-568.
14. Girard, R. *El sacrificio*. Madrid: Encuentro; 2012.
15. Lévy, S. *La doctrine du sacrifice des Bramanas*. Belgique: Brepols; 2003.
16. Malamoud, Ch. "Le soma et sa contrepartie. Remarques sur les stupéfiants et les spiritueux dans les rites de l'Inde ancienne" en Fournier, D. et D'Onofrio, S. *Le ferment divin*. Paris: Éditions de la Maison des sciences de l'homme, Ministère de la Culture; 2014.
17. Kashyap, R. *Lo esencial del Rig Veda*. Bangalore: Sri Aurobindo Kapāli Sāstry Institute of Vedic Culture; 2012.
18. Malamoud, C. *La dette*, coll. *Purusharta Vol 4*. Paris: EHESS; 1988.
19. Rubio Orecilla, F. El pecado, la vergüenza y la culpa en el pensamiento védico (Estudios sobre el mal, la culpa y el pecado en el R̥gveda y en el pensamiento brahmánico). *Revista de Ciencias de las Religiones*. Madrid: Universidad Complutense. 2012; 17: 149-171. <https://revistas.ucm.es/index.php/ILUR/article/view/39677>
20. Coommaraswamy, A. *El templo indio*. En *Artículos selectos arte y simbolismo tradicional*. Alaska: 1999 21 Coommaraswamy, A. *El tiro con arco*. Barcelona: Ediciones Obelisco: 1991.
21. Angot, M. *Paroles de bramanes*. Paris: Éditions du Seuil; 2010.
22. Ferrater Mora, J. *Diccionario de Filosofía*, T. I. Bs. As.: Sudamericana /5º Ed.: 1964.
23. Guénon, R. *Sobre la metafísica Hindú y otros escritos*. Madrid: Sanz y Torres; 2009.

Develando el consumo de bebidas energizantes en estudiantes universitarios de carreras de salud

Determining the energy drinks consumption on undergraduate health sciences students

BALLISTRERI, Martha¹; BALLERINI, Alejandra²; BOGLIOLI, Analía³; CALGARO, Graciela³; GASELI, Marcelo³; GUARDA, Lorena⁴; LÓPEZ, Lilia¹; PONCE, Claudio³; REBECCHINI, Ana³; BERTOLA COMPAGNUCCI, Agustina³

¹ Ex Docente, Escuela de Enfermería, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

² Carrera de Psicología, Facultad de Psicología, UNR.

³ Escuela de Medicina, Facultad De Ciencias Médicas, UNR.

⁴ Escuela de Enfermería, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Autor por correspondencia:

Bertola Compagnucci, Agustina — agustina_bc@hotmail.com

Conflictos de intereses: no presenta

Resumen

Estudio cuantitativo, descriptivo, transversal. Objetivo: evaluar patrón de consumo de bebidas energizantes en estudiantes de primer y tercer año de carreras de grado, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Instrumento: cuestionario con preguntas estructuradas dicotómicas y de respuestas múltiples. N=1217 encuestas. Se calcularon frecuencias relativas y promedios, $\pm$ desvíos estándar, según tipo de variable. Significación estadística entre proporciones si $p < 0,05$ con pruebas Chi-Cuadrado. Resultados: edad promedio 24,87 DE 7,53; femenino (82%), masculino (17 %), no declaró género (1%). Patrón de consumo: 77% ya consumió; 84% lo hizo en mezcla con alcohol. Diferencias significativas del consumo según género ($p=0,0008$), 86% masculino vs 76% femenino. Consumo promedio de latas por vez: 1,79 DE 1,54; consumieron al menos una vez en último mes (32,7%). Ocasiones de consumo 49% en fiestas, bares, boliches; 8% para trabajar /estudiar. Efectos percibidos: 46% no sintió nada diferente, 18% más energía, 2,3%, taquicardia, insomnio, más alegría. Buscan al consumir: 11% poder estudiar más; 8,5% divertirse toda la noche y mejorar sabor de la bebida; al mezclar con alcohol 34% busca mejorar sabor de la bebida. Lo más usado fue vodka (35%); manifestaron no sentir nada diferente al mezclarlas (38%). Percepción como afecta la salud el consumo de BE: perjudica mucho (41%); no la afecta (28%). Conclusiones: la mayoría consume estas bebidas, siendo estudiantes de carreras relacionadas con la salud y reconociendo que su uso puede afectarla.

Palabras Claves: uso; bebidas energizantes; estudiantes de ciencias de la salud

Abstract

Quantitative, descriptive and cross-sectional study. Objective: to assess energy drinks consumption pattern among first- and third-year undergraduate students from the Faculty of Medical Sciences of the National University of Rosario. Instrument: questionnaire with structured dichotomous and multiple-choice questions. Sample: 1217 surveys. Relative frequencies and averages were calculated with $\pm$ standard deviations, according to variable type. Statistical significance

Cita sugerida: Ballistreri, M., Ballerini, A., Boglioli, A., Calgare, G., Gaseli, M., Guarda, L., ... Bertola Compagnucci, A. (2025). Develando el consumo de bebidas energizantes en estudiantes universitarios de carreras de salud. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.121>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.121

between proportions was considered if $p < 0.05$ using Chi-Square tests. Results: average age was 24.87 SD 7.53 years comprised by female (82%), male (17%), non-binary (1%). Consumption pattern: 77% had already consumed ED and 84% mixed them with alcohol. Significant differences in consumption according to gender were found ($p = 0.0008$), 87% male versus 74% female. Average number of cans consumed per occasion: 1.79, SD 1.54; 32.7% consumed at least once in the last month. Consumption occasions included 49% at parties, bars, or clubs, and 8% for work/study purposes. Perceived effects: 46% did not feel any difference, 18% felt more energetic, 2.3% experienced tachycardia, insomnia, or increased happiness. Reasons for consumption: 11% to study more, 8.5% wanted to have fun all night and improve the taste of the drink; when mixed with alcohol, 34% sought to enhance the drink's flavor. Most used alcohol was vodka (35%); 38% felt no difference when mixing ED with alcohol. Impressions on the effects of ED consumption on their health: very harmful (41%) not harmful (28%). Conclusions: the majority consume ED, despite being students in health-related fields and recognizing that their use can have adverse effects on it.

Keywords: consumption; energy drinks; health sciences students

Introducción

Las bebidas energizantes (BE) fueron creadas para evitar el sueño, aumentar la resistencia física, dar sensación de bienestar, estimular el metabolismo, colaborar a eliminar sustancias nocivas para el organismo a la vez que favorecen la incorporación de sustancias que son benéficas. Tienen como ingredientes básicos cafeína e hidratos de carbono (glucosa, glucoronolactona, fructosa o sacarosa), suplementos dietarios (taurina, vitaminas, minerales) o extractos vegetales y aditivos acidulantes (ácido cítrico y citrato de sodio), conservantes (benzoato de sodio), saborizantes (cítricos) y colorantes (1).

Por su funcionalidad, parecía que sus principales destinatarios eran los deportistas, pero su utilización en otros ámbitos, desvirtuó ese objetivo primario, relegándolo a un segundo lugar y por amplio margen. Surgen en la década del 80 en Europa, siendo las principales marcas de origen austríaco, las que aún siguen dominando el mercado mundial. La primera marca que llega a la Argentina es "Speed," en el año 2001, y en solo tres años, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT) tenía diez firmas registradas. A partir de su ingreso al país, el consumo se acrecienta año a año, con tendencia a un alza constante, en especial entre los adolescentes y jóvenes, solas o acompañadas con alcohol, situación que es la motivación principal de esta investigación (1).

Otro hito importante en la historia de estas bebidas en nuestro país, fue la disposición N° 6611/2000 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) donde se aprobó la comercialización de las bebidas energizantes como suplementos dietarios, contempladas en el artículo 1381 del Código Alimentario Argentino (CAA), y al ser consideradas "alimentos" se transforman en venta libre. El artículo 1381, de ANMAT define:

"... por suplementos dietarios se entienden los productos destinados a incrementar la ingesta dietaria habitual, suplementando la incorporación de nutrientes y/u otros ingredientes en la dieta de las personas sanas que, no encontrándose en condiciones patológicas, presenten necesidades básicas dietarias no satisfechas o mayores a las habituales" (2). Mediante la disposición N° 3634/2005, se consideró conveniente modificar de manera preventiva la formulación originariamente autorizada para estas bebidas, bajando el nivel máximo de cafeína de 32 a 20 mg/100ml; advirtiendo además que tal decisión se adoptaba a fin de disminuir los riesgos derivados del mal uso de estos productos. "Art. 1: Serán encuadradas como suplementos dietarios las bebidas no alcohólicas que tengan en su composición ingredientes tales como taurina, glucuronolactona, cafeína e inositol, acompañados de hidratos de carbono, de vitaminas y/o minerales y/u otros ingredientes autorizados, con los valores máximos que se detallan a continuación: taurina: 400 mg./100ml.; glucuronolactona: 250 mg./100ml.; cafeína: 20 mg./100ml.; inositol: 20 mg./100 ml." Otros elementos que emergen en esa disposición tienen que ver con advertencias para su consumo para personas de edad o con enfermedades preexistentes, sin consulta médica previa, y que su consumo con alcohol es nocivo para la salud, leyendas que debían ser en letras que contrasten con los colores de fondo, y en un tamaño superior al 5% de la altura del envase. También determina para su publicidad y difusión, ya sea por cualquier medio que se utilice, que no deben ser asociadas directa o indirectamente al consumo con bebidas alcohólicas y como productoras de bienestar o salud. También que no deben asociarse con ideas o imágenes de mayor éxito en la vida afectiva, sexual o deportiva, así como mayor prestigio social, virilidad o femeneidad, o que participen en imágenes o sonidos a menores de dieciocho años de edad (3).

En el año 2013, la Comisión Nacional de Alimentos (CONAL) estudió el encuadre de las bebidas formuladas a base de cafeína y taurina con glucuronolactona, inositol, vitaminas, minerales, carbohidratos, hierbas y otros nutrientes e incluyó el artículo 1388, en el Código Alimentario Argentino (CAA) considerando:

“Art. 1: Se entiende por bebida analcohólica con cafeína y taurina a aquella bebida no alcohólica gasificada o no que contenga en su composición cafeína y taurina, asociadas o no con glucuronolactona y/o inositol, con los valores máximos que se detallan a continuación: Taurina: 400 mg/100 ml; Glucuronolactona: 250 mg/100 ml; Cafeína: 32 mg/100 ml; Inositol: 20 mg/100 ml”.

Hace otra diferencia respecto a estas bebidas, en su denominación, a partir de la variedad de sus componentes, y establece el artículo 1388 bis en el CAA:

“ Las bebidas mencionadas en el artículo 1388, que contengan además vitaminas y/o minerales que superen los valores de ingesta diaria recomendada del Capítulo V del presente Código y/o hierbas autorizadas para suplementos se rotularán con la denominación de venta: “Bebida analcohólica con cafeína y taurina suplementadas con ...(espacio en blanco). Ese espacio en blanco, debe ser completado con las vitaminas y/o minerales que superen los valores de ingesta diaria recomendada y/o las hierbas autorizadas (4).

En el mundo hay muchos tipos de bebidas energéticas todas tienen, entre sus principales componentes, las metilxantinas, los aminoácidos taurina y L-carnitina, y el carbohidrato glucuronolactona. Puede haber diferencias en su composición pero siempre está presente como principal componente la *cafeína*, que como efectos beneficiosos se encuentran el aumento del nivel de alerta y locomoción, pero, he aquí lo más importante, sus efectos adversos son el aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, con riesgos de problemas cardiovasculares. También a grandes concentraciones, aparecen efectos tóxicos a nivel neurológico, como dificultad a la hora de concentrarse, irritabilidad, alucinaciones, cefalea entre otros (5).

Los fabricantes de estas bebidas promocionan como beneficios la capacidad de incrementar la energía, el estado de alerta y el rendimiento físico. Si bien atribuyen los efectos a la interacción de los múltiples componentes el efecto estimulante recae principalmente en la *cafeína*. Una lata de BE puede tener el mismo contenido de *cafeína* que una taza de café, o el doble que una lata de bebida cola aunque en 40% menos volumen. La máxima concentración en sangre se alcanza entre los 30 y 45 minutos de haberla ingerido. A las 3 horas ya se ha eliminado la mitad de lo que se ha absorbido y su efecto parece desaparecer (6).

Según la Actualización en Nutrición de la Sociedad Argentina de Nutrición, se encuentra que aun las dosis bajas de *cafeína* mejoran el desempeño cognitivo y el estado de ánimo. Además, sostienen que los efectos percibidos por los consumidores no representan beneficios netos, sino más bien la reversión de la caída del desempeño que ocasiona la falta de *cafeína* en sujetos habituados a su consumo. En aquellos que no consumen *cafeína* o lo hacen en poca cantidad el efecto en el estado de ánimo y el desempeño es modesto. Respecto de los demás componentes de estas bebidas los efectos son dudosos. A dosis elevada pueden producir aumento de la diuresis y natriuresis. El consumo agudo reduce la sensibilidad insulínica y eleva la tensión arterial. También se asocia a cefaleas crónicas, sobre todo en mujeres jóvenes. Los efectos adversos más frecuentes son palpitaciones, taquicardia, molestias gástricas, temblor, nerviosismo e insomnio. A dosis elevadas pueden provocar intensa ansiedad, miedo y crisis de angustia (7).

Los efectos que producen no son siempre los esperados, ya que depende mayormente de la forma de consumirlas (cantidad ingerida por ocasión, frecuencia, prácticas inadecuadas para potenciarlas) además de las variables propias de cada consumidor, sensibilidad a sus ingredientes, pre existencia de enfermedades, entre otras. Este estudio llevado a cabo en Colombia, reportó que los efectos adversos en la salud son leves, tales como dolor de cabeza, mareo, insomnio y malestares gastrointestinales, pero también pueden presentarse eventos de mayor afectación como el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial que conducen a cuadros agudos de tipo cardiovascular, respiratorio o del sistema nervioso (8).

La mezcla de las BE con alcohol (vodka u otras bebidas destiladas) comenzó a usarse en bares, clubes y discotecas, todas situaciones de diversión, y lo que buscan, en especial jóvenes y adolescentes es lograr resistencia para disfrutar toda la noche, y además mejorar el sabor de las bebidas alcohólicas. Otro objetivo de la mezcla es poder ingerir bebidas de alto gradiente alcohólico, evitando el sabor desagradable de las mismas. La combinación del efecto estimulante de la *cafeína* y el efecto depresor del alcohol reduce los síntomas de letargo asociados al estado de embriaguez, lo que lleva a subestimar los niveles de intoxicación, con la probabilidad de mayores consecuencias para la salud (accidentes, lesiones, abusos, entre otros (9).

A pesar de toda esta información, definiciones y advertencias, e incluso su prohibición al inicio de su entrada al mercado, el consumo de estas bebidas está presente en la vida de jóvenes y adolescentes, en busca del incremento de la resistencia física, tener mayor concentración y/o reacciones más veloces. También la propuesta de que aumentan el estado de alerta mental, evitando el sueño proporcionando una sensación de bienestar, las hace muy atractivas al momento de elegir que bebida ingerir en distintos momentos de la vida cotidiana. Otra información que brindan los autores de ese trabajo es que han identificado como grupo con mayor tendencia al consumo de estas bebidas, a los estudiantes universitarios, ya que se encuentran expuestos a tensiones propias de la vida en Universidad, que se une a la vida acelerada de estos tiempos y a las múltiples tareas que tienen que desempeñar. Este conjunto de presiones los lleva a un gran desgaste físico, a grandes niveles de estrés, y para que el cuerpo pueda resistir más sin darle descanso recurren a sustancias estimulantes, como bebidas energizantes, alcohol, tabaco, demostrando desinterés en el cuidado de su salud, para lograr cumplir con eficacia con sus obligaciones (10).

Dado este contexto, el objetivo de este trabajo fue evaluar el patrón de consumo de bebidas energizantes en estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

Material y Método

Se llevó a cabo un estudio cuantitativo, descriptivo de corte transversal. Los participantes fueron estudiantes inscriptos en primero y tercer año de las carreras de grado, que se desarrollan en la FCM. La información fue recolectada durante los años 2022 y 2023. Como criterios de inclusión se contemplaron: ser estudiantes mayores de 18 años; cursando 1º o 3º año de las carreras de Licenciatura en Enfermería, en Fonoaudiología y Medicina que se encontraban presentes en el momento de aplicar el cuestionario. Se consideraron estudiantes de 1º y 3º año por ser el punto de corte de las carreras donde se obtiene un título intermedio, medicina y enfermería, dos de las tres carreras de las cuales los estudiantes fueron participantes en este trabajo.

Se realizó una encuesta empleando un instrumento que es una adecuación al utilizado en la investigación “El uso de bebidas energizantes en estudiantes de educación física”, ya que fue necesario reformular preguntas en relación al desempeño académico, porque las carreras son disímiles (9). El cuestionario consta de 23 preguntas, estructuradas, dicotómicas y de respuestas múltiples, siete (7) referidas a datos sociodemográficos, cuatro (4) en relación a prácticas de estudio y el resto en relación al consumo de las bebidas.

A todos los estudiantes se los encuestó a mediados de año. La muestra fue no probabilística y por conveniencia, integrada por los estudiantes que estuvieron presentes en el momento en que se aplicó el instrumento, y que luego de haber leído y firmado el formulario de consentimiento informado accedieron a contestar lo solicitado. Para el procedimiento de recolección de los datos se acordó previamente con los docentes disponer de un momento en el cual no se interrumpiese ninguna actividad áulica y se procedió a la entrega de los cuestionarios.

Para las variables cuantitativas se obtuvieron promedios y desvío estándar y para las cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas. La significación de las diferencias entre proporciones se analizó con pruebas de Chi-Cuadrado, con significación estadística de 0.05 ($p < 0.05$). Se emplearon programas del paquete estadístico STATA 8.0 (11).

El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas, UNR, a través de la Resolución 3602/2022. Toda la investigación se realizó de acuerdo a las normas bioéticas establecidas en 1964 en la Declaración de Helsinki y sus modificaciones posteriores.

Resultados

Se recolectaron 1217 encuestas, de una población estimada de 14400 estudiantes, representando el 8,8%. El 8% de la muestra corresponde a estudiantes de Fonoaudiología, el 33% a estudiantes de medicina y el 59% restante a estudiantes de enfermería. La edad promedio de los participantes fue de 24,87 años DE 7,53. De los participantes el 82% se consideró dentro del género femenino y el 17% masculino, y el 1% no declaró el género. Este último grupo no fue considerando en los análisis de diferenciación por género, solo se usaron las categorías femenino-masculino, por representar el 99% de la muestra.

En relación al consumo de BE el 77% manifestó haber consumido alguna vez en su vida. La frecuencia de consumo se encuentra detallada en la tabla 1 y las ocasiones de consumo de BE en la tabla 2.

Tabla 1: Frecuencia de consumo de BE en la muestra estudiada

Frecuencia de consumo de BE en la muestra estudiada	
20 veces o más en el último mes	3,4%
6 veces o más en el último mes	14,6%
Al menos 1 vez en el último mes	32,7 %
1 vez en los últimos 12 meses	32,5%
1 vez en la vida	16%

Tabla 2: Ocasiones de consumo de BE en la muestra estudiada

Ocasiones de consumo de BE en la muestra estudiada	
En fiestas, boliches y bares	49 %
En fiestas, boliches y bares, para trabajar o estudiar.	13 %
Antes o después de hacer deportes.	1 %
Otras ocasiones, generalmente (la más declarada, junto con amigos)	4 %
Para trabajar, estudiar o antes de rendir un examen.	8 %
Diversas combinaciones de ocasiones (que representan menos del 1% cada una)	25 %

En la figura 1 se observa que se encontraron diferencias significativas de consumo de BE según género ($p=0.0008$), ya que consumen 76% del género femenino contra 86% del masculino.

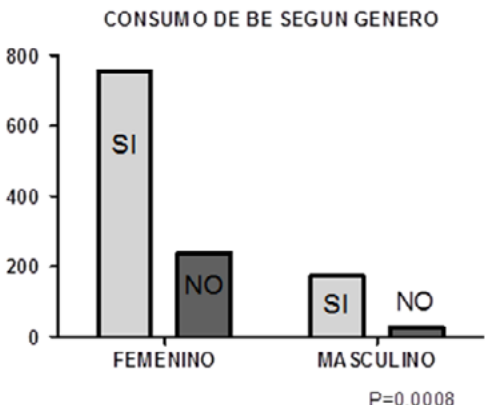


Figura 1: CONSUMO DE BE SEGÚN GÉNERO DE LOS ESTUDIANTES LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, FCM, UNR. Rosario, noviembre 2024.

De los consumidores de BE el 84 % informó haber mezclado BE con alcohol. En la tabla 3 se detallan las bebidas alcohólicas con las que mezclan las BE los participantes de este estudio.

Tabla 3: ¿Con que bebidas alcohólicas mezclan las BE?

¿Con que bebidas alcohólicas mezclan las BE?	
Vodka	35 %
Vodka y champagne	32 %
Vodka y otras bebidas	18 %
Champagne	11 %
Otras bebidas	4 %

El consumo promedio de latas por vez de consumo, indistintamente si mezclaron o no con alcohol, fue de 1,79 DE 1,54.

En relación a los efectos buscados y obtenidos al consumir BE solas o con alcohol se encuentran detallados en la tabla 4.

Tabla 4: Efectos del consumo de BE en la muestra estudiada. ¿Que buscan al consumir BE. ¿Que sienten al consumir BE? ¿Que sienten al consumir BE con alcohol?

Efectos del consumo de BE en la muestra estudiada	
¿Que buscan al consumir BE?	
Mejorar el sabor de la bebida alcohólica	34 %
Otros efectos	12 %
Poder estudiar más	11 %
Divertirse toda la noche y mejorar el sabor de la bebida alcohólica	8.5 %
Divertirse toda la noche	7.5 %
Mejorar el sabor de la bebida alcohólica y estudiar más	5 %
Mejorar el desempeño deportivo	4 %
Diversas combinaciones de efectos (que representan menos del 1% cada una)	18 %
¿Que sienten al consumir BE?	
Nada diferente	46 %
Más energía	18 %
Alegría	2,3 %
Más energía e insomnio	2,3 %
Insomnio	2 %

Taquicardia	2 %
Nada o más alegría	2 %
Alegría y con más energía	1,6 %
Euforia y alegría	1,5%
Desinhibición	1,2%
Ansiedad	1%
Otras sensaciones o distintas combinaciones de sensaciones (que representan menos del 1% cada una)	20.1 %
¿Que sienten al consumir BE con alcohol?	
Nada diferente	38%
Más energía	7,2%
Alegría y más energía	5,3%
Euforia	2,4%
Euforia y alegría	2,8%
Más energía	1%
Taquicardia	1%
Otras sensaciones o distintas combinaciones de sensaciones (que representan menos del 1% cada una)	42.3 %

En la figura 2 se detalla cómo consideran los estudiantes que afecta el consumo de BE a la salud. El 41% consideró que puede perjudicar mucho a la salud.

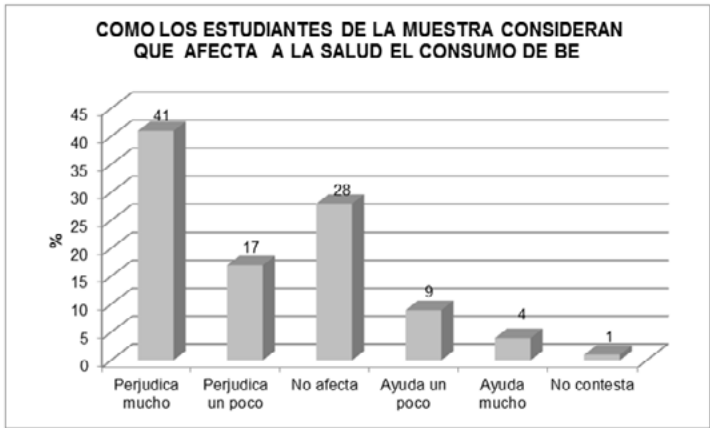


Figura 2: COMO CONSIDERAN LOS ESTUDIANTES DE ESTA MUESTRA QUE AFECTA EL CONSUMO DE BE A LA SALUD. Rosario, Rosario, noviembre 2024.

Discusión

Según la información que brinda la página de la UNR, sigue aumentando el ingreso de mujeres a la vida universitaria (64%), con lo que muestra una tendencia a la feminización de las carreras de grado. En este sentido, la muestra lograda muestra un mayor porcentaje de estudiantes de género femenino, sostenida esta tendencia quizás por dos carreras, fonoaudiología y enfermería, que históricamente tiene mayor presencia de este género (12). Esta feminización de las carreras de grado, también se presenta en otros estudios realizados en estudiantes universitarios, en uno de ellos llevado a cabo en España los participantes de la investigación fueron el 65,1% del género femenino y el 34,9% del masculino (13). En otro estudio en una universidad de Perú, con estudiantes de la carrera de medicina, el género femenino representó al 66,09% de los participantes (14).

En cuanto a la edad, en este último estudio realizado en una universidad de Lima, Perú, con estudiantes de segundo y quinto año, la mediana, fue de 20 años y en otro estudio de una universidad privada, del mismo país, y la misma carrera, la edad promedio fue 22 años (15). En ambos trabajos las cifras son menores al promedio encontrado en esta investigación. Este aumento de la edad promedio pudiera deberse a que en la misma se incluyeron estudiantes de otras carreras y no solo de medicina.

En relación al patrón de consumo, en tres estudios el porcentaje de estudiantes que manifestaron haber consumido BE fue menor al que se presenta en esta investigación (77%). Así en dos universidades del área salud de Perú, fue 35% (14) y 39,45% (15). Y en el estudio se realiza con estudiantes de diversas universidades en España, el porcentaje fue del 61%. (13).

Respecto a las diferencias de consumo según género, la mayoría de los estudios revisados sostienen que es mayor el consumo en el género masculino, hallando resultados coincidentes en esta investigación. En un estudio realizado en España, el consumo de BE alcanzó el 70% en los participantes de género masculino contra el 55% en el femenino. (13). En el mismo país, un estudio en población adolescente (entre 16 y 17 años) halló que consumieron por primera vez BE un 73,3% en los participantes masculinos, versus un 62,5% en las femeninas (16). En nuestra ciudad, en una muestra de estudiantes de educación física, de los consumidores de BE alcanzó un 71,1% en el género masculino y un 57,7% en el femenino (9).

A pesar de la advertencia que la combinación de las BE con las bebidas alcohólicas, es peligrosa para la salud se encontró un alto porcentaje (84%) de estudiantes en la muestra que hacen esta mixtura. Se confrontó esta cifra con otros trabajos, uno que se realizó en dieciocho facultades de la Universidad La Laguna, Tenerife España, donde la cifra de los estudiantes que mezclaron BE con alcohol fue del 30,9%. Este grupo de investigadores, contrastó estos resultados con los hallados por otros, en Estados Unidos donde el 54% de los estudiantes manifestó mezclar BE con alcohol en situaciones de diversión y en Australia, donde declararon mezclar BE con alcohol el 23,06% (17). Ponce y col en un trabajo sobre estudiantes de enfermería, de la Universidad Autónoma de Baja California, identificó que consumieron BE 58,2%, y en mezcla con bebidas alcohólicas, solo 27,5% (18). En la Argentina, estudiantes de la Facultad de Ciencias Bioquímicas de la UCA de Córdoba, un 79,1% manifestó que consumen BE y más de la mitad (66,3%) lo hace mezclando con bebidas alcohólicas (19). A nivel local, en el estudio realizado en estudiantes de educación física de un instituto de la ciudad de Rosario se halló un porcentaje superior de participantes que mezclaban BE con alcohol (87,6%) respecto de los participantes de la muestra estudiada (9).

En este trabajo se encontró que la bebida alcohólica más usada para mezclar fue el vodka, bebida destilada de alta graduación alcohólica y con la cual las BE mejoran notablemente su sabor. En el estudio realizado en Rosario, pero con estudiantes de educación física los resultados fueron similares, ya que las bebidas alcohólicas más utilizadas fueron vodka (88,3%) y champagne (26,7%) (9). Sin embargo, en un trabajo donde participaron estudiantes de una facultad de enfermería de Mexicali, Baja California, el consumo de BE con alcohol fue 27,5% y las principales bebidas con las que mezclaron fue whisky (61,1%) y vodka (22,2%) (18).

Estos datos confirman por qué los jóvenes en las distintas investigaciones mencionan como un elemento de elección a estas bebidas por su sabor, ya sean de distintas marcas y/o presentaciones. Todas les permiten mejorar el sabor de las bebidas alcohólicas con las que mezclan y así logran consumirlas con más gusto.

En la muestra el consumo promedio de latas por vez fue de 1,79. No se puede comparar la frecuencia de consumo de los estudiantes encuestados con otros estudios consultados, ya que las variables para evaluar esa frecuencia fueron consideradas de manera diferente. Considerando dicha cantidad, la mayoría de los estudiantes hizo un consumo moderado, que no alcanzaría para lograr un nivel de cafeína que podría afectar en forma severa la salud. Está descripto que para

superar la máxima cantidad de cafeína (400 mg), en la mayoría de las marcas comerciales de BE se deberían consumir 5 latas de las bebidas comercializadas con un volumen de 250 ml. y 2.5 latas en aquellas expendidas en volúmenes de 500 ml. (por ejemplo, Red Bull®, en la lata de 250 ml contiene 80 mg. de cafeína) (17).

Los estudiantes en esta investigación, respondieron que las ocasiones de mayor consumo fueron en fiestas, boliches, bares (49%) y solo el 8% manifestó que lo hace en ocasiones de trabajo, estudio o antes de rendir un examen. Similar a lo encontrado en otros estudios, las ocasiones de consumo se concentran en momentos de diversión y salidas con pares. En grupos de adolescentes, las razones más comunes para el consumo de BE, fueron las reuniones y celebraciones con amigos (71,1%), los momentos de estudio (11,1%); los períodos de examen (6,7%) y el rendimiento deportivo (2,2%) (16). En los estudiantes de educación física, las mayores ocasiones de consumos fueron discotecas (75,2%), fiestas (48,9%); bares (38,7%); antes de práctica deportes (14,6%), después práctica deportes (5,8%); y al estudiar (4,4%) (9). En un estudio en adultos jóvenes (18-40 años) residentes en la Argentina se identificó que las ocasiones de consumo fueron: 72% en la discoteca; 56% cuando salen de noche; 52,1% en el bar; (50,4%) en casa cuando hacen fiestas con amigos (20).

En relación a los efectos que sienten al consumir BE, casi la mitad de la muestra estudiada, manifestó no haber sentido nada diferente al tomarlas y en muy bajos porcentajes insomnio, taquicardia, más alegría, y en porcentajes menores aún euforia y alegría, desinhibición y ansiedad. Estos resultados coinciden con los resultados de otro estudio con estudiantes universitarios de ciencias de la salud donde 79% de los encuestados, dijo no haber tenido ningún efecto y en menor porcentaje mencionó que en ocasiones tuvo taquicardia, insomnio, cefalea o malestar general (10). Opuesto a esto, en los estudiantes universitarios de toda España, relevados en un estudio, sobre los efectos que le producían las BE, mencionaron como el más común el nerviosismo (45,1%), taquicardia (34,9%) e insomnio (33,6%) (13). A los estudiantes de ciencias de la salud, de una universidad en Ecuador, se les preguntó si se sentían más activos luego de ingerir las BE el 36% contestó que nunca y 8 % casi nunca (21).

Responder a las exigencias académicas en la mayoría de los trabajos consultados y en consonancia con lo obtenido en la muestra, no parece ser la motivación para un mayor consumo de BE, a excepción de lo encontrado en estudiantes universitarios de México, donde el mayor porcentaje (64%) las consumió para no tener sueño y así poder estudiar (10). Sin embargo los resultados de esta investigación y otros trabajos relevados sugieren que independientemente de las exigencias que les impone la vida universitaria, los estudiantes reconocen que las situaciones de diversión son donde más utilizan estas bebidas.

Sobre lo que buscan los estudiantes al consumir BE, en la muestra alcanzó el mayor porcentaje mejorar el sabor de la bebida alcohólica (34%) y lograr mejorar el rendimiento académico (11%), aclarando que es para poder estudiar más. Similares resultados arrojó a nivel nacional una investigación en estudiantes universitarios de Mar del Plata donde fue baja la prevalencia de consumo de BE (28%) pero, también respondieron que los motivos de su consumo son por el gusto y que les permite mezclar con otras bebidas (22). En la misma línea de resultados, otro estudio realizado en estudiantes universitarios identificó que el principal motivo del consumo de las BE es para mejorar el sabor de la bebida alcohólica (89,5%) superando estos valores, a los hallados en la muestra estudiada (19). En contraposición, volviendo sobre uno de los estudios revisados, se encontró que la motivación principal para el consumo dentro de la población universitaria de estudiantes de ciencias de la salud, es mantenerse despierto para poder mejorar las actividades académicas y/o acompañar a una bebida alcohólica (8). En particular en un trabajo con estudiantes de medicina se encontró que las usan por sus propiedades estimulantes durante la actividad académica (aumentar niveles de energía, evitar el sueño, tener periodos de estudio más prolongados, mantenerse despiertos toda la noche) (17).

Respecto a lo que consideraron los estudiantes participantes de este estudio sobre si el consumo de BE perjudican a la salud, el 58% de los encuestados consideró que puede afectarla, indistintamente si mucho o poco. Se destaca que hubo un grupo importante (28%) que manifestó que consumirlas no perjudica en nada la salud. Esta temática se abordó en el trabajo con estudiantes de enfermería, de la Universidad Autónoma de Baja California donde el 87,2% de los participantes, consideran que el consumo es riesgoso para la salud (18).

Como estudiantes los participantes de este estudio están expuestos a múltiples tensiones académicas, por enunciar algunas, la asistencia obligatoria a teóricos, prácticas en terreno hospitalario y /o comunitario, exámenes parciales, exámenes finales, presentación de trabajos prácticos, reuniones fuera de horarios de clase para elaborar esos trabajos, entre otras. Para lograr

dar respuesta a esas exigencias muchos restringen horas de sueño, de la familia, de reuniones de amigos, momentos de diversión y de actividades físicas y/o deportivas. Algunos de ellos, además, llevan paralelamente actividades laborales o domésticas atravesados por las exigencias económicas y tendencia al consumismo de la época actual. De ahí que la mayoría, a pesar de estudiar carreras relacionadas con la salud, consume BE, para lograr “más energía”, sin embargo, casi la mitad de la muestra las consume pero no sienten ninguno de los efectos buscados. Son usadas mayormente en situaciones de diversión, de reuniones con amigos y vinculación social y menos para responder a las exigencias académicas. Las mezclan con alcohol, para potenciar sus efectos y poder prolongar las horas de diversión. Eligen las mezclas por su sabor lo que les permite consumir bebidas destiladas de alto graduación alcohólica. Las consideran que son bebidas que pueden afectar la salud, aunque los efectos adversos que manifiestan por el consumo son leves, tanto en el sistema cardiovascular como en el sistema nervioso.

Se considera necesario reforzar espacios de educación para la salud en las distintas carreras de la Facultad, ya que siendo el objeto de estudio el cuidado de las personas, esto no parece ser un factor protector que influya en el autocuidado.

Fuente de financiamiento: no hubo subvención para este trabajo, que está inscripto dentro del Programa de Incentivo Docente para la Investigación, Secretaría Ciencia y Tecnología, FCM, UNR.

Agradecimientos: A los y las estudiantes de las carreras de Medicina, Fonoaudiología y Enfermería sin cuyas voces desinteresadas plasmadas en las encuestas nada de esto hubiera sido posible.

Referencias bibliográficas

1. Díaz Vélez, M; García, C. Factibilidad de la instalación de una planta productora de bebidas energizantes a partir de jugos concentrados de frutas regionales [tesis de grado en internet] [Paraná]: Universidad Nacional de Entre Ríos, 2021 [consultado el 30 de agosto de 2024]: 1-5 Disponible en <https://www.fcal.uner.edu.ar/academica/tesis-de-grado/>
2. Comisión Nacional de Alimentos (CONAL). Directrices para la aplicación del artículo 1381, suplementos dietarios [internet]: Portal Oficial del Estado Argentino, 2021. [consultado el 14 de julio de 2024]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/>
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Suplementos Dietarios, Normativa nacional, disposición 3634/2005 [internet]: Portal Oficial del Estado Argentino, 2005. [consultado el 14 de julio de 2024]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar>
4. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos y Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca. Resol. Conjunta N° 90/2013 y 121/2013. [internet]: INFOLEG Información Legislativa, Ministerio de Justicia de la Nación, 2013 [consultado el 14 de julio de 2024]. Disponible en <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos>
5. Teribia Arbella, S Pérez Sánchez J, Armas Rodríguez P, Valverde de la Flor M, Espada Gracia E, González García C. Bebidas energéticas: origen, componentes y efectos secundarios. Revista Sanitaria de Investigación.2022. [versión on line] [consultado el 5 de agosto de 2024]. 3 (10) Disponible en <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/bebidas-energeticas-origen-componentes-y-efectos>
6. Energy Drinks Europe (EDE). ¿Busca respuestas acerca de las bebidas energéticas? [internet]
7. [Consultado el 13 de julio de 2024]. Disponible en <https://www.energydrinkseurope.org/es/>
8. Roussos A, Francello A, Flax Marco F, De León M, Larocca T, Barbeitos S. Bebidas energizantes y su consumo en adolescentes. Actualización en Nutrición. Sociedad Argentina de Nutrición (SAN). Junio-diciembre 2009; 10 (2-4): 124-30
9. Muñoz Gómez E, Morales Gutiérrez D, Muñoz Andrade M, Paz Castro M; Navarro Tobar Y, Morán Prado Y. Factores asociados al consumo de bebidas energéticas en estudiantes de ciencias de la salud de la Universidad Cooperativa de Colombia [tesis en internet] Campus San Juan de Pasto Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Enfermería, 2023. [consultado el 6 de agosto de 2024]: 54. Disponible en <https://repository.ucc.edu.co/server/>
10. Ballistreri M, Mendoça Corradi Webster. El uso de bebidas energizantes en estudiantes de educación física. Rev.Latino-Am Enfermagem. Agosto 2008; 16 (spe): 558-64
11. Ramón Salvador D, Cámara Flores J, Cabral León F, Juárez Rojop I, Díaz Zagoya J. Consumo de bebidas energéticas en una población de estudiantes universitarios del Estado de Tabasco [México]. Rev. Salud en Tabasco. 2013 ene-abril; 19 (1): 10-14
12. Stata Corporation (Stata Corp). Statistical Software For Data Science (STATA) 8.0. January 2003.
13. Universidad Nacional de Rosario (UNR) [internet]. Diciembre 12 de 2022. [consultado el 6 de agosto de 2024]. Disponible en <https://unr.edu.ar/la-unr-incremento-un-20-por-ciento-la-cantidad-de-estudiantes-en-la-ultima-decada/>
14. Martínez Pinedo C, Sánchez González A, Nájera López A, Fernández de Bobadilla B, Gil-Rendo A, Ciriano Hernández P, et al. Bebidas energéticas y estudiantes universitarios en España: usos, efectos y asociaciones. Nutr. clín. diet. hosp. 2019. [on line] [consultado el 6 de agosto de 2024]; 39 (4):129-38. DOI: 10.12873/3943martinez
15. Marco G, Mendoza L. Uso de bebidas energizantes y síntomas de insomnio en estudiantes de medicina de una universidad peruana. Rev. chil. neuro-psiquiatr. Dic 2021. [on line] [consultado el 5 de agosto de 2024]; 59 (4) 289-301. Disponible <https://www.scielo.cl/scielo.php>

16. Cáceres M, Huayta C. Prevalencia y factores asociados al consumo de bebidas energéticas entre estudiantes de medicina en una universidad privada de Huancayo. Repositorio de la Universidad Continental Peruana. Abril 2024. [tesis de grado on line] [consultado el 6 de agosto de 2024]: 1-67. Disponible <https://repositorio.continental.edu.pe/handle/20.500.12394/14431>
17. Silva Maldonado P, Ramírez Moreno E, Arias Rico J, Fernández Cortés T. Patrones de consumo de bebidas energéticas y sus efectos adversos en la salud de los adolescentes. Revista Española de Salud Pública. 2022. [on line] [consultado el 5 de agosto de 2024]. Disponible en <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/issue/view>
18. Abreu Revelo A, Rubio Armendáriz S, Casas Gómez C, Casas Gómez L, Gutiérrez Fernández A, Revert Gironés C et. al. Consumo de energizantes en estudiantes universitarios. Rev. Esp. Nutr. Comunitaria. 2013. [on line] [consultado el 6 de agosto de 2024].19 (4): 201-06. Disponible <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7786649>
19. Ponce y Ponce de León G, Arizona-Amador M, Esparza- Betancourt R, Mayagoitia-Witrón J, Verdugo-Batiz A. Consumo de bebidas energéticas y alcohol: un problema de salud pública en estudiantes universitarios. Revista Electrónica de portales médicos.com. 2012. [on line] [consultado el 5 de agosto de 2024]. VII (22), 904. Disponible https://www.portalesmedicos.com/revista/vol07_n22.htm
20. Basmadjian O. Índice de consumo de bebidas energizantes y riesgos asociados. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Católica de Córdoba. 2012. [tesis de grado on line] [consultado el 12 de agosto de 2024]: 85. Disponible en <https://pa.bibdigital.ucc.edu.ar/647/>
21. Carnevali de Falke S, Degrossi M. Bebidas energizantes: características de consumo e ingesta de cafeína en adultos jóvenes en Argentina. Acta toxicol. argent. 2015. [versión on line] [consultado el 1 de septiembre de 2024]:105-117. Disponible en <https://toxicologia.org.ar/acta-toxicologica-argentina/>
22. Mendoza Cevallos A, Carreño Acebo M, Pérez Mendoza M, Ganchozo Macías E. El consumo de bebidas energéticas en el desarrollo de las actividades diarias de los estudiantes de la carrera de Medicina de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí. Revista Dilemas Contemporáneos: educación, política y valores. Abril 2020. [versión on line] [consultado el 11 de agosto de 2024]: vol. esp, (24): 1-33. Disponible en <http://dilemascontemporaneoseduccionpoliticasyvalores.com>
23. Universidad FASTA. Patrones de consumo de estudiantes universitarios: agua y bebidas energizantes. Observatorio de la ciudad de la Universidad Fasta, Mar del Plata. Agosto 2013. [sitio on line] [consultado el 12 de agosto de 2024]. Disponible en <https://www.ufasta.edu.ar/noticias/2013/08/26/patrones-de-consumo-de-estudiantes-universitarios--agua-y-bebidas-energizantes/>

Análisis de las Licenciaturas en Fonoaudiología de Argentina: regionalización, característica de las prácticas y de la obtención de títulos de grado.

Analysis of Speech Therapy Degrees in Argentina: Regionalization, Characteristics of Practices, and Degree Attainment.

Isaias, Ana Clara; Campra, María Carolinal; Bertone, Julial; Francesconi. Luciana María; Gauna, María Emilia; Salgueiro, Sofía; Toneguzzo, Sofía; Ulman, Milagros; Marino, Anahí. Escuela de Fonoaudiología FCM UNR.

Autor por correspondencia:

Isaias, Ana Clara — anaclara123627@gmail.com

Conflicto de interés: no presenta

Resumen

Este trabajo, cuyo objetivo es cartografiar la oferta educativa fonoaudiológica en Argentina y caracterizar aspectos vinculados con la regionalización, las prácticas y la obtención del título de grado, fue realizado mediante un análisis documental de las resoluciones de los Planes de Estudio de las carreras de fonoaudiología. Se efectuó un volcado de fuentes de datos secundarias y el consiguiente análisis comparativo - comprensivo de las mismas. Respecto de su distribución geográfica, los resultados dan cuenta de una centralización universitaria en la formación fonoaudiológica con zonas del país sin oferta en esta disciplina, lo que indica que no se contempla una lógica de proyección planificada en las instituciones públicas y privadas. En relación a las horas de práctica, las distintas carreras de fonoaudiología evidencian una formación de grado predominantemente teórica. La gran mayoría de ellas ofrece escasa cantidad de horas prácticas supervisadas, predominando las actividades teóricas. Asimismo, se detecta una tendencia a concentrar las mismas en los últimos años del tránsito curricular. En cuanto a la obtención del título de grado, más de la mitad de las carreras establecen la entrega de un trabajo final o tesina de grado, cuya producción requiere habilidades y tomas de decisiones que exigen un alto uso de la reflexión.

Palabras claves: fonoaudiología, regionalización, prácticas, trabajo final.

Abstract

This study, whose aim is to map the speech therapy educational offering in Argentina and characterize aspects related to regionalization, internships, and degree completion, was conducted through a documentary analysis of the curriculum resolutions for speech therapy programs. A survey of secondary data sources was carried out, followed by a comparative and comprehensive analysis. Regarding their geographic distribution, the results reveal a university-wide focus on

Cita sugerida: Isaias, A. C., Campra, M. C., Bertone, J., Francesconi, L. M., Gauna, M. E., Salgueiro, S., ... Marino, A. (2025). Análisis de las Licenciaturas en Fonoaudiología de Argentina: Regionalización, característica de las prácticas y de la obtención de títulos de grado. *Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario.*, 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.130>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.130

speech therapy training, with areas of the country lacking offerings in this discipline. This indicates that a planned outreach strategy is not considered in public and private institutions. Regarding internship hours, the various speech therapy programs demonstrate predominantly theoretical undergraduate training. The majority of programs offer limited supervised practical hours, with theoretical activities predominating. Furthermore, there is a tendency to concentrate these hours in the final years of the curriculum. Regarding the degree, more than half of the programs require the submission of a final project or dissertation, whose production requires skills and decision-making that demand a high level of reflection.

Key words: Speech Therapy, regionalization, practices, final project

Introducción

El Colegio de Fonoaudiólogos/as de la provincia de Santa Fe (1ª Circunscripción) realizó un informe sobre la cantidad de profesionales fonoaudiólogos/as cuyos datos arrojaron que en la Provincia de Buenos Aires habría un profesional cada 2.500 habitantes. Un número bajo considerando la gran variedad de especialidades que abarca la profesión. (2)

Si bien, en muchas provincias es difícil acceder a datos estadísticos, se pueden rescatar algunos ejemplos. En la provincia de Misiones, hay 84 fonoaudiólogos/as matriculados/as para una población general de 1.175.000 habitantes, lo que da un valor de un/a profesional cada 14 mil habitantes. A su vez, la provincia de La Pampa, con una población de casi 400 mil habitantes cuenta con 120 fonoaudiólogos/as matriculados/as; finalmente en Salta hay un/a profesional cada 3.300 habitantes.

Por su parte, Córdoba cuenta con un/a profesional cada 2500 habitantes y Santa Fe con un/a profesional cada 2000 habitantes. Estas son provincias con menor déficit, quizás por contar con la carrera de Fonoaudiología en sus universidades. Pero, en todo caso cabe preguntarse si la cantidad de profesionales son suficientes para cubrir tan alta demanda, dónde se localizan las diferentes ofertas educativas, y que características tienen dichas propuestas.

Para el presente artículo, interesa conocer qué lugar ocupan los espacios de formación práctica en los Planes de Estudio, ya que en las profesiones de la salud reviste una importancia digna de análisis. Por un lado, porque permite la formación en el contexto real, donde ocurren las problemáticas de salud, lo que le brinda al/la estudiante un aprendizaje contextualizado y significativo. En fonoaudiología, la complejidad de las habilidades necesarias para el ejercicio profesional difícilmente puede encontrarse en los libros. En este sentido, Schön propone conocer desde la acción, y reflexionar desde la práctica; diferenciándose del modelo tecnicista; ya que en este último no necesariamente hay un proceso consciente sobre el propio hacer. (3)

Por otro lado, las vinculaciones de la universidad con el sector salud y con la sociedad en general, resultan fundamentales si se asume la responsabilidad social de la universidad y los principios extensionistas. Así, las escuelas de fonoaudiología podrían formar parte, desde diversas aristas, de la respuesta a las demandas fonoaudiológicas de cada región. Por ello, resulta fundamental analizar las características de la formación práctica en las diferentes unidades académicas de Argentina.

Finalmente, las carreras incluidas en el artículo 43 de la LES (24.521) requieren de determinada intensidad de formación práctica a los fines de evitar que los y las graduadas pongan en riesgo la salud de la población por falta de una formación adecuada. (4)

Tomando en cuenta las normativas vigentes de cantidad de horas mínimas de las carreras de grado, se debe estructurar la inclusión de prácticas supervisadas durante las mismas, de forma creciente. (5) (6)

Una clara articulación de teoría y práctica en pos de construir conocimientos es un eje articulador que posibilita la vinculación de cada acción que se desarrolla en el aula o en los espacios de práctica con propósitos y fundamentos, permitiendo someterla a procesos de reflexión que pueden a su vez, conformar conocimientos más sistemáticos y orgánicos. (7)

En ese contexto, este trabajo persigue en general cartografiar la oferta educativa fonoaudiológica en Argentina y caracterizar aspectos vinculados con la regionalización, las prácticas y la obtención del título de grado, y específicamente: regionalizar las instituciones educativas, tanto de gestión pública como privada, identificar la última actualización de cada Plan de Estudios, conocer cuáles de las carreras destinadas a la formación en fonoaudiología presentan un trabajo final o tesina para su finalización, analizar la cantidad de horas de formación práctica en función de las horas totales de cada carrera y registrar cuáles de las carreras presentan práctica final supervisada y en qué momento de la cursada se realiza.

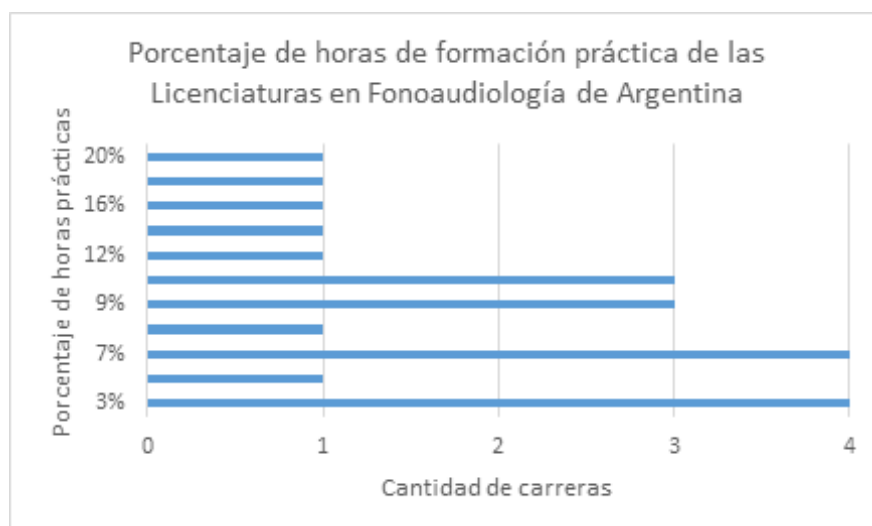
Como se observa en el gráfico 1, los Planes de Estudio de las carreras más antiguos datan de 13 años, teniendo un pico de renovaciones de planes en 2017.

Gráfico N° 2. Trabajo final Para la obtención del título de grado

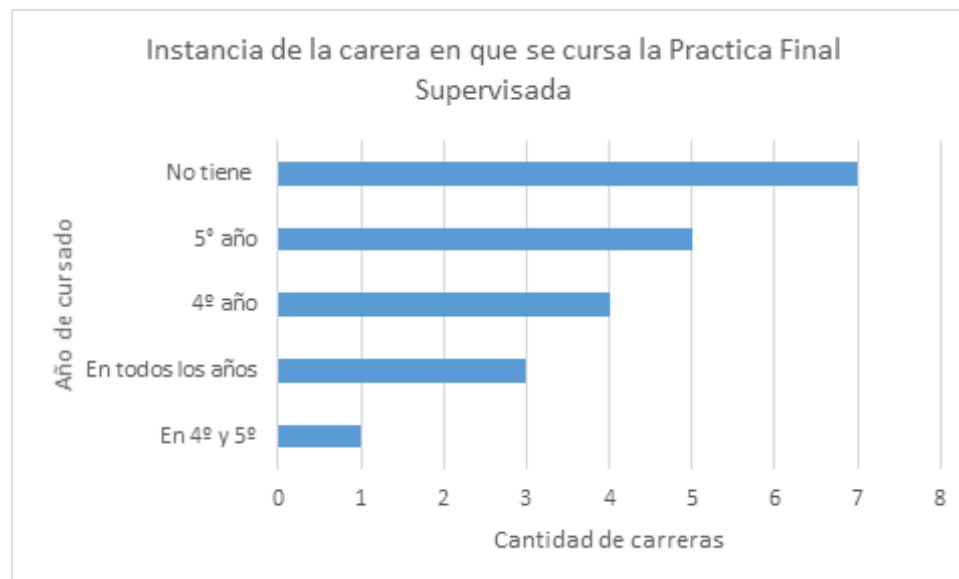


Según muestra el gráfico 2, la mayoría (12 de 21) de las carreras requiere para la obtención del título de la elaboración de un trabajo final.

Gráfico N°3. Horas de Formación Práctica



De acuerdo con el gráfico 3, 16 carreras tienen entre un 3% y un 10% de horas destinadas a la formación práctica, mientras que 5 de las 21 carreras ofrecen entre un 12% y un 20% de actividades prácticas en sus Planes de Estudio.

Gráfico N° 4. Práctica Final Supervisada

Del gráfico 4, se desprende que del total de las carreras analizadas (21), 7 no cuentan con una práctica final supervisada, 5 realizan una práctica final en 5to año, 4 en 4to año, 2 en todos los años y sólo 1 en 4to y 5to año.

Discusión

A partir de los resultados obtenidos, se realizó la siguiente regionalización: NOA, que incluye a la UCASAL y UCSE; NEA: UCP (sedes Misiones, Corrientes y Formosa), CENTRO: UCSE, UNC, UNR, UCSF, UCA (sede Paraná). Por otro lado, en CABA: se encuentran la UBA, UMSA y USAL; en CUYO: UNSL, UDA, UC (sede San Rafael). En PROVINCIA DE BS AS: UNLP, UCALP, UCALP (SEDE Bahía Blanca), UFASTA (Mar del Plata).

En el año 2024 abrieron 3 nuevas carreras: UCA Rosario y CABA, y Universidad del SXXI, Vicente López; lo que muestra una expansión acorde al crecimiento de la demanda de atención fonoaudiológica. En relación a esta regionalización de los centros de educación superior que ofrece la carrera licenciatura en fonoaudiología se observa que la distribución geográfica muestra una centralización de las universidades, dejando zonas del país sin oferta en esta disciplina.

En relación a las horas de formación práctica y la intensidad que tienen en las distintas carreras de fonoaudiología del país, se da cuenta de una formación de grado predominantemente teórica. La gran mayoría de las carreras ofrecen una escasa cantidad de horas prácticas supervisadas constituyendo un promedio de 10% del total de horas curriculares del Plan de Estudio de cada carrera, siendo la mayoría de la formación universitaria teórica. (ver gráfico 2). Así mismo, estas prácticas se encuentran centralizadas en su mayoría al final del trayecto académico, como se puede observar en el gráfico 4. Desde una mirada pedagógica, Sanjurjo (2009) señala que en el enfoque práctico se manifiesta la importancia de comprender las acciones dentro de un contexto y de percibir la estructura de inteligibilidad que poseen. Las interpretaciones de dichas acciones revelan el significado de las formas singulares de la vida social, logrando que sus protagonistas comprendan el sentido de las prácticas de manera consciente para ser modificadas. (8)

Siguiendo a Lucarelli (2006) se sostiene que cada campo disciplinar presenta una especificidad en las problemáticas vinculadas a la formación, dada la gran heterogeneidad de las disciplinas para las cuales forma la universidad. Por ello, la formación profesional a partir de experiencias de atención a la comunidad difiere mucho de una clase tradicional, sea esta teórica o práctica. Es así que desarrollar actividades en los espacios donde ocurre realmente la actividad profesional, enfrenta a los y las estudiantes a tomar una serie de decisiones que los llevan a transitar por las zonas indeterminadas de la práctica, signadas por la incertidumbre, la singularidad y el conflicto de valores. Además, la relación entre sujeto que aprende - sujeto que enseña - contenido, se mediatiza por la presencia de un tercer sujeto, el paciente, o usuario del servicio de salud. La

presencia del mismo (y en muchos casos, su acompañante familiar) complejiza la situación didáctica al incorporar la necesidad de aprender ciertas habilidades comunicacionales. (9)

Como se mencionara anteriormente, la formación universitaria es en su mayoría teórica, siendo la formación práctica el menor porcentaje. En este sentido, resulta relevante mencionar que la intensidad de formación práctica se enmarca en las carreras alcanzadas por el artículo 43 de la Ley de educación superior (1995), tal es el caso de la carrera de fonoaudiología. Este artículo establece que cuando se trate de títulos correspondientes a profesiones reguladas por el estado, cuyo ejercicio pudiera comprometer el interés público poniendo en riesgo de modo directo la salud, la seguridad, los derechos, los bienes o la formación de los habitantes, se requerirá que se respeten, además de la carga horaria a la que hace referencia el artículo anterior, los siguientes requisitos:

A) los Planes de Estudio deberán tener en cuenta los contenidos curriculares básicos y los criterios sobre intensidad de la formación práctica que establezca el ministerio de cultura y educación, en acuerdo con el consejo de universidades:

B) las carreras respectivas deberán ser acreditadas periódicamente por la comisión nacional de evaluación y acreditación universitaria o por entidades privadas constituidas con ese fin debidamente reconocidas.

Se concluye que la falta de formación práctica puede originar diferentes situaciones en las que por acción o por omisión se vea en riesgo la salud comunicativa de la comunidad. La falta de detección temprana, derivación oportuna, diagnóstico y tratamientos necesarios en diferentes momentos del proceso salud- enfermedad- atención pueden generar un perjuicio a las personas que requieren de nuestra atención. Establecer vínculos entre el sistema de salud y la universidad permite incluir a los y las profesionales de la fonoaudiología como agentes de salud y brindar servicios a la comunidad. Tener la posibilidad de que los y las estudiantes participen en estas actividades desde los primeros momentos de la formación brinda espacios educativos integrales y contextuales.

Además, el ingreso a dicho artículo marcó un período de intenso trabajo previo (años 2014-2019) de todas las carreras de fonoaudiología del país para la construcción de las actividades reservadas y los estándares de acreditación. Este período puede vincularse a los resultados obtenidos en relación a las actualizaciones de los Planes de Estudios, ya que se observa un pico entre los años 2016 y 2018, llegando a la cúspide en el año 2017 Gráfico N° 1. Finalmente cabe destacar que varias de las carreras cuyos planes son de 2021 y 2024 son carreras nuevas que han iniciado el dictado de la fonoaudiología en los últimos años.

Planificar una mayor intensidad práctica también se relaciona a una integración de contenidos teóricos y de investigación científica enmarcados en la práctica clínica, es por esto que los trabajos de investigación/tesinas se han ido transformado en trabajos finales en donde la investigación acompaña a las prácticas supervisadas permitiendo la generación de nuevos conocimientos a partir de la formulación de las preguntas que se generan desde la complejidad de los problemas en salud. En el gráfico 2, se observa que 12 de 21 de las carreras ofrece una formación específica en la práctica científica que toma diferentes características y cargas horarias.

Reflexión final

Para finalizar, la educación superior tiene entre sus responsabilidades sociales brindar soluciones a la comunidad, ya que debe procurar realizar acciones de alcance social pertinentes para su contexto. No solo se refiere a las contribuciones que realizan las universidades respecto a los conocimientos en temáticas emergentes, sino principalmente poder dar respuestas concretas a las necesidades de las comunidades desde las que surgen. (10).

Se requiere construir diseños curriculares que permitan potenciar espacios de reflexión elaborados a partir del análisis de experiencias concretas, procurando trabajar continuamente la relación teoría - práctica. Esta relación no debe ser entendida de forma dicotómica, sea disociativa o asociativa y sin una visión de unidad (11), sino que debe concebirse en el marco de un diseño curricular dinámico y complejo.

Se considera que la ubicación geográfica de las instituciones públicas o privadas no contempla una lógica de proyección planificada, sino que hay centralización en el país, dejando sin oferta educativa el sur de Argentina.

Dando respuesta a los objetivos específicos del estudio, se analizó que ciertas carreras tienen plan de estudios actualizados y otros datan de 10 años de vigencia. Por lo tanto, se deberían reformular dichos planes para dar respuesta a las necesidades de la población.

En relación a las practicas supervisadas se menciona que hay una tendencia a ser desarrolladas en los últimos años de la propuesta curricular.

Para concluir, y abordando el último de los objetivos del estudio, se puede mencionar que para la obtención del título de grado más de la mitad solicitan la entrega de un trabajo final. La formación en prácticas científicas es fundamental para el desarrollo y consolidación de cualquier disciplina científica, ya que esto le permite delimitar un área de estudio definida, un cuerpo organizado de conocimientos y teorías que conforman el corpus de fundamentos validados de la profesión. (12)

Tanto la producción de una tesis de grado, como la elaboración de un trabajo integrador final requiere de una serie de habilidades para resolver problemas y tomar decisiones que demandan un alto uso de la reflexión, el control y la autorregulación. (13)

En este mismo sentido, es necesario incluir en los programas, actividades de enseñanza que se orienten a desarrollar el pensamiento crítico; entendido como las habilidades del sujeto para definir o entender completamente una situación o problema que lo encamine hacia su solución. (14); así como también la propuesta de escenarios educativos centrados en casos o en proyectos que requieren interpretar la información, la revisión de elementos informativos presentados en él y la necesidad de analizar y discutir sus puntos de vista.

Fuente de financiamiento: Proyecto acreditado por el Área Ciencia, Tecnología e Innovación para el Desarrollo de la UNR - resolución 76/2025

Referencias bibliográficas

1. Ley de Educación Superior. BORA. 1995
2. Maggio, V. Fonoaudiología, pocos alumnos y gran demanda. Colegio de Fonoaudiólogos de la Provincia de Santa Fe. 2019 <https://www.colfonosf.org.ar/fonoaudiologia-pocos-alumnos-y-gran-demanda/> (recuperado el 6/08/2024)
3. Schön, D. El profesional reflexivo. Cómo piensan los profesionales cuando actúan. Barcelona: Paidós. 1982.
4. CIFUNYP. Presentación documental para integrar las carreras del Artículo 43. 2014
5. Dirección nacional de Gestión Universitaria. <https://www.argentina.gob.ar/educacion/universidades/direccion-nacional-de-gestion-universitaria/carreras> (recuperado el 28/10/24)
6. UNR. Ordenanza 759. Ordenanza que rige la presentación de los Planes de estudios y establece los requisitos para la creación de carreras de UNR. Rosario, Santa Fe: CD. 2022.
7. Lucarelli, E. Didáctica del nivel superior. Didáctica de nivel superior, sus notas distintivas. Buenos Aires: Secretaría de publicaciones de la FFyL. 1988.
8. Sanjurjo, L. (coord.). Los dispositivos para la formación en las prácticas profesionales Homo Sapiens Ediciones. Rosario. 2009.
9. Lucarelli, E., Calvo, G., Del Rengo, P., Donato, M., Finkelstein, C., Grdey, M., Solberg, V. La enseñanza en las clínicas: una mirada hacia la comprensión de los estilos docentes universitarios. Revista de Educação PUC-Campinas, 2006. 21: 93-106.
10. UNESCO. Conferencias mundial de educación superior. 2022 <https://www.unesco.org/es/articles/la-conferencia-mundial-de-educacion-superior-de-la-unesco-hace-un-llamamiento-la-transformacion> (recuperado el 2/09/23)
11. Candau, V. Hacia Una Nueva Didáctica. Brasil: RJ Voces. 1990.
12. Miguel, S. et al. La formación en investigación en las carreras de grado de Bibliotecología y Ciencia de la Información en universidades nacionales argentinas Universidad Nacional de La Plata. 2014
13. Cangalaya, L. Habilidades del pensamiento crítico en estudiantes universitarios a través de la investigación. Desde el Sur. 2020. 12(1), pp. 141-153.
14. García Velazquez, L. et al. Pensamiento crítico para el aprendizaje. UNAM. 2020.

Dengue: una problemática de salud pública en Rosario y Gran Rosario.

Dengue: a public health problem in Rosario and Gran Rosario.

Green Camila¹, Soldano Tomas, Guerra Valentina, Molina María Pía, Molina Fausto, Vallejo Candela, Rolón Verena, Insaurrealde Alan, Gonzalo Bernardo, Sosa Tamara, Lerman Tenenbaum Damian²

¹Estudiante Facultad de Ciencias Médicas UNR,

²Médico infectólogo, docente y Vicedecano Facultad de Ciencias Médicas UNR.

Autor por correspondencia:

Molina Fausto — fausto.molina.372@gmail.com

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

El objetivo de este informe es analizar el impacto de la epidemia de dengue en los sectores más vulnerables del área metropolitana de Rosario y Gran Rosario, identificando los factores que han contribuido a la propagación del virus y evaluando las respuestas comunitarias y gubernamentales frente al aumento sostenido de casos en los últimos años. Se propone, por un lado, reflexionar acerca de la escasez de políticas públicas diseñadas desde una perspectiva territorial, que reconozca las vivencias, necesidades y demandas colectivas de las comunidades afectadas. Esto implica incorporar a la planificación sanitaria una lectura integral de los procesos geográficos, sociales, económicos, sanitarios, ambientales y culturales que atraviesan cada territorio. Por otro lado, se pone en discusión el distanciamiento progresivo entre las políticas sanitarias y las necesidades reales de la población, en un contexto donde prima una lógica de mercado cada vez más tendiente a mercantilizar la salud. A partir de ello, se plantean diferentes debates para problematizar y abordar de manera integral el proceso salud-enfermedad-atención, que no sólo considere el rol del Estado en su dimensión asistencial, sino también en su capacidad de intervención preventiva, promotora y comunitaria. En este marco, surgen múltiples interrogantes que interpelan tanto la formación de los futuros profesionales como el accionar cotidiano del equipo de salud en contextos cada día más complejo. Se hace indispensable diseñar estrategias donde el sistema de salud pueda trabajar a la par del sistema educativo y donde las medidas de prevención y promoción cumplan un rol fundamental en aquellos espacios. Finalmente, el texto invita a debatir el rol del Estado en el abordaje de problemáticas socio-sanitarias que, indudablemente, ponen en riesgo la salud colectiva y requieran respuestas integrales, sostenidas y equitativas.

Palabras claves: dengue, *Aedes Aegypti*, Salud Pública, Rosario, políticas públicas, vacunas.

Abstract

This report aims to analyze the impact of the dengue epidemic on the most vulnerable sectors of the metropolitan area of Rosario and Greater Rosario. It identifies the key factors contributing to the spread of the virus and evaluates both community and governmental responses in the context of the rising number of cases in recent years. The analysis highlights the lack of public policies grounded in the lived experiences of local residents—policies that take into account the specific

Cita sugerida: Molina, F., Green, C., Molina, M. P., Guerra, V., Soldano, T., Vallejo, C., ... Sosa, T. (2025). Dengue: Una problemática de Salud Pública en Rosario y Gran Rosario. *Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario.*, 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.132>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.132

territorial, social, economic, environmental, cultural, and health-related dynamics of each community. It also critiques the growing disconnect between health policies and the actual needs of the population, as these policies increasingly align with market-driven logics that treat health as a commodity. This context opens up critical debates around how we understand and approach the health-disease-care process, particularly with respect to the role of the State. It raises important questions regarding the training of future health professionals, the actions of healthcare teams in increasingly complex environments, and the urgent need for intersectoral strategies. In particular, it calls for greater integration between the health and education systems, with a strong emphasis on prevention and health promotion. Ultimately, the report invites reflection on the State's responsibilities in addressing socio-health challenges that clearly threaten collective well-being.

Keywords: dengue, *Aedes Aegypti*, Public Health, Rosario, Public Policies, Vaccines.

Introducción

El dengue, actualmente considerado una de las arbovirosis más relevantes a nivel mundial, provoca un impacto significativo en términos de morbilidad, mortalidad y costos económicos. Sus manifestaciones clínicas pueden variar desde cuadros asintomáticos o inespecíficos, hasta formas más graves que pueden llevar a la muerte.

Aunque históricamente su transmisión se ha circunscripto principalmente a climas tropicales, en las últimas décadas el dengue se ha expandido hacia regiones subtropicales y templadas, como resultado del cambio climático, la urbanización acelerada y no planificada, el incremento de la movilidad humana y las transformaciones en el uso de la tierra.

En la actualidad, el dengue representa una de las principales preocupaciones de salud pública cada año. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que cada año se producen más de 80 millones de infecciones, de las cuales unas 550.000 requieren hospitalización y aproximadamente 20.000 resultan fatales. Más de 2.500 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad, y más de 100 países tienen transmisión endémica. El mayor número de casos reportados hasta la fecha se registró en el año 2023, con más de 6,5 millones de casos y más de 7.300 muertes, distribuidos en más de 80 países de todas las regiones de la OMS.

La circulación simultánea de los 4 serotipos del dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) en América incrementa significativamente el riesgo de las formas graves de la enfermedad. El creciente riesgo de propagación de la epidemia se ve favorecida por múltiples factores: el crecimiento demográfico desordenado, la expansión urbana no planificada, la ampliación del rango geográfico del vector, los efectos del cambio climático global, el uso creciente de recipientes no biodegradables, y un ineficiente método de recolección de residuos sólidos, que favorece la proliferación de criaderos de *Aedes aegypti*. A esto se suman las limitaciones de las políticas públicas, que no logran abordar de manera integral las condiciones estructurales que facilitan la propagación del virus.

La estacionalidad de la transmisión es un aspecto a considerar teniendo en cuenta que los vectores han desarrollado mecanismos adaptativos para sobrevivir durante el invierno y en períodos de sequía. Si bien el clima es un factor determinante en la estacionalidad, las condiciones materiales de vida y el entorno físico modifican localmente sus efectos, generando microclimas urbanos que favorecen la persistencia del vector y la continuidad de la transmisión.

Desde la reintroducción del virus en Argentina durante los brotes de 1997-1998, el dengue ha avanzado territorialmente, manifestándose en forma de brotes esporádicos relacionados con la situación epidemiológica de otros países y restringidos a los meses de mayor temperatura.

En la ciudad de Rosario, la tendencia fue similar. En el último año, la circulación viral comenzó más temprano que en años anteriores, y en tan solo un trimestre se notificaron más de cuatro veces los casos registrados durante todo el año 2023. Para el mes de abril de 2024, el número de casos superaba los 17.000.

Esta situación motivó el presente estudio, que su propósito indagar sobre de factores que podrían explicar la mayor concentración de casos en los sectores más vulnerables de la población. Asimismo, se planteó la necesidad de reflexionar sobre la confiabilidad de las cifras oficiales reportadas y la posible subestimación de la magnitud real de la epidemia.

El objetivo de este trabajo fue relevar datos poblacionales vinculados al dengue en la ciudad de Rosario y su zona de influencia, focalizando en las condiciones sociales, ambientales y sanitarias de comunidades vulnerables. El estudio se centró en tres barrios representativos de distintos sectores del área metropolitana: Alvear e Industrial (Rosario), Camino Muerto (Granadero Baigorria) y La Ribera (Villa Gobernador Gálvez).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, exploratorio y de corte transversal en distintos sectores de la ciudad de Rosario y su área metropolitana (Gran Rosario), focalizando en cuatro barrios: Camino Muerto, Industrial, Alvear y La Ribera.

Para la recolección de datos, se utilizó un cuestionario en formato papel, previamente validado como instrumento confiable y pertinente para la obtención de información relevante. El cuestionario incluyó aspectos relacionados con las condiciones de vida, el estado de salud percibido, y el conocimiento y adopción de medidas preventivas frente al dengue. En total, se completaron 207 encuestas a partir del diálogo directo con los vecinos. La participación fue voluntaria y anónima, garantizándose la confidencialidad de los datos recabados.

La implementación del relevamiento fue llevada a cabo por estudiantes de las carreras de Medicina y Enfermería, quienes recibieron una capacitación previa en el marco del Programa de Extensión Universitaria “Avances sobre Dengue, Zika y Chikungunya: Bloqueo de Focos”. Este programa tiene entre sus objetivos la coordinación de capacitaciones, charlas y salidas a terreno que permiten a los estudiantes comprender los procesos de salud-enfermedad-atención que ponen en riesgo la salud colectiva de la población.

El cuestionario estuvo estructurado en diferentes ejes: datos personales, condiciones de vida, acceso a servicios básicos, acceso al sistema de salud, y un apartado específico dedicado al dengue. Este último incluyó el nivel de conocimiento sobre la enfermedad, la percepción de riesgo, las prácticas preventivas adoptadas, y la valoración de las intervenciones del estado, tales como campañas de prevención, acciones de fumigación y recolección de residuos, fundamentales para controlar la propagación del mosquito.

El procesamiento y análisis preliminar de los datos se realizó a través de herramientas digitales como Formularios de Google y Microsoft Excel, lo que permitió sistematizar las respuestas y explorar asociaciones entre las variables sociodemográficas, condiciones estructurales y percepción de riesgo frente al dengue.

Resultados

Los datos obtenidos a partir de las encuestas realizadas durante distintas salidas a terreno en barrios del Gran Rosario permitieron relevar múltiples dimensiones vinculadas a las condiciones de vida, el acceso a derechos básicos y las estrategias de prevención frente al dengue.

Respecto a la composición del hogar, el 23,19% de los encuestados indicó que conviven más de tres personas por dormitorio (**TABLA 1**), lo cual refleja condiciones de hacinamiento que dificultan la implementación de medidas de aislamiento en caso de diagnóstico positivo de dengue.

En cuanto al acceso al agua potable, si bien la mayoría de los encuestados manifestó contar con conexión a la red pública, en la **TABLA 1** se visualiza que el 3,38% refirió que se ven obligados a acumular agua en recipientes o tanques, lo que representa un factor de riesgo para la proliferación del mosquito *Aedes aegypti*.

Los niveles educativos alcanzados por los encuestados muestran una marcada desigualdad: sólo el 26,09% logró finalizar la escuela secundaria, y una proporción aún menor accedió a la educación terciaria o universitaria. Esta situación evidencia limitaciones estructurales en el acceso y permanencia en el sistema educativo formal.

Sin embargo, pese a esta problemática, la mayoría de las personas encuestadas demuestran un conocimiento adecuado sobre el vector y las medidas de prevención necesarias para evitar su propagación, como eliminar recipientes con agua estancada, usar repelentes y espirales.

En relación con el sistema de salud, como se refleja en la **TABLA 2**, la mayoría de los vecinos depende del sistema de salud público para sus necesidades médicas. El 83,57% de las persona que requieren medicación crónica la retiran de efectores públicos. Aproximadamente el 40% de los encuestados posee una enfermedad crónica no transmisible de base, siendo la más frecuente HTA (33,6%) seguida de DBT (20,35%) y patología tiroidea (13,3%). Muchos de ellos comentan que estas enfermedades fueron diagnosticadas luego de presentar alguna manifestación clínica, lo que refleja la dificultad para acceder al sistema de salud, y realizarse chequeos rutinarios para la detección temprana de cualquier enfermedad. Estos datos ponen de manifiesto el rol que desempeñan las instituciones públicas a través de la atención primaria de la salud (APS).

En cuanto a la problemática de dengue, en la **TABLA 2**, se observa que de los 207 encuestados, 65 afirman haber tenido dengue diagnosticado por un profesional de la salud, que representa el 31,4%

de los encuestados. Si el 80% de los casos de dengue son asintomáticos (según la OMS), es posible que el número real de personas infectadas sea considerablemente mayor. Esto implicaría que muchos de los encuestados podrían haber tenido dengue sin presentar síntomas ni buscar diagnóstico.

En los barrios visitados (Industrial, Alvear, Caminito y La Ribera), se observó ausencia de campañas de prevención individualizadas para combatir la propagación del dengue.

Como se evidencia en la **TABLA 3**, cerca de un 84% de los encuestados, utilizan repelente como método de prevención y más del 91% de ellos, lo compra, siendo solo una pequeña parte de la población (4,94%) la que accede al repelente de forma gratuita por parte del sistema de salud público. Además de la encuesta, en la charla con los vecinos surgió el planteo de que siempre había faltantes de repelente en sus centros de salud, y muchos otros desconocían que tenían la posibilidad de acceder a un repelente gratuito.

Se ve reflejado en las respuestas de la **TABLA 3**, que casi el 65% manifestó que no se había fumigado en su zona.

En cuanto a la vacunación, el 74,40% refirió conocer la existencia de la vacuna contra el dengue y el 91,30% opinó que el estado debería garantizar el acceso universal y gratuito.

La última pregunta de la encuesta es sobre una opinión acerca de cómo va a ser la situación del dengue en el próximo verano, reflejado en la **TABLA 3**. Casi el 67% de los encuestados dijo que la situación va a ser peor que el verano pasado. Teniendo en cuenta todos los datos relevados: las condiciones de vida inadecuadas, malas condiciones de las viviendas, barreras en el acceso a la salud, falta de campañas de prevención en el terreno, falta de disponibilidad de repelente, los vecinos no ven condiciones favorables para hacerle frente a la enfermedad.

TABLA 1. La tabla presenta los resultados de la encuesta, enfocándose en las condiciones de vida de la población y su impacto en la problemática epidemiológica. Los datos reflejan la relación entre estas variables y la vulnerabilidad ante la transmisión del dengue.

CONDICIONES DE VIDA		Total	Porcentaje
Hacinamiento	Si	48	23,19%
	No	152	73,43%
	No responde	7	3,38%
El agua que se usa para tomar y cocinar proviene de	Red Pública	183	88,41%
	Pozo sin bomba	5	2,42%
	Lluvia o tanque recolector	7	3,38%
	Otra/ no sabe/ no responde	12	5,80%
Depósito de excretas	Baño dentro de la casa	190	91,79%
	Letrina fuera de la casa	9	4,35%
	No responde	8	3,86%
Desagüe del baño	Red pública/cloaca	98	47,34%
	Cámara séptica/ hoyo /excavación	99	47,83%
	No responde	10	4,83%

Recolección de residuos	Si	157	75,85%
	No	44	21,26%
	No sabe/ no responde	6	2,90%
Frecuencia	Diariamente	103	65,61%
	Semanalmente	30	19,11%
	Quincenalmente	1	0,64%
	Mensualmente	1	0,64%
	No responde	22	14,01%
Quema de basura	Si	116	56,04%
	No	77	37,20%
	No sabe	14	6,76%
Nivel educativo	Primario completo	55	26,57%
	Primario incompleto	32	15,46%
	Secundario completo	42	20,29%
	Secundario incompleto	64	30,92%
	Terciario/Universitario completo	2	0,97%
	Terciario/Universitario incompleto	10	4,83%
	No responde	2	0,97%
¿Se ha fumigado el barrio?	Si	70	33,82%
	No	134	64,73%
	No responde	3	1,45%

TABLA 2. La tabla muestra los resultados de las preguntas sobre el acceso a la salud en relación con el dengue. Se analizan variables como la disponibilidad de centros de salud, calidad de la atención y conocimiento de la enfermedad por parte de la población.

SALUD		Total	Porcentaje
¿Cuándo usted se enferma, a dónde recurre para atenderse?	Hospital	55	23,61%
	Centro de Salud	149	63,95%
	Medicina no tradicional	1	0,43%
	Automedicación	4	1,72%
	Privado	24	10,30%
	No responde	0	0,00%
Enfermedad diagnosticada	Si	80	38,65%
	No	125	60,39%
	No responde	2	0,97%
¿Cuál?	HTA	38	33,63%
	DBT	23	20,35%
	Tiroidea	15	13,27%
	Cardiopatías	8	7,08%
	Chagas	6	5,31%
	Sobrepeso-Obesidad	3	2,65%
	Dislipemias	3	2,65%
	Enfermedad pulmonar	2	1,77%
	Otras	15	13,27%
¿Toma medicación crónica?	Si	61	31,61%
	No	132	68,39%
	No responde	0	0,00%
¿Cómo accede a ella?	La compra	8	11,11%
	Retira en efector público	60	83,33%
	Retira por obra social	3	4,17%
	No responde	1	1,39%

¿Tuvo dengue?	Si	65	31,40%
	No	142	68,60%
	No sabe/ no responde	0	0,00%
¿Ha habido campañas de prevención en relación al dengue?	Si	49	23,67%
	No	155	74,88%
	No responde	3	1,45%

TABLA 3. La tabla presenta los resultados de una encuesta sobre el conocimiento, prevención y acceso a la atención en relación con el dengue. Se incluyen datos sobre la asistencia a centros de salud, síntomas reportados, uso de repelente, medidas preventivas adoptadas y conocimiento sobre la vacuna contra el dengue. Además, se indaga en la percepción de la población respecto a la responsabilidad del Estado en la provisión de la vacuna. Los resultados reflejan el nivel de información y las prácticas de prevención dentro de la comunidad.

DENGUE		Total	Porcentaje
¿Pudiste acercarte al centro de salud/hospital más cercano? (En caso de haber tenido Dengue).	Si	52	82,54%
	No	11	17,46%
	No responde	0	0,00%
Síntomas (En caso de haber tenido Dengue).	Fiebre	60	25,75%
	Cefalea, mialgias, artralgias	59	25,32%
	Náuseas-Vómitos	35	15,02%
	Cansancio intenso	33	14,16%
	Manchas en la piel	22	9,44%
	Picazón	18	7,73%
	Sangrado en nariz/encías	6	2,58%
¿Utiliza repelente?	Si	172	83,09%
	No	35	16,91%
	A veces	0	0,00%
	No responde	0	0,00%

¿Dónde lo consigue?	Lo compra	149	91,98%
	Centro de salud	8	4,94%
	Ambas	5	3,09%
¿Cuáles medidas de prevención conoces/ implementas?	Vaciar y limpiar recipientes	163	33,47%
	Mantener el pasto corto	51	10,47%
	Uso de espirales	88	18,07%
	Uso de repelentes	129	26,49%
	Repelentes caseros	39	8,01%
	Ninguna	17	3,49%
¿Usted sabe dónde se crían los mosquitos?	Si	176	85,85%
	No	24	11,71%
	No responde	5	2,44%
¿Conoce de la vacuna?	Si	154	74,40%
	No	53	25,60%
¿Crees que el Estado debería garantizar el acceso de toda la población a la vacuna?	Si	189	91,30%
	No	9	4,35%
	No responde/ No sabe	9	4,35%
¿Cómo cree que va a ser el próximo verano?	Mejor	23	11,11%
	Igual	36	17,39%
	Peor	138	66,67%
	No sabe/ no contesta	10	4,83%

Discusión

Los resultados obtenidos ponen en evidencia las dificultades en el acceso a la educación y a los servicios de salud pública en las áreas estudiadas. Aunque los boletines epidemiológicos provinciales⁶ y nacionales⁷ proporcionan datos cuantitativos sobre la incidencia del dengue, no abordan en detalle las barreras estructurales relacionadas con la educación y el acceso a la salud. Los hallazgos aportan información valiosa que subraya la necesidad de considerar estos determinantes sociales en las estrategias de prevención y control del dengue.

Hemos reportado que el 31% de los casos en los barrios visitados resultaron positivos para dengue. Según el Boletín Epidemiológico Nacional correspondiente a la temporada 2023/2024, se registraron 232.996 casos de dengue en Argentina, con una incidencia acumulada de 495 casos por cada cien mil habitantes. De estos, el 90% fueron considerados autóctonos, el 7% en investigación y el 3% importados. Además, se reportaron 512 casos de dengue grave y 161 muertes relacionadas, lo que representa una tasa de letalidad del 0,069%⁸. Algunos informes periodísticos señalan que,

en 2024, Argentina fue uno de los países más afectados en la región, junto con Brasil y México¹⁰. Estos datos reflejan una alta incidencia de la enfermedad a nivel nacional, consistente con los hallazgos de tu estudio en Rosario y Gran Rosario.

Por otro lado, señalamos que el acceso al repelente es limitado debido a su costo, lo que dificulta su uso regular como medida preventiva. Durante la temporada 2023/2024, se reportaron aumentos significativos en los precios de los repelentes, con incrementos de hasta el 100% y escasez en diversos puntos de venta⁸. Esta situación llevó al gobierno argentino a autorizar la importación de repelentes sin intervención de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y exentos de impuestos, con el objetivo de mitigar la escasez. Es relevante mencionar que, en los últimos dos meses de 2024, la producción de repelentes en Argentina superó las 28 millones de unidades⁹, con el objetivo de combatir esta escasez vivida en verano anterior. Sin embargo, la disponibilidad no garantiza el acceso equitativo, especialmente en comunidades de bajos recursos, lo que refuerza los hallazgos sobre las barreras económicas que enfrentan las comunidades para implementar medidas preventivas efectivas.

A la hora de intentar comparar nuestro estudio con alguno similar, nos encontramos con que no hay informes de esta índole. Evidenciamos que la situación epidemiológica del dengue es una problemática reciente en nuestra región, ya que un estudio realizado en Rosario, en 2004, sobre estrategias de prevención del dengue, señaló la ausencia de casos autóctonos en ese momento, a pesar de la presencia del mosquito *Aedes aegypti*¹¹. Sin embargo, investigaciones más recientes indican un cambio en la situación epidemiológica. Por ejemplo, un estudio del CONICET documenta que, desde 1997, Argentina ha experimentado sucesivos brotes de dengue, especialmente en los meses más cálidos, y que estos brotes están estrechamente relacionados con situaciones similares en países vecinos¹². Esta evolución resalta la creciente necesidad de abordar factores como el acceso a la educación, la salud pública y las medidas preventivas, aspectos que nuestro trabajo ha identificado como áreas críticas de intervención.

El cambio climático está desempeñando un papel clave en la propagación del dengue, como advierte la Dra. Katie Anders, Directora de Evaluación de Impacto del World Mosquito Program, “Las temperaturas globales en aumento están provocando una expansión en las áreas donde prosperan los mosquitos. Esto pone en riesgo a más comunidades y hace que más meses al año se vuelven favorables para la transmisión de enfermedades en lugares ya proclives a las enfermedades transmitidas por mosquitos.”¹³. Esto significa que regiones que antes no enfrentaban brotes de dengue ahora se están viendo afectadas, y aquellas que ya tenían presencia del virus están experimentando temporadas de transmisión más largas.

Además, los eventos climáticos extremos, como huracanes e inundaciones, generan acumulaciones de agua estancada que sirven como criaderos ideales para los mosquitos. Este escenario supone un desafío creciente para los sistemas de salud, que deben adaptarse a un aumento en la incidencia del dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores. La relación entre el cambio climático y la expansión del dengue resalta la necesidad urgente de fortalecer las estrategias de prevención y control, incluyendo la vigilancia epidemiológica, el control del mosquito y la concientización de la población sobre las medidas de protección.

En resumen, los hallazgos son coherentes con las tendencias actuales reportadas en estudios previos y datos oficiales; aportan información adicional sobre los desafíos socioeconómicos que afectan la prevención y el control del dengue en Rosario y zonas de interés. Creemos así, que esta información es esencial para el desarrollo de políticas públicas más integrales y efectivas.

Conclusión

Destacamos la importancia de entender al Dengue como una enfermedad de origen multifactorial, donde confluyen factores medioambientales y socioeconómicos, cuyo abordaje debe ser intersectorial con la participación de la comunidad. Las políticas en salud pública juegan un rol crítico en establecer el nexo entre los distintos sectores (efectores de salud, centros comunitarios, vecinales, universidades, escuelas, la población en sí, etc.) y fijar un plan de acción con el abordaje propuesto. Con consideración del contexto social y comunitario en el que se desarrollan, para no que sean ignoradas las particularidades de cada barrio, como las condiciones socioeconómicas, los hábitos culturales y las dinámicas comunitarias, lo que limita la efectividad de las campañas.

Por eso, es esencial que las campañas de prevención se diseñen de manera colaborativa, considerando las particularidades locales y fomentando una verdadera participación comunitaria, para así abordar de manera efectiva la problemática del dengue y otras enfermedades transmitidas por

vectores, para las cuales el cambio climático juega un rol crítico. Por eso es que el gobierno nacional debería asumir la responsabilidad de diseñar políticas integrales que combinen la lucha contra el cambio climático con la protección de la salud pública, brindando un plan de acción federal y directrices claras a las jurisdicciones provinciales, promoviendo una respuesta equitativa y sustentable en todo el territorio..

Agradecimientos: a la Secretaría de Extensión Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas UNR, a todas las instituciones que nos recibieron y a aquellos estudiantes que participaron del Programa de Extensión Universitaria.

Fuentes de financiamiento: no presenta.

Referencias Bibliográficas

1. Waggoner, J.J., et al., Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2016. 63(12): p. 1584-1590.
2. Bhatt, S., et al., The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 2013. 496(7446): p. 504-507.
3. Brady, O.J., et al., Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2012. 6(8): p. e1760.
4. Reiter P. Oviposition, dispersal, and survival in *Aedes Aegypti*: implications for the efficacy of control strategies. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007;7(2):261-73.
5. Reiter P, Gubler DJ. Surveillance and control of urban dengue vectors. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. New York: CAB International 1997; p. 425-462.
6. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - AISLAMIENTO SOCIAL, PREVENTIVO y OBLIGATORIO y DISTANCIAMIENTO SOCIAL, PREVENTIVO y OBLIGATORIO - Decreto 875/2020. (s. f.). <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/237062/20201107>
7. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - AISLAMIENTO SOCIAL, PREVENTIVO y OBLIGATORIO y DISTANCIAMIENTO SOCIAL, PREVENTIVO y OBLIGATORIO - Decreto 875/2020. (s. f.). <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/237062/20201107>
8. Wikipedia contributors. (2025, 4 marzo). 2024 dengue epidemic in Argentina. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/2024_dengue_epidemic_in_Argentina
9. Salud informa la actualización del Boletín Epidemiológico Nacional. (2024, 25 noviembre). Argentina.gob.ar .<https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-informa-la-actualizacion-del-boletin-epidemiologico-nacional-6>
10. Coto, D. (2024, 10 diciembre). Dengue cases set a new record in the Americas this year as deaths surge|AP News. AP News. <https://apnews.com/article/dengue-americas-caribbean-record-c7ba61d2800953336f23f9b954flaa6>
11. Estrategias de prevención de dengue – Rosario, Argentina. (2004). En SciELO. <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/8JvdjshMRqPWLWYkySG-7QbJ/?format=pdf>
12. Nuevo estudio ante el avance del dengue en zonas templadas de la Argentina. (s. f.). CONICET. <https://www.conicet.gov.ar/nuevo-estudio-ante-el-avance-del-dengue-en-zonas-templadas-de-la-argentina/>
13. Explicativo: Cómo el cambio climático está amplificando las enfermedades transmitidas por mosquitos|World Mosquito Program. (s. f.). World Mosquito Program. <https://www.worldmosquitoprogram.org/es/noticias-historias/historias/explicativo-como-el-cambio-climatico-esta-amplificando-las>

Estudio del efecto vasodilatador de proantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia*

Study of the vasodilatory effect of proanthocyanidins extracted from *Ligaria cuneifolia*

Natasha Gerschcovsky¹, Marcela Knox⁴, Cristina Carnovale², Marcelo Wagner³, Raul Vinet², Alejandra Luquita¹

¹ Cátedra Biofísica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

² Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR - CONICET.

³ Cátedra de Farmacobotánica. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

⁴ Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Chile.

Autor por correspondencia:

Natasha Gerschcovsky — ngerschcovsky@gmail.com

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

Introducción: La infusión del extracto crudo *Ligaria cuneifolia* (Lc) hospedante Chañar) se utiliza en medicina popular por una supuesta acción antihipertensiva (1,2,3).

Objetivo: Investigar el potencial efecto vasoactivo PLc sobre anillos de aorta aislada de ratas (4).

Materiales y métodos: Los anillos fueron colocados en una cámara de 20 mL con solución de Krebs-Henseleit modificada con la siguiente composición (mM): NaCl 122,0, KCl 4,7, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 15,0, glucosa 11,5 y EDTA 0,026 (KHM), a 37 grados de temperatura, equilibrándose durante 60 min. La tensión isométrica de los vasos se midió usando un transductor de desplazamiento de fuerza conectado a un polígrafo. Posteriormente, los anillos fueron contraídos con 20mL de KCl 70 mM el cual fue preparado reemplazando equimolarmente NaCl en la solución de Krebs-Henseleit modificada, repitiendo el procedimiento hasta conseguir una contracción máxima estable; post-estabilización de 10 min., los vasos fueron contraídos con fenilefrina 0,3 ml (Phe; 0,1μM) y, al alcanzar una contracción máxima estable, se agregó PLc en concentraciones crecientes (7,14 x 10⁻⁶; 7,14 x 10⁻⁵; 7,14 x 10⁻⁴; 7,14 x 10⁻³; 7,14 x 10⁻²; 7,14 x 10⁻¹; y 71,4 μg/mL) siendo el volumen final de la solución los 20 ml de la cámara, construyendo una curva concentración-respuesta. Luego, los vasos fueron contraídos nuevamente con K⁺ y finalmente se hace el ensayo de acetilcolina que consiste en agregar 0,3 ml de 0,1 uM de fenilefrina y una vez que se alcanza una respuesta estable se agrega 0,3 mL de acetilcolina desde una concentración de 1 uM. Resultados: La concentración de PLc que indujo la relajación máxima fue 71,4 μg/mL. La que produce un 50% de relajación (EC50) de 6,86 μg/mL (n=4) fue estimada a través de una ecuación logística de 4 parámetros (R² = 0.92). Discusión: PLc posee efecto vasodilatador dependiente de endotelio, su remoción mecánica anula esta actividad. El efecto alcanzó una magnitud equivalente a la respuesta máxima inducida por ACh, de un 80% respecto a la tensión basal

Conclusión: Esto apoyaría el uso popular de PLc como hipotensor.

Palabras claves: *Ligaria Cuneifolia*, Proantocianidinas, Hipotensor, Vasodilatación, Hipotensor

Cita sugerida: Gerschcovsky, N., Knox, M., Carnovale, C., Wagner, M., Vinet, R., & Luquita, A. (2025). Estudio del efecto vasodilatador de proantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia*: Proantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia* (PLc). Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.114>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.114

Referencias:

1. Abbiatti D. Las Lorantáceas Argentinas. Rev Mus La Plata (N. S.), Sec Bot. 1946; 7:1-110.
2. G. Scarpa, M. Montani, 'Etnobotánica médica de las 'ligas' (Loranthaceae sensu lato) entre indígenas y criollos de Argentina', Dominguezia 2011;27, 5-19.
3. C. Dobrecky, S. Lucangioli, M. Wagner. The Argentine Mistletoes *Ligaria cuneifolia* (Ruiz & Pav.) Tiegh (Loranthaceae) and *Phoradendron liga* (Gillies ex Hook. & Arn.) Eichler (Santalaceae): Thirty Years of Research; Wiley VCH Verlag; Chemistry and Biodiversity; 19; 10; 9-2022; 1-20: e202200565, <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200565>
4. T. Fernández, M. Wagner, B. G. Varela, R. A. Ricco, S. E. Hajos et al. Estudio de un muérdago argentino, el hemiparásito *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh. (Loranthaceae). J Ethnopharmacol. 1998;62(1):25-34,

Summary

Introduction: The infusion of the crude extract *Ligaria cuneifolia* (Lc host Chañar), is used in folk medicine for its supposed antihypertensive action (1,2,3).

Objective: To investigate the potential vasoactive effect of proanthocyanidin-enriched extract extracted from Lc (PLc) on isolated rats aortic rings (4).

Materials and Methods: aorta rings were placed in a 20 mL chamber with modified Krebs-Henseleit solution with the following composition (mM): NaCl 122.0, KCl 4.7, CaCl₂ 2.0, MgCl₂ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 15.0, glucose 11.5 and EDTA 0.026 (KHM), at 37 degrees Celsius, balancing out for 60 min. Isometric vessel tension was measured with a force displacement transducer connected to a polygraph.

Subsequently, the rings were then contracted with 20 mL of 70 mM KCl prepared by equimolar replacement of NaCl in the modified Krebs-Henseleit solution, repeating the procedure until a stable maximal contraction was achieved; post-stabilization was 10 min. Then the vessels were contracted with 0.3 ml phenylephrine (Phe; 0.1 µM) and, upon reaching a stable maximum contraction, PLc was added in increasing concentrations (7.14 x 10⁻⁶; 7.14 x 10⁻⁵; 7.14 x 10⁻⁴; 7.14 x 10⁻³; 7.14 x 10⁻²; 7.14 x 10⁻¹; and 71.4 µg/mL) with the final volume of the solution being 20 ml of the chamber, constructing a concentration-response curve.

Subsequently, the vessels were contracted again with K⁺ and finally the acetylcholine test was performed, which consists of adding 0.3 ml of 0.1 µM phenylephrine and once a stable response is reached, 0.3 mL of acetylcholine is added from a concentration of 1 µM.

Results: The concentration of PLc that induced maximal relaxation was 71.4 µg/mL. The PLc concentration producing 50% relaxation of 6.86 µg/mL (n=4) was estimated using a 4-parameter logistic equation (R² = 0.92).

Discussion: PLc has an endothelium-dependent vasodilator effect, the mechanical removal of the endothelium abolishes the relaxant activity of PLc. It reached a magnitude equivalent to the maximal ACh-induced response of about 80% of basal tension.

Conclusion: Results support the popular use of PLc. as a hypotensive.

Key words: *Ligaria Cuneifolia*; Proanthocyanidins; Hypotensive; Vasodilatation; Hypotensor

References:

1. Abbiatti D. Las Lorantáceas Argentinas. Rev Mus La Plata (N. S.), Sec Bot. 1946; 7:1-110.
2. G. Scarpa, M. Montani, 'Etnobotánica médica de las 'ligas' (Loranthaceae sensu lato) entre indígenas y criollos de Argentina', Dominguezia 2011;27, 5-19.
3. C. Dobrecky, S. Lucangioli, M. Wagner. The Argentine Mistletoes *Ligaria cuneifolia* (Ruiz & Pav.) Tiegh (Loranthaceae) and *Phoradendron liga* (Gillies ex Hook. & Arn.) Eichler (Santalaceae): Thirty Years of Research; Wiley VCH Verlag; Chemistry and Biodiversity; 19; 10; 9-2022; 1-20: e202200565, <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200565>
4. T. Fernández, M. Wagner, B. G. Varela, R. A. Ricco, S. E. Hajos et al. Estudio de un muérdago argentino, el hemiparásito *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh. (Loranthaceae). J Ethnopharmacol. 1998;62(1):25-34,

Introducción

Ligaria cuneifolia (L. *cuneifolia*), popularmente conocida como "liga", "liguilla" o "muérdago criollo", es una planta hemiparásita de amplia distribución en las zonas centro y norte de la República Argentina (1). La infusión de esta planta se utiliza en medicina tradicional para disminuir la presión arterial y dar mayor fluidez a la sangre, al disminuir el exceso de colesterol (2).

El extracto crudo de *L. cuneifolia* está constituido por distintos flavonoides, tales como quercetina, catequina, leucoantocianidinas y proantocianidinas en diferentes grados de polimerización (3,4).

En estudios previos realizados en ratas normocolesterolémicas (5,6), observamos que el tratamiento con el extracto crudo de *L. cuneifolia* (hospedante el Chañar) provoca una disminución en el nivel plasmático de colesterol asociado a un incremento en la viscosidad sanguínea y a una disminución de la deformabilidad eritrocitaria.

En estudios realizados en ratas Wistar machos normocolesterolémicas utilizando extractos enriquecidos con diferentes flavonoides (7,8) observamos que el extracto enriquecido en proantocianidinas en dosis crecientes (1,2; 4 y 6 mg/100g Peso Corporal), condujo a un descenso en los niveles de colesterol plasmático, sin alterar la viscosidad sanguínea ni la deformabilidad eritrocitaria (9,10). Además, el extracto condujo a una disminución del colesterol en plasma y LDL-Co, en parte debido a un aumento de la excreción biliar de ácidos biliares y colesterol (11,12).

Si bien la infusión de *L. cuneifolia* se utiliza en medicina popular por una supuesta acción antihipertensiva, las evidencias experimentales también muestran un efecto presor, que puede estar acompañado de vasodilatación y efectos cardíacos variables. Esta diversidad de efectos puede estar relacionada con los hospedantes sobre los cuales fueron recolectados los diferentes ejemplares (12). Es así como las infusiones obtenidas a partir de ejemplares de *L. cuneifolia* recolectados sobre “molle” o *Schinus polygamus* (Cav.) Cabr. (Anacardiaceae), produjeron un incremento de la presión sanguínea arterial indicando la presencia de un agente vasoactivo presor. También se ha observado una fase hipotensora secundaria y una caída de la frecuencia cardíaca. Experimentos realizados en perros también muestran, tanto incremento como descenso de la presión arterial (13).

El efecto presor de extractos de esta planta ha sido atribuido a la tiramina, amina de acción indirecta, cuya presencia fue detectada en muestras provenientes de las provincias de Córdoba, Mendoza, San Juan, Catamarca, Salta y Entre Ríos (13).

La administración de infusiones de *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia* vía endovenosa a ratas conscientes indican que esta planta contendría un agente vasoactivo con efecto presor e hipotensor, en donde el efecto presor sería mediado por una acción directa sobre adrenoreceptores alfa, mientras que el efecto hipotensor se visualizaría luego del bloqueo adrenérgico alfa (14). Los estudios realizados con extractos acuosos de “muérdago criollo” en modelos animales han permitido establecer efectos biológicos sobre el sistema cardiovascular. De esta manera, los efectos cardiovasculares observados indican que las infusiones de *L. cuneifolia* producen, según el hospedante, un efecto presor acompañado, o no, de vasodilatación, y un efecto cardíaco variable (12).

Hasta el momento no se han realizado estudios sobre contractibilidad vascular utilizando la fracción enriquecida en proantocianidinas extraída de *L. cuneifolia*, siendo el hospedante el Chañar. Sobre esta base, el presente trabajo tiene por objetivo evaluar el potencial efecto vasoactivo de esta fracción enriquecida de proantocianidinas sobre la contractibilidad de anillos de aorta de ratas Sprague-Dawley.

Objetivo

Investigar el potencial efecto vasoactivo del extracto enriquecido de proantocianidina extraída de *Ligaria cuneifolia* sobre anillos de aorta aislada de rata.

Materiales y metodos

Preparación del material vegetal. El material vegetal fue recolectado en Sierra Chica, localidad de Carlos Paz, Córdoba, República Argentina, siendo el hospedante el Chañar (*Geoffroea decorticans* (Gill. ex H. et A.) Burk.), perteneciente a la familia Fabaceae. Los ejemplares fueron desecados a temperatura ambiente. El material seco se molió y se 200 mg de material molido se realizaron tres extracciones con 1000 ml de una solución de metanol al 80 % (a temperatura ambiente durante 24 h). El extracto fue concentrado en evaporador rotatorio a presión reducida hasta sequedad, la masa del extracto seco obtenido es de 1,95 mg. Se disolvió en 50 ml de metanol 80 %. y se agregaron 10 ml de HCL 2 N y se calentó a baño María durante 30 min a 100 °C, la solución resultante se llevó a ebullición durante 60 min a 100 °C. Luego de enfriar la solución se procedió a la extracción de las aglicanas mediante una partición líquido-líquido con pequeñas porciones (1,0 a 2,0 ml) de acetato de etilo. Por último, se concentró el extracto en evaporador rotatorio hasta sequedad.

Preparación del extracto enriquecido de PLc. Se preparó una solución madre con una concentración de 71,4 mg/mL (1:9 ETOH-H₂O). A partir de esta solución se realizaron 5 diluciones

seriadas de base 10 (0,000714-7,14 mg/mL). La solución madre se preservó a una temperatura de -20 °C hasta su uso. Las diluciones fueron preparadas el mismo día del ensayo (30 min antes de ser utilizadas).

Preparación de anillos de aorta de rata. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (con un peso de 240 a 280 g) alojadas en condiciones ambientales estándar con libre acceso a alimento y agua. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Valparaíso (CIBICA 065-2015) y cumplieron con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (15). Todos los productos químicos fueron de Merck (Darmstadt, Alemania).

Las ratas fueron sometidas a eutanasia mediante una sobredosis de inhalación de CO₂ y posterior dislocación cervical. Se extrajo la aorta torácica y se montó en un baño de tejido de acuerdo con lo descrito previamente (16). Brevemente, la aorta se disecó, se eliminó el tejido conectivo y se dividió en anillos (4-5 mm de longitud). Los anillos se montaron entre dos lengüetas de acero inoxidable en forma de "L" y se colocaron en una cámara de 20 mL que contenía una solución de Krebs-Henseleit modificada (KHM) con la siguiente composición (mM): NaCl 122,0, KCl 4,7, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 15,0, glucosa 11,5 y EDTA 0,026(KHM), a 37 grados de temperatura, equilibrándose durante 60 min. La tensión isométrica de los vasos se midió usando un transductor de desplazamiento de fuerza conectado a un polígrafo. Los anillos montados se tensaron a una tensión basal de 2 g y se dejaron equilibrar durante 60 min. Posteriormente, los anillos fueron contraídos con 20mL de KCl 70 mM, el cual fue preparado reemplazando equimolarmente por el NaCl en la solución de KHM, repitiendo el procedimiento hasta conseguir una contracción máxima estable.

Ensayo del extracto enriquecido de PLc. ; Luego de un período adicional de estabilización de 10 min., los vasos fueron contraídos con fenilefrina 0,3 ml (Phe; 0,1μM) y, al alcanzar una contracción máxima estable, se agregó PLc en concentraciones crecientes (7,14 x 10⁻⁶; 7,14 x 10⁻⁵; 7,14 x 10⁻⁴; 7,14 x 10⁻³; 7,14 x 10⁻²; 7,14 x 10⁻¹; y 71,4 μg/mL) siendo el volumen final de la solución los 20ml de la cámara, construyendo una curva concentración-respuesta. A continuación, los vasos fueron contraídos nuevamente con K⁺ y finalmente se hace el ensayo de acetilcolina que consiste en agregar 0,3 ml de 0,1 uM de fenilefrina y una vez que se alcanza una respuesta estable se agrega 0,3 mL de acetilcolina desde una concentración de 1 uM.

Analisis Estadístico

Los datos se analizaron y graficaron con el programa Prism 7 (GraphPad,USA) instalado con un equipo para Macintosh con sistema operativo MacOSBig Sur. Para calcular la concentración del extracto de PLc que ocasionó 50% de la tensión máxima (EC₅₀) se utilizó una ecuación logística de 4 parámetros R². Los datos se analizaron mediante ANOVA de dos vías (relajación vs concentración) aceptándose a priori una p<0.05 como indicador de diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran como la media del grupo ± error estándar de la media (SEM).

Resultados

La Fig. 1 muestra un registro representativo de la evaluación del potencial vasodilatador de PLc en anillos de aorta aislada de rata. Los ejes del registro indican: la ordenada: la tensión (g) y la abscisa: el tiempo (mseg). Luego del período de estabilización y como se observa en la figura, un anillo de aorta sometido a una tensión basal de 2 g es contraído tres veces consecutivas mediante una solución despolarizante de KHM con KCl 70 mM (K⁺ 70 mM). Posteriormente el vaso fue contraído con Phe (0,1 μM) y, una vez que alcanzó una contracción máxima estable, se agregó PLc en concentraciones crecientes (como fue descrito en materiales y métodos) con el propósito de construir una curva concentración-respuesta (Figura 2). A continuación, el vaso fue contraído como fue descrito en materiales y métodos

Los resultados muestran que PLc posee un efecto vasodilatador que alcanza una magnitud equivalente a la respuesta máxima inducida por ACh (μM) del orden de un 80% respecto a la tensión basal. La concentración de PLc que indujo la relajación máxima fue 71,4 μM. La que produce un 50% de relajación (EC₅₀) de 6,86 μg/mL (n=4) fue estimada a través de una ecuación logística de 4 parámetros (R² = 0.92).

Un aspecto relevante de la vasodilatación inducida por PLc es que ella depende absolutamente de la presencia de endotelio ya que la remoción mecánica de este tejido anula completamente la actividad relajadora de PLc.

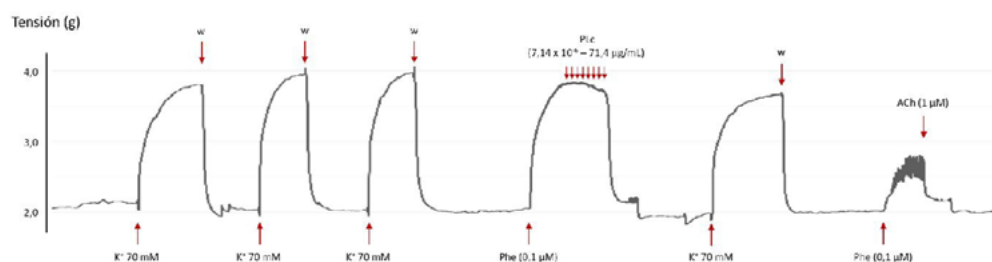


Figura 1. Registro representativo de ensayo de actividad vasodilatadora de PLc en anillos aislados de aorta de rata. En el registro se observan cambios en la tensión basal (2 g) de un anillo de aorta en respuesta a tres adiciones sucesivas de KCl 70 mM, (los anillos fueron contraídos con 20 mL de KCl 70 mM, el cual fue preparado reemplazando equimolarmente por el NaCl en la solución KHM) frente a curva concentración-respuesta de PLc en vaso pre-contraído con 0,3 mL de Phe (0,1 µM), en respuesta a una nueva adición de KCl 70 mM y finalmente frente a la adición con 0,3 mL de ACh (1 µM) en vaso pre-contraído con Phe (0,1 µM).

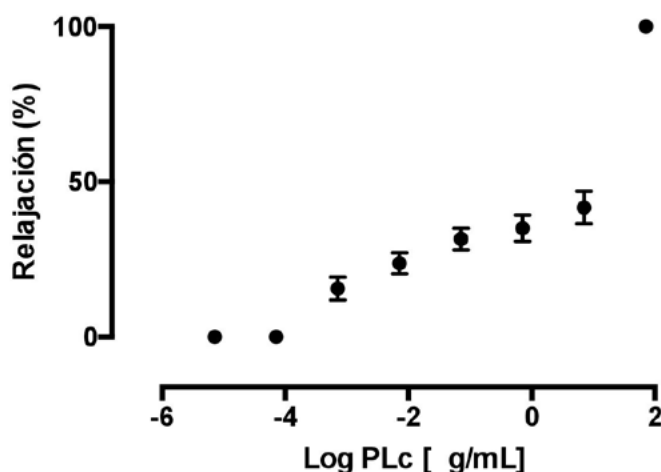


Figura 2. Curva concentración-respuesta de PLc en anillos aislados de aorta de rata. La Fig. 2 muestra la curva concentración-respuesta de PLc a partir de la cual se estimó una EC₅₀ de 6,86 µg/mL (n=4) utilizando para ello una ecuación logística de 4 parámetros (R² = 0,92). Los resultados se muestran como la media del grupo ± error estándar de la media (SEM).

Los ensayos también incluyeron la evaluación del potencial vasoconstrictor de PLc. Sin embargo, como lo muestra la Fig. 3, PLc ensayado en el mismo rango de concentraciones utilizado para evaluar su potencial vasodilatador, no produjo cambios en la tensión basal con lo cual se descarta un efecto vasoconstrictor significativo en anillos de aorta de rata.

Discusión

La implementación de esta técnica permitirá evaluar el efecto de plantas argentinas que actúan sobre el músculo liso vascular, como un método de filtro para la búsqueda de principios activos con acción cardiovascular.

Los resultados muestran que PLc posee un efecto vasodilatador que alcanza una magnitud equivalente a la respuesta máxima inducida por ACh (1 µM) del orden de un 80% respecto a la tensión basal. Un aspecto importante de la misma es que el efecto vasodilatador observable es dependiente de endotelio ya que la remoción mecánica del mismo anula completamente la actividad relajadora de PLc.

Otros estudios realizados con el extracto crudo de *Ligaria cuneifolia* demostraron un efecto presor (14) Este tipo de efecto se debe a que por lo menos una de las moléculas que componen el extracto acuoso de *Ligaria cuneifolia* tiene un efecto agonista de los receptores de alfa 1(17).

Por eso se debe aclarar que la acción farmacológica de una planta puede resultar de la acción aditiva y/o sinérgica de varios principios activos (18) .En nuestro extracto el efecto presor no se debería a la fracción de proantocianidina ya que en nuestro estudio, pusimos en evidencia que PLc no posee efecto vasoconstrictor.

Existen otras plantas que tienen un efecto vasodilatador similar como el extracto acuoso de *Salvia scutellarioides* que a una concentración de 20 mg/dl obtuvo una tensión máxima para fenilefrina de $1.4g \pm 0.15$, igual a una disminución de la tensión máxima de 54% en comparación con la curva control para fenilefrina. Otras plantas de la familia Lamiaceae como la *Satureja obovata* y la *Orthosiphon aristatus* presentan un efecto vasodilatador parecido al de la *S. scutellarioides* (19,20).

La continuidad de los estudios con PLc se justifica debido a la relativa seguridad de la planta en seres humanos, el amplio uso en la medicina tradicional (21) y los resultados positivos obtenidos en los modelos animales e in vitro (22) y en infusiones administradas en pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia que recibieron infusión de *Ligaria cuneifolia* (23). Específicamente, se deben aislar los principales principios activos de la planta y definir sus características farmacodinámicas, con lo que se puede dar comienzo a los ensayos clínicos fase I en seres humanos.

Conclusiones

Estos resultados permiten proponer el uso de PLc como un agente vasodilatador. Este efecto sumado al efecto hipolipemiante demostrado por estudios previos, nos permiten sugerir a PLc como un potencial agente farmacológico cardioprotector.

Fuentes de financiamiento: Award, Distinction and Distinction of International Experiences” Resolution No. 526/2018. Joint research scholarship project investigation with the Faculty of Pharmacy of Valparaiso, Faculty of Pharmacy, University of Buenos Aires, Faculty of Medical Sciences, National University of Rosario and IFISE-Conicet (National Scientific and Technical Research Council).

Agradecimientos: Universidad Nacional de Rosario

Referencias bibliográficas

1. Abbiatti D. Las Lorantáceas Argentinas. Rev Mus La Plata (N. S.), Sec Bot. 1946; 7:1-110.
2. G. Scarpa, M. Montani, 'Etnobotánica médica de las 'ligas' (Loranthaceae sensu lato) entre indígenas y criollos de Argentina', Dominguezia 2011;27, 5-19.
3. Dobrecky, S. Lucangioli, M.Wagner. The Argentine Mistletoes *Ligaria cuneifolia* (Ruiz & Pav.) Tiegh (Loranthaceae) and *Phoradendron liga* (Gillies ex Hook. & Arn.) Eichler (Santalaceae): Thirty Years of Research; Wiley VCH Verlag; Chemistry and Biodiversity; 19; 10; 9-2022; 1-20: e202200565, <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200565>
4. T. Fernández, M. Wagner, B. G. Varela, R. A. Ricco, S. E. Hajos et al. Estudio de un muérdago argentino, el hemiparásito *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh.(Loranthaceae). J Ethnopharmacol. 1998;62(1):25-34,
5. G.Mengarelli, A. Dominighini, M. Ferrero, et al. Evaluation of hemorheologic parameters and biliary secretion in *Ligaria cuneifolia* (Argentine mistltoe) extracted treated rats. Pharm Biol. 2001;39(6): 435-439.
6. A. Dominighini, M. Ferrero, G. Mengarelli et al. Hemorrhheologic changes induced by aqueous extract of *Ligaria cuneifolia*: Treatment bytwo different administration routes.Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2004; 31(2):113-21.
7. M. Ferrero, D. Crosetti, A. Dominighini, 'Effect of the vehicle polyvinylpyrrolidone and the Methanolic Fraction of *Ligaria cuneifolia* (Argentine Mistletoe) extract on hemorheological properties and biliary secretion in rats. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2007; 36: 95-104.
8. A. Dominighini, M. Ferrero, M. Wagner et al. Effect of *Ligaria cuneifolia* catechin- and quercetin- enriched fractions on hemorheology and plasma cholesterol. Clin Hemorheol Microcirc. 2010; 44: 1-9.
9. D.Crosetti, M. Ferrero, A. Dominighini, et al. Efecto in vitro de proantocianidina extraída de *Ligaria cuneifolia* (Lc) sobre la deformabilidad, resistencia osmótica y forma eritrocitaria. Medicina 2006;66(2):26
10. A. Dominighini, M. Ferrero, D. Crosetti, et al. Effects of proanthocyanidin enriched extract from *Ligaria cuneifolia* on plasma cholesterol and hemorheological parameters.In vivo and In vitro studies. Clin Hemorheol Microcirc. 2015; 60: 317-325.
11. A. Dominighini, M. Ferrero, D. Crosetti, et al. Efecto de prantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia* sobre la concentración de colesterol plasmático y su excreción biliar Medicina 66(2):155, 2006

16. J. Izquierdo, S. Starita. Acciones vasculares dei *Phrygilanthus flagellaris* y dei *Psittacanthus cuneifolius* . Rev. Farm. 1955; 97: 177-81
17. S. Vásquez y Novo, M. Wagner, A. Gumi et al. Importancia Toxicológica de la presencia de sustancias aminadas en ejemplares de *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia* colectados en diferentes áreas de la República Argentina. Acta Farm. Bonaerense.1989; 8: 23-9
18. C. Taira, M. Wagner, H. Adrado, R. Pino, A. Gurni. "Estudio Farmacológico de un Agente Vasoactivo presente en *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia*". Acta Farmacéutica Bonaerense. 1994; 13 (2): 91-95.
19. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed. Washington (DC) National Academies Press, 2011.
20. R. Vinet, C. Brieva, G. Pinardi, M. Penna, Modulation of alpha-adrenergic-induced contractions by endothelium-derived relaxing factor in rat aorta. Gen. Pharmacol. Vasc. Syst. 1991, 22, 137-142.
21. S. Guimaraes, D. Moura. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol Rev. 2001; 53: 319-356.
22. M. Spinella. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. Altern Med Rev. 2002; 7: 130-137.
23. T. Matsubara, T. Bohgaki, M. Watarai, H. Suzuki, K. Ohashiy H. Shibuya. Antihypertensive actions of methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian traditional medicinal plant. Biol Pharm Bull .1999; 22: 1083-1088.
24. D. Sánchez, B. Somoza, T. Ortega, A. Villar. Isolation of vasodilatory active flavonoids from the traditional remedy *Satureja obovata*. Planta Med. 1996; 62: 272-274.
25. T. Fernández, M. Wagner, B. Varela, et al. Study of an Argentine mistletoe, the hemiparasite *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh (Lorantaceae). J Ethnopharmacol. 1998; 62(1): 25-34.
26. ML Wagner, CB Dobrecky, BG Varela et al. *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh. In: Medicinal and Aromatic Plants of South America 2: Argentina, Chile and Uruguay. Editorial: Springer. 2021, p.295-310.
27. M. Ferrero, M. Svetaz, C. Giacosa, et al. Efecto de la infusión de *Ligaria cuneifolia* o Muérdago criollo sobre el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia. Argentine Cardiology J. 2015; 44(1): 25.

Análisis comparativo del Programa de Formación en Anestesiología de la UNR con los programas europeos

Comparative analysis of Anesthesiology Training Program at UNR With European Programs

Sergio Plaza¹; Eduardo Carlos Perez¹; Silvana Marisa Montenegro¹

¹Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología. Facultad de Ciencia Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Autor por correspondencia:

Silvana M Montenegro — smontene@unr.edu.ar

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

En Argentina, el título de grado médico habilita para ejercer la profesión. Sin embargo, al igual que en el resto de Latinoamérica, muchos profesionales eligen seguir formándose para obtener el título de Especialista, para ampliar sus conocimientos, mejorar su reputación profesional y aumentar sus ingresos. El objetivo de este estudio es comparar el programa de formación de anestesiólogos de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR con los diseños actuales de formación en anestesia a lo largo de Europa. Se realizó un estudio descriptivo tomando como base la encuesta desarrollada por el comité de residentes de la *European Society of Anaesthesiology and Intensive Care* (ESAIC). De la comparación realizada, se identificaron aspectos comunes y algunas diferencias a los programas de formación implementados en Europa. Comparar las distintas realidades en la formación de la especialidad de anestesiología es crucial para identificar fortalezas y debilidades en los programas existentes. Este análisis puede ayudar a optimizar los recursos disponibles y a desarrollar un enfoque más eficaz para la formación de los profesionales en esta área crítica de la medicina.

Abstract

In Argentina, the Medical Degree allows working as a doctor. However, as it happens all over South America, there are many graduate students who choose to continue studying in order to obtain a specialist degree, as a means to become more knowledgeable, gain professional status and increase their income. This study aims to compare the UNR's anesthesiology residency/training program to the ones being employed in Europe. Using the *European Society of Anesthesiology and Intensive Care* (ESAIC) survey, a descriptive research was performed. After the comparison, there were identified similarities and some differences between both training programs. Setting these side by side is crucial to recognize strength and weaknesses of each program. This analysis may help optimizing resources and develop a more efficient approach for the training of professional Anesthesiology trainees.

Introducción

En Argentina, según la Ley de Educación Superior, el título de grado médico habilita para ejercer

Cita sugerida: Isaias, A. C., Campra, M. C., Bertone, J., Francerconi, L. M., Gauna, M. E., Salgueiro, S., ... Marino, A. (2025). Análisis de las Licenciaturas en Fonoaudiología de Argentina: Regionalización, característica de las prácticas y de la obtención de títulos de grado. *Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario.*, 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.130>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.131

la profesión. Sin embargo, al igual que en el resto de Latinoamérica, muchos profesionales eligen seguir formándose para obtener el título de Especialista, con el objetivo de ampliar sus conocimientos, mejorar su reputación profesional y aumentar sus ingresos (1,2).

El Anexo I de la Resolución 2600/2023 del Ministerio de Educación de la Nación establece que “las Especializaciones en ciencias médicas tienen por objeto profundizar en el dominio de un tema o área determinada dentro del campo de las ciencias médicas”. Además, señala la existencia de los siguientes tipos de especializaciones: asistenciales básicas (clínicas o quirúrgicas), asistenciales posbásicas y no asistenciales.

La Anestesiología pertenece al primer grupo de dichas carreras, las que deben cumplir con los siguientes requisitos: una duración mínima de 3 años, una carga horaria anual mínima de 1760 horas, distribuida entre la práctica 80% y la formación teórica el 20%, siendo la dedicación semanal de 40 hs.

En 2017, por iniciativa del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación a través de la Dirección Nacional de Capital Humano y conjuntamente con la Federación Argentina de Asociaciones de Anestesia Analgesia y Reanimación (FAAAAR), se conformó la Comisión de Anestesiología persiguiendo generar un Marco de Referencia para la especialidad. Tales Marcos constituyen una herramienta central del proceso de armonización de la formación en residencias, en tanto establecen los componentes mínimos que tienen que estar presentes en aquella. Durante 2019, y tras un largo proceso de trabajo conjunto, se logró dicho Marco de referencia (3). Para su redacción, se tomaron como base los programas de las carreras de posgrado de la Universidad de Buenos Aires, Universidad Nacional de Cuyo, Universidad Nacional de La Plata, Universidad Católica de Córdoba y en gran parte el plan de estudios de la carrera de posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR. Asimismo, los directivos de la carrera integraron la comisión de anestesiología mencionada.

La carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, se inició en 2001 siendo su finalidad: *brindar los conocimientos, enseñar las destrezas y promover las actitudes necesarias para formar profesionales que puedan realizar todas las tareas propias del anestesiólogo, la anestesia, la sedación y el alivio del dolor en pacientes que se someten a procedimientos diagnósticos, quirúrgicos y terapéuticos*. La carrera, acreditada y categorizada B por CONEAU (Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria) en dos ocasiones (2008 y 2014), se desarrolla en tres centros formadores (Hospital Provincial del Centenario, Hospital Provincial y Hospital Escuela Eva Perón), con un enfoque teórico común.

El objetivo de este estudio es comparar el programa de formación de anestesiólogos de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR (de aquí en adelante Anestesiología-FCM), con los diseños actuales de formación en anestesia europeos reportados por Abramovich y col (4) contenido y requisitos de cumplimiento. El objetivo de este estudio basado en una encuesta realizada por el comité de residentes de la European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC, lo que permitirá evaluar la situación actual de la carrera así como definir posibles direcciones para mejorar la capacitación en un contexto contemporáneo.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, tomando como base la encuesta desarrollada por el comité de residentes de la European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), que consiste en un cuestionario de 41 ítems en inglés, basado en tres aspectos principales de la educación en anestesiología: formatos educativos y currículo, ámbitos formativos y condiciones laborales, valoración y evaluación. Las preguntas tenían múltiples alternativas y respuestas abiertas, todas de carácter opcional.

Resultados

Datos demográficos

En Argentina en el primer semestre de 2024 se registraron 745 residentes en formación de anestesiología, representando 1,62 cada 100000 habitantes. En tanto en Europa el promedio por país fue de 350 (12 a 6200), con una proporción de 3,58 cada 100000 habitantes.

La cantidad de plazas ofrecidas en el país en 2024, ascendió a 199; de las cuales 13 correspondieron a Rosario. En Europa la cantidad de plazas ofrecidas anualmente, osciló de 2 plazas en Chipre a 1200 en Alemania, siendo la mediana de 60.

Selección para la formación

En Argentina, en coincidencia con el 31% de los países europeos, el ingreso a la residencia se realiza a través de una evaluación denominada Examen Único. Esta prueba evalúa los conocimientos de grado de cada aspirante a residencias médicas que participa del Concurso unificado para acceder a las residencias de salud de especialidades básicas y posbásicas de jurisdicción nacional, de provincia de Buenos Aires y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. (5) El puntaje en dicho examen y el promedio de la carrera de cada postulante generan un orden de mérito que permite adjudicar los cargos ofrecidos. (6)

Al igual que en los países europeos, en Rosario, los estudiantes tuvieron el primer contacto con la anestesiología en su formación de grado en la materia Clínica Quirúrgica, ya sea en clases teóricas y en algunos casos en rotaciones optativas.

Formato educativo

La duración de Anestesiología-FCM es de 48 meses, coincidiendo solamente con 5 países europeos, donde un 67% tienen una duración de la formación de 60 meses o más.

A diferencia de los programas de formación en Europa, en el programa local las competencias requeridas se evalúan de acuerdo al cumplimiento de un número mínimo de prácticas exigidas año a año. Las mismas corresponden a las recomendaciones del Marco de Referencia (3).

Es importante destacar que existe una diferencia en el funcionamiento de los servicios de anestesiología de Argentina con respecto a países europeos, ya que en nuestro país un servicio de anestesiología brinda atención a todas las especialidades que desarrollan tareas en el hospital. En cambio, en otros países los servicios de anestesiología se subdividen en aquéllos en departamentos que constan de estructura propia a fin de brindar asistencia a una especialidad. Esto permite el desarrollo de subespecialidades en anestesiología, por ejemplo, anestesiólogos cardiovasculares, anestesiólogos pediatras, etc.

En cada uno de los años de Anestesiología-FCM los estudiantes participan en diversos escenarios de simulación que tienen como objetivo la adquisición de conocimientos y habilidades no técnicas, tal como se detalla en el contenido programático de la carrera. Las actividades se llevan a cabo en el centro de simulación de alta fidelidad (ARASIM) ubicado en la sede de la Fundación Anestesiológica de Rosario y la Asociación Rosarina de Anestesia, Analgesia y Reanimación. Este espacio es gestionado por instructores especializados, quienes son docentes de la carrera de posgrado. Además, la evaluación de las habilidades prácticas por parte del docente/instructor se realiza durante el ejercicio de las tareas asistenciales, registradas en un cuaderno de bitácora revisado posteriormente por las autoridades de la carrera.

Requisitos educativos adicionales

Los estudiantes de Anestesiología-FCM, deben realizar durante su formación el Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS), curso de la American Heart Association que enseña el manejo del paciente en paro cardíaco. El mismo es exigido en el 59% de los países europeos.

Más aún, en Anestesiología-FCM, se les exige la asistencia y aprobación de cursos de RCP neonatal y RCP en gestantes, organizados por la carrera.

Respecto de la formación en Estadística y Metodología de la investigación, en el plan de estudio, se incluyen 120 horas de teoría y práctica de dichas disciplinas. En el transcurso de su tercer año de formación, los estudiantes desarrollan un proyecto de investigación que deriva en la realización de un trabajo final, cuya defensa y aprobación representa la finalización de la carrera.

Programa y evaluación

En Anestesiología-FCM al igual que en el 72% de los países europeos encuestados, el plan de estudio es estructurado. La teoría se ofrece en forma de clases presenciales y/o virtuales obligatorias. Para la evaluación de las materias teóricas, se recurre a diferentes instrumentos: opción múltiple, ensayos formales, análisis crítico de artículos científicos, etc.

Como ya se reseñara, la formación práctica se desarrolla y evalúa a pie de cama donde el alumnado completa el registro de sus prácticas diarias en un cuaderno de bitácora, supervisado al culminar cada año académico.

Certificación tras la formación

En el 85% de los países europeos, se reportó un método de examen formal al final de la formación, en la mayoría de los casos a nivel nacional. En Argentina, hasta 2023 no se implementó dicho examen. En Anestesiología-FCM, finalizados y aprobados los cuatro años de práctica y cursadas y aprobadas las materias teóricas, el estudiantado realiza la defensa oral y pública de su trabajo final de investigación para egresar como Especialista en Anestesiología.

En Argentina no existen subespecialidades por lo que, una vez graduado, puede realizar cualquier subespecialidad de acuerdo al grado de formación de su residencia.

Discusión

Al comparar el plan de estudios Anestesiología-FCM, se identificaron aspectos comunes a los programas de formación implementados en Europa. Empero, se diferencian en que en Anestesiología-FCM gran parte del contenido teórico se imparte en clases mientras que en el 87% de los países europeos, se espera que los residentes adquieran las competencias teóricas mediante autoestudio. En cuanto a la formación práctica, la misma se realiza día tras día a pie de cama, previa adquisición de habilidades en simulación.

Entre los aspectos a modificar en Anestesiología-FCM, se encuentra la escasa presencia de contenidos de la especialidad en la carrera de grado de Medicina de la UNR, a diferencia de lo que ocurre en algunos países europeos donde cursan la materia Anestesiología, de manera obligatoria.(7)

¿Sería oportuno establecer un diseño óptimo para la formación de anestesiólogos aplicable a diferentes países? El formato de Anestesiología-FCM es un modelo híbrido que contiene aspectos comunes con los implementados en Europa y otros más relacionados con los programas vigentes en EEUU. Resulta relevante resaltar, que la estructura de Anestesiología-FCM está ideada para sustentarse en el organigrama del funcionamiento de los hospitales de la ciudad de Rosario.

Comparar las distintas realidades en la formación de la especialidad de anestesiología es crucial para identificar fortalezas y debilidades en los programas existentes. En tal sentido, este análisis puede contribuir a optimizar los recursos disponibles y a desarrollar un enfoque más eficaz para la formación de los profesionales en esta área crítica de la medicina.

Finalmente, resulta pertinente la elaboración de un programa que facilite la adquisición de competencias, que según Villalonga Vadell y otros, proporcionen a los anestesiólogos la formación y herramientas necesarias para incorporar los avances científico-técnicos a medida que surgen. Todo ello, desde ya, sin descuidar el contenido teórico y de manera homologable a nivel europeo (8).

Fuente de financiamiento: no presenta

Referencias bibliográficas

1. Reussi R. La educación de pre y postgrado en América Latina. Educ Médica. julio de 2018;19:1-3.
2. Lucchese MSM, Lizzio S, Calneggia MI, Güizzo MJ, Tomatis MC, Gandini B, et al. Evaluación en especializaciones médicas: un estudio en una universidad argentina. Educ Médica. 1 de marzo de 2023;24(2):100796.
3. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Marco de referencia para la formación en residencias del equipo de salud especialidad: Anestesiología. 2019.
4. Abramovich I, Crisan I, Sobreira Fernandes D, De Hert S, Lukic A, Norte G, et al. Diseños de formación en anestesia en Europa: estudio basado en una encuesta realizado por el comité de residentes de la European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). Rev Esp Anestesiol Reanim. 2024;71(4):427-37.
5. Argentina.gob.ar [Internet]. 2023 [citado 5 de agosto de 2024]. Concurso unificado. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/residencias/ingreso/concurso-unificado>
6. MAPA DE RESIDENCIAS Monitoreo para el análisis y planificación de acciones Informe sobre cobertura: cupos y adjudicaciones en residencias con financiamiento nacional durante el período 2010 - 2022 [Internet]. Buenos Aires: Dirección Nacional de talento humano y conocimiento; 2023 feb p. 37. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcapjpcglclefindmkaj/https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/32-informe-mapa-tablero-cobertura-residencias-2010-2022.pdf>
7. Martos PE, Brogly N, Guasch Arévalo E, Fernández De Córdoba FM, Cantero R, Gilsanz Rodríguez F. Residencia en Anestesiología y Reanimación en la comunidad autónoma de Madrid, España: ¿qué conocimientos tienen los residentes y cuáles son los motivos de su elección de la especialidad? Educ Médica. julio de 2024;25(4):100908.

8. Villalonga Vadell R, Cobo Castro T, Guillén Antón J, Rabanal Llevot JM, Sánchez Pérez CA, Tamayo Gómez E, et al. Nuevo Programa Formativo de Anestesiología y Reanimación. Actualización para los retos de la anestesiología del siglo XXI. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 1 de enero de 2020;68(1):5-9.

Oftalmoparesia del tercer par craneal aislada, una forma atípica de presentación en el Linfoma no Hodgkin.

Isolated third cranial nerve ophthalmoparesis, an atypical form of presentation in non-Hodgkin's lymphoma.

Cintia Pamela Rodriguez, Camila Firpo, Yobana Delina Lazarte, Jorge Capriotti.
Hospital Provincial del Centenario.

Autor por correspondencia:

Cintia Pamela Rodriguez — cin.rodriguez1989@gmail.com

Conflictos de interés: no presenta.

Resumen

Presentamos un paciente con Linfoma no Hodgkin con oftalmoparesia aislada del III par craneal. Describimos las características clínicas, radiológicas y analíticas del líquido cefalorraquídeo que dificultó el diagnóstico, en un hombre de 55 años con portación de virus C, hepatocarcinoma en remisión y de etilismo. Presentaba una parálisis aislada del III par craneal derecho, con afectación pupilar. La resonancia magnética inicial mostró aumento del espesor y realce de dicho nervio. El análisis del líquido cefalorraquídeo no mostró hallazgos patológicos. En los meses subsiguientes por progresión clínica se repite resonancia que evidencia extensión de la lesión. En nuevas muestras de LCR se observa pleocitosis e hiperproteínorraquia, con citología, cultivos y citometría de flujo negativas. Se decide biopsia que revela Linfoma no Hodgkin tipo B. Realizamos una búsqueda bibliográfica donde encontramos a la fecha 12 casos de parálisis aislada del III par como presentación clínica de este tipo de Linfoma, siendo una forma rara y a pensar en ciertos pacientes.

Linfoma; Oftalmoparesia; Tercer par craneal

Abstract

We report a case of non-Hodgkin's lymphoma presenting as isolated ophthalmoparesis of the third cranial nerve. A 55-year-old male with a history of hepatitis C virus carriage, hepatocellular carcinoma in remission, and chronic alcohol use presented with isolated right third cranial nerve palsy with pupillary involvement. Initial magnetic resonance imaging (MRI) revealed thickening and enhancement of the affected nerve. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed no pathological findings at the time. Over subsequent months, clinical progression prompted repeat MRI, which demonstrated lesion extension. Follow-up CSF analysis revealed pleocytosis and elevated protein levels but negative results for cytology, cultures, and flow cytometry. A biopsy ultimately confirmed the diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. A literature review identified 12 previously reported cases of isolated third cranial nerve palsy as the initial presentation of this lymphoma subtype, underscoring its rarity and the importance of considering it in selected patients.

Introducción

El linfoma de sistema nervioso central (SNC) puede manifestarse como una entidad primaria

Cita sugerida: Rodriguez, C. P., Firpo, C. A., Lazarte, Y. D., & Capriotti, J. P. (2025). Oftalmoparesia del tercer par craneal aislada, una forma atípica de presentación en el Linfoma no Hodgkin: Oftalmoparesia del tercer par craneal una presentación rara en el Linfoma no Hodgkin. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.117>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0.
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI:
doi.org/10.35305/fcm.v4i.117

o como extensión de un linfoma sistémico, generalmente del subtipo Linfoma no Hodgkin. En las últimas décadas, se ha observado un aumento en su incidencia en adultos mayores y una disminución en pacientes con VIH, atribuida a la efectividad del tratamiento antirretroviral (1,2).

Los linfomas primarios del SNC (LPSNC) afectan con mayor frecuencia a hombres y pueden comprometer diversas estructuras, como el parénquima cerebral, cerebelo, leptomeninges, médula espinal, presentándose como lesiones únicas o múltiples. Su localización determina la manifestación clínica, siendo las más comunes los síndromes focales, crisis epilépticas, trastornos neuropsiquiátricos, hipertensión endocraneana, afectación ocular (uveítis, linfoma vítreo), síndromes medulares por compromiso leptomeníngeo y neuropatías craneales (2,3).

Dentro de estas, las neuropatías craneales constituyen una forma de presentación poco frecuente, en especialmente como lesiones aisladas, siendo el séptimo par craneal el nervio más comúnmente afectado (4). La neuropatía craneal única del III par es aún más infrecuente, con escasos reportes previos en la literatura (4,5).

Por este motivo se presenta el caso de un paciente que ingresó en nuestro efector en el año 2023, con una neuropatía del III par craneal asociada a una lesión infratentorial de difícil diagnóstico.

Caso Clínico

Se trata de un varón de 55 años con antecedentes de hipotiroidismo, virus de hepatitis C (VHC), hepatocarcinoma en remisión, tratado con Pembrolizumab (última infusión hace un año) en seguimiento clínico. Además, tenía antecedentes de etilismo y tabaquismo.

Consulta en la guardia de emergencias por un cuadro de inicio súbito de 72 horas de evolución, caracterizado por diplopía binocular y ptosis palpebral incompleta derecha. Al examen físico, presentaba agudeza visual 10/10 en ambos ojos y oftalmoparesia del III par craneal derecho con pupila midriática arreactiva. La motilidad ocular del ojo izquierdo y su pupila eran normales. El resto de la exploración de los pares craneales y del examen neurológico no mostraron alteraciones.

Se realizó angioresonancia de cráneo con gadolinio, que evidenció engrosamiento del III par craneal derecho en su segmento cisternal e intracavernoso, con refuerzo post contraste.

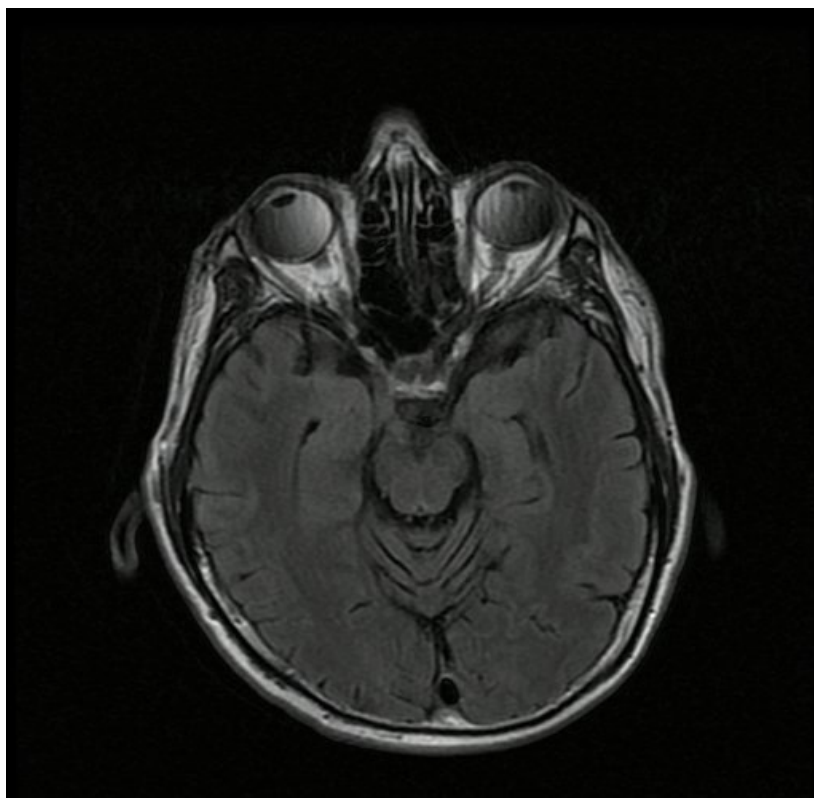


Imagen 1: Se observa en secuencia T2 flair hiperintensidad de la señal y aumento del espesor del tercer par craneal derecho.

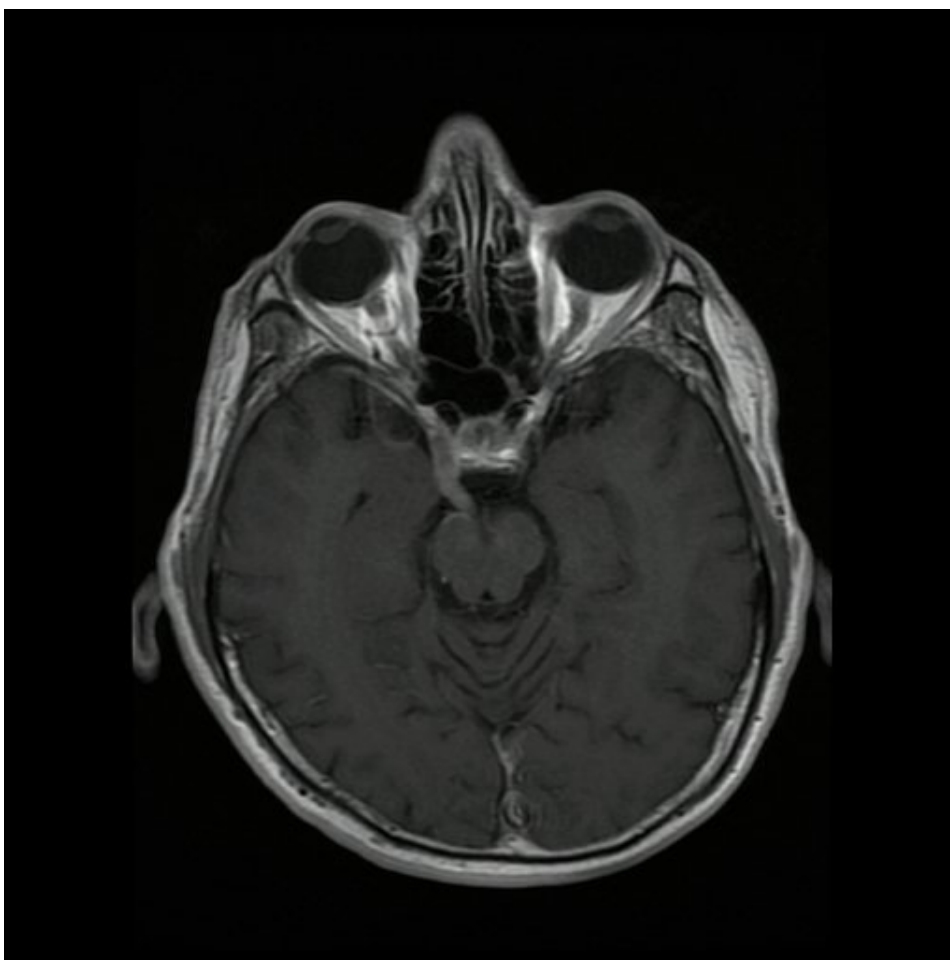


Imagen 2: Secuencia T1 con contraste se observa incremento del espesor del tercer par craneal derecho en su segmento cisternal e intracavernoso con refuerzo post contraste.

Dado su antecedente oncológico, la imagen fue interpretada en primera instancia como probable secundarismo. Los estudios de laboratorio no evidenciaron alteraciones patológicas. Se realizó punción lumbar con análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de parámetros normales y citometría de flujo (CMF) negativa. La tomografía de tórax, abdomen y pelvis con contraste no mostró signos de reactivación del hepatocarcinoma o metástasis. Se decide control imagenológico en un tiempo prudencial y el paciente recibió el alta hospitalaria.

Doce semanas después, reingresó por progresión del cuadro clínico, con alteraciones conductuales, debilidad de miembros inferiores, imposibilidad para deambular y caída de propia altura.

Una nueva resonancia magnética reveló múltiples lesiones expansivas, la mayor de ellas comprometiendo el III par craneal derecho, extendiéndose a la cisterna supraselar, interpeduncular y prepontina y lateralmente, con efecto de masa sobre el quiasma óptico en sentido cefálico y afectación del nervio óptico homolateral. La lesión era isointensa en Flair, con refuerzo poscontraste, edema perilesional y aumento de colina en la espectroscopía. Su extensión en sentido cefalocaudal era de 30 mm x 35mm x 31mm.



Imagen 3: Secuencia T2 flair múltiples lesiones expansivas que se extiende a través del tercer par craneal derecho, ocupa cisterna supraselar, interpeduncular y prepontina a nivel medial y lateral derecho.

Los análisis de sangre mostraron hiponatremia moderada-severa (117 mEq/l), aumento de creatin fosfoquinasa (CPK) de 3167 UI/l, elevación de lactato de hidrogenasa (LDH) de 526 UI/l. Las serologías para VIH, virus de hepatitis B y pruebas reagínicas (VDRL) fueron negativas. La alfa-fetoproteína se encontraba dentro de parámetros normales y los estudios reumatológicos fueron negativos. El análisis del LCR mostró 134 elementos/mm³, a predominio monomorfonuclear, proteinorraquia 1,56 g/l, glucorraquia normal, tinta china negativa, VDRL no detectable y citología negativa. Ante la sospecha de una causa infecciosa, se tomó una nueva muestra de LCR, que reveló proteinorraquia de 2,27 mg/dl y 95 elementos con predominio monomorfonuclear. Los cultivos para gérmenes comunes, micológico, PCR para *Mycobacterium tuberculosis* fueron negativos, al igual que los estudios de citología y CMF.

Finalmente, se realizó biopsia de la lesión, con cultivos para micobacterias, micología y GeneXpert. Los estudios de citometría y anatomía patológica confirmaron la presencia de células neoplásicas compatibles con linfoma no Hodgkin tipo B.

Se planificó tratamiento quimioterápico en conjunto con servicio de hematología, pero no pudo iniciarse debido a una bacteriemia y evolución tórpida, que culminó en el fallecimiento del paciente 18 semanas después de la consulta inicial.

Discusión

El compromiso de III par craneal como presentación de un LPSNC es extremadamente infrecuente, con aproximadamente 12 casos reportados hasta la fecha (4, 6, 7).

Su diagnóstico suele retrasarse, ya que consideran primero diagnósticos alternativos más frecuentes. En nuestro caso, en primera instancia se debió desestimar aneurisma debido a la forma de instauración y al compromiso particular del III par craneal. Luego, se evaluó la posibilidad

de metástasis, dado el estado inmunológico del paciente por su antecedente de VHC y carcinoma hepático, a pesar que se consideraba curado.

Las neuroimágenes llevaron a sospechar patologías infiltrativas como tuberculosis meníngea, un agente frecuente en nuestro medio, pero fue descartada mediante cultivos de LCR y GeneXpert. Entre los diagnósticos diferenciales también se consideraron los tumores primarios en SNC, en particular el linfoma primario, que se investigó exhaustivamente mediante CMF de LCR. Sin embargo, la CMF fue negativa en reiteradas oportunidades, posiblemente debido a un volumen de muestra inadecuado y a una demora en su procesamiento, factores que reducen su sensibilidad (2). Ante la ausencia de un diagnóstico concluyente y dado la progresión del cuadro, se realizó la biopsia, que permitió confirmar la presencia de un linfoma no Hodgkin tipo B.

Este caso resalta las dificultades en el diagnóstico del LPSNC cuando su presentación es atípica, incluso cuando los estudios complementarios se realizan en tiempo y forma. Es fundamental considerar la biopsia en lesiones en SNC cuando la CMF de LCR es repetidamente negativa, dado que estos cuadros evolucionan rápidamente y requieren un diagnóstico temprano para optimizar el tratamiento.

Fuentes de financiamiento: No presenta fuentes de financiamiento.

Referencias bibliográficas

1. Alessandro, Lucas, Pastor Rueda, José M, Villalonga, Juan F, Bruno, Verónica A, Carpani, Federico, Blaquier, Juan B, Tognarelli, Sofia, Varela, Francisco J, & Muggeri, Alejandro. (2017). Estudio retrospectivo de 48 casos de linfoma primario del sistema nervioso central. Medicina (Buenos Aires), 77(1), 17-23. Recuperado en 21 de marzo de 2024, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000100004&lng=es&tlng=es.
2. García Espinosa, J., Martínez Martínez, A., Revelles Paniza, M., Pastor Rull, J., & Martínez Bosch, F. J. (2018). PATOLOGÍA TUMORAL PRIMARIA NO ASTROCITARIA DEL SNC. Seram. Recuperado a partir de <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1531>
3. Zazpe, I., Llano, P. de, Gorosquieta, A., Cabada, T., Tuñón, T., Vázquez, A., Azcona, J., Gallo-Ruiz, A., & Portillo, E.. (2005). Linfoma cerebral primario: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital de Navarra en los últimos 5 años (2000-2004). Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 28(3), 367-377. Recuperado en 21 de marzo de 2024, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000500008&lng=es&tlng=es.Linfoma cerebral primario: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital de Navarra en los últimos 5 años (2000-2004)
4. Bhatti, M. T., Schmalzfuss, I. M., & Eskin, T. A. (2005). Isolated cranial nerve III palsy as the presenting manifestation of HIV-related large B-cell lymphoma: clinical, radiological and postmortem observations: report of a case and review of the literature. Survey of ophthalmology, 50(6), 598-606. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.08.001>.
5. Sato, H., Hashimoto, T., Yoneda, S., Hirabayashi, K., Oguchi, K., & Higuchi, K. (2011). Lymphoma as a cause of isolated oculomotor nerve palsy. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 18(9), 1256-1258. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.12.044>
6. Park, Y. M., Cho, J. H., Cho, J. Y., Huh, J. S., & Ahn, J. Y. (2007). Non-Hodgkin's lymphoma of the sphenoid sinus presenting as isolated oculomotor nerve palsy. World journal of surgical oncology, 5, 86. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-86>
7. Capirchio L, Crochet G, Marbaix E, Sonet A, London F. Isolated third cranial nerve involvement as the presenting feature of diffuse large B-cell lymphoma. Rev Neurol (Paris). 2021 Oct;177(8):1037-1039. doi: 10.1016/j.neurol.2020.11.007. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33610344

La percepción de continuidad asistencial de una mujer diagnosticada con cáncer cérvico uterino en el sistema de salud de Santa Fe - nodo Rosario

The perception of continuity of care of a woman diagnosed with cervical cancer in the Santa Fe health system - Rosario node

Delia Inés Amarilla¹, María Inés Stapaj^{1,2} ; Marisel Andrea Colautti¹

¹Equipo de Investigación Maestría de Salud Pública Centro de Estudios Interdisciplinario
-Universidad Nacional de Rosario

²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario

Autor por correspondencia:

Delia Inés Amarilla — deliainesam@gmail.com

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

La integración asistencial es un aspecto central de cualquier proceso de atención en salud y un gran desafío para un sistema de salud como el argentino: fragmentado, heterogéneo, segmentado y superpuesto. Puede evaluarse mediante el logro de objetivos intermedios como la coordinación, la continuidad asistencial y el acceso a los servicios de salud. Esta comunicación describe, a través de la presentación de un caso, el proceso de atención de una mujer diagnosticada con cáncer cérvico uterino, usuaria del sistema de salud de la provincia de Santa Fe -en los tres subsectores que lo conforman: público, seguridad social y privado- en el nodo Rosario, desde la perspectiva de la propia usuaria. Se reconstruye a partir de la información relevada en el Registro de Cáncer de Santa Fe (RECASFE), el Sistema de Centros de Atención Primaria (SISCAP) y una entrevista semiestructurada realizada a la usuaria. Toma como eje el concepto de continuidad asistencial definida como el grado de coherencia y unión de las experiencias en la atención que percibe el paciente a lo largo del tiempo. Del análisis del caso resulta que la continuidad asistencial es deficitaria en sus diferentes dimensiones: en lo que respecta a la accesibilidad a la atención, en la percepción de continuidad de información y en la continuidad de relación con los profesionales involucrados en la atención.

Analizar la percepción de continuidad asistencial es clave, finalmente son las usuarias quienes experimentan los servicios de salud.

Palabras claves: Cáncer cervicouterino - integración asistencial - continuidad asistencial - sistema de salud argentino - Rosario

Abstract

Care integration is a central aspect of any health care process and a great challenge for a health system like the Argentine one: fragmented, heterogeneous, segmented and overlapping. It can be evaluated by achieving intermediate objectives such as coordination, continuity of care and

Cita sugerida: Amarilla, D. I., Stapaj, M. I., & Colautti, M. A. (2025). La percepción de continuidad asistencial de una mujer diagnosticada con cáncer cérvico uterino en el sistema de salud de Santa Fe - nodo Rosario : Continuidad asistencial en cáncer cérvico uterino. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.125>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.125

access to health services. This communication describes, through the presentation of a case, the care process of a woman diagnosed with cervical cancer, a user of the health system of the province of Santa Fe - in the three subsectors that make it up: public, social security and private - in the Rosario node, from the perspective of the user herself. It is reconstructed from the information collected in the Santa Fe Cancer Registry (RECASFE), the Primary Care Center System (SISCAP) and a semi-structured interview carried out with the user. It takes as its axis the concept of continuity of care defined as the degree of coherence and union of experiences in the care that the patient perceives over time. From the analysis of the case it appears that continuity of care is deficient in its different dimensions: with regard to accessibility to care, in the perception of continuity of information and in the continuity of the relationship with the professionals involved in care.

Analyzing the perception of continuity of care is key; ultimately, it is the users who experience health services.

Key Words: Cervical cancer - care integration - care continuity - argentine health system- Rosario

Introducción

En los últimos años la integración asistencial se consolidó como un aspecto de gran relevancia de los procesos de atención en salud, debido a la prevalencia de enfermedades crónicas que requieren atención en diferentes efectores y de distintos profesionales. Es un gran desafío para un sistema de salud como el argentino: fragmentado, heterogéneo, segmentado y superpuesto (1). Puede evaluarse mediante el logro de objetivos intermedios como la coordinación y la continuidad asistencial y el acceso a los servicios de salud. La continuidad asistencial (CA), se define como el grado de coherencia y unión de las experiencias en la atención que percibe el paciente a lo largo del tiempo (2). Esta comunicación toma como eje este concepto, para analizar el proceso asistencial de una mujer con diagnóstico de cáncer cérvico uterino (CCU), usuaria del sistema de salud de la provincia de Santa Fe -en los tres subsectores que lo conforman: público, seguridad social y privado del nodo Rosario.

Existen distintos tipos de CA: 1- continuidad de la gestión clínica (CGC) definida como la percepción del usuario de que recibe los diferentes servicios de manera coordinada, complementaria y sin duplicaciones, incluye dos dimensiones de análisis: la consistencia de la atención y la accesibilidad entre niveles; 2- continuidad de información (CI) refiere a la percepción del usuario sobre la disponibilidad, utilización e interpretación de la información por parte de los distintos profesionales que le brindan atención, que ayuden a comprender y actuar adecuadamente en la atención actual; 3- continuidad de relación (CR) vinculada a la percepción del usuario sobre la relación que establece a lo largo del tiempo con los profesionales que le brindan atención.

El CCU es el cuarto tipo de cáncer más común entre las mujeres en el mundo. En 2022 registraba una incidencia de 600.000 nuevos casos. Ese mismo año, más del 94% de las 350.000 muertes causadas por el CCU se produjeron en países de ingreso bajo y mediano (3). En Argentina, en 2020, la tasa de mortalidad era de 7.3/100.000 (4). En la provincia de Santa Fe, en el año 2017, ocupaba el tercer lugar como causa de muerte en mujeres, con una tasa de 5.56/ 100.000 (5).

Si bien es una enfermedad con una historia conocida, y de las pocas en que la prevención secundaria es eficaz, requiere de un trabajo coordinado entre los diferentes efectores y profesionales de salud que brindan atención (6). En esta comunicación se presenta el caso de Elena, diagnosticada con CCU. Se reconstruye a partir de la información relevada a través del Registro de Cáncer de Santa Fe (RECASFE), el Sistema de Centros de Atención Primaria (SISCAP) y una entrevista semiestructurada realizada el 22 de julio de 2024 a la usuaria; materiales y estrategias que forman parte del trabajo de campo de un proyecto de investigación en curso desde el año 2021: El proceso de atención de mujeres con diagnóstico de cáncer cervicouterino en la red de salud provincial de la ciudad de Rosario (2015-2021) desde la perspectiva de usuarias, profesionales y gestores¹. El proyecto cuenta con aval del Comité de Ética en investigación de la provincia de Santa Fe (Dictamen 1047, 6 de diciembre de 2021).

Para la realización de la entrevista se utilizó consentimiento informado aprobado por el mencionado comité de ética y un nombre de fantasía: Elena, para resguardar la identidad de la usuaria.

Esta comunicación no pretende establecer generalidades sobre el proceso de atención, no obstante, el análisis de caso al recuperar la experiencia de las mujeres, permite analizarlo y abrir interrogantes cruciales dado que son quienes experimentan los servicios de salud a lo largo del continuo asistencial (7).

¹ Resolución Consejo Superior Universidad Nacional de Rosario 239/2024.

El proceso de atención de Elena

Elena vive en la ciudad de Granadero Baigorria. En el año 2016, nació su segundo hijo en un sanatorio privado de la zona. Ella tenía 33 años, su marido trabajaba en relación de dependencia y contaban con cobertura de la seguridad social. En el último control post parto, el obstetra le advirtió sobre una especie de “llaguita” en el cuello de su útero para que lo tuviera en cuenta en el control ginecológico. Sin embargo, ese control se concretó a principios de 2018 a raíz de un sangrado: *con todo el trajín de un bebé recién nacido, quedó, pasó, pasó...* Para entonces su pareja había cambiado de trabajo, era cuentapropista y contaban con una cobertura en salud a la que nunca se dieron de alta.

En esas circunstancias y por recomendación de su hermana médica (que vive en otra provincia) acudió a la guardia del hospital local con el objetivo de que le dieran un medicamento para frenar el sangrado y luego fue a la guardia de una clínica privada, a ver a la ginecóloga. La respuesta que recibió fue que debía esperar a que pare el sangrado para que pudieran examinarla. Regresó a su casa donde tuvo un fuerte agravamiento del sangrado.

A la madrugada del día siguiente, tras encontrarla desvanecida en el baño llena de sangre, el marido de Elena llamó a la ambulancia, la trasladaron a la guardia del hospital donde quedó internada y le confirmaron el diagnóstico de cáncer cérvico uterino. *-Yo me sentí como que estaba sucia. ¡Cáncer de cuello de útero yo!*

A través de una red de conocidos, Elena decidió hacer una consulta en otro efector de 3er nivel de la red pública provincial, en la ciudad de Rosario: *Para la salud pública, yo tenía obra social, para la obra social (a la cual nunca se habían dado de alta) yo tenía que ir a la salud pública. No podía con las dos cosas, mi psicóloga me decía que no podía con las dos cosas...ya demasiado era tener que procesar la enfermedad...*

La hermana de Elena, la llevó a hacerse los estudios requeridos a un hospital público de la provincia de Buenos Aires donde estaba trabajando. Logró hacerse todo lo que te piden, y con los estudios en mano fue a una consulta -también por recomendación de su hermana- con otro médico, en otro hospital de Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

- ¿Que me quieres preguntar?
- Y yo le dije: ¿Me voy a morir?
- Yo he visto peores [cuellos de útero] que los tuyos y que todavía están acá y he visto mujeres con mucho menos que se fueron. Lo tuyo no es fácil. Elena atravesaba un estadio II B y tenía tomado la mitad del útero.

Continuó su proceso de atención en un sanatorio de Rosario, donde llegó derivada por el médico que la vio en el hospital de CABA, me dice: “yo te voy a derivar con un médico allá en Rosario, me hizo una carta, me dice llevatela, saca un turno”. Le llevé la carta de este hombre, él me dijo que se iba a hacer cargo. Le planteé la situación que tenía con la obra social, que estaba en la nebulosa, ni en el privado ni en el público...me dijo: “bueno, quedate tranquila, anda a X [efector de tercer nivel de la ciudad de Rosario] con esta médica”, que al final esta médica no me atendió, me atendió otro. Bueno, [en el hospital] me explicaban que yo tenía la obra social, que esto...que el otro... y voy a la Defensa del Consumidor ellos me hacen una carta para mandar al hospital y a la obra social, porque me dicen que el hospital me tiene que tomar igual...Yo lo que necesitaba era que la obra social mande diciendo que me daban de baja... bueno, eso no lo podíamos conseguir...agarro y mando la carta, vuelvo a tener un sangrado, lo llamo a este médico, [al que fue derivada por el médico que la vió en CABA, que atiende en un sanatorio privado de Rosario, que la derivó al hospital X para que pueda empezar con el tratamiento] me dice: “Vos todavía estás dando vueltas?” Si, le digo...

En el mismo momento en que Elena recurrió a Defensa del Consumidor, también lo hizo a la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS), donde la opinión fue coincidente con lo que le habían dicho en Defensa del Consumidor: que el hospital debía “tomarla” igual, aunque tuviera este inconveniente con la obra social. Por su parte, el ginecólogo al que llegó derivada por el médico que la había visto en CABA, también envió una carta al hospital intimándolos para que ingresaran a Elena como paciente, dado el estado de avance de su enfermedad. El marido de Elena también había vuelto al hospital; pidió en ventanilla por la atención de su esposa: *el señor que estaba ahí le dijo que teníamos que esperar que había muchas como yo, y mi marido le dijo: “¿entonces que hago? ¿La siento y esperamos que se muera?”*

Días después Elena pudo comenzar el tratamiento en el hospital. No tengo más que palabras de agradecimiento. Entré a un lugar donde había tres mujeres más. Me senté... me puse la toalla porque tenía miedo de manchar...es un lugar que yo le voy a estar agradecida toda la vida...porque las ganas de vivir que había ahí...

Elena intentó centralizar su proceso de atención, realizar la quimioterapia y los controles ginecológicos en un mismo efector, pero una situación la desalentó: *yo entiendo dónde estoy... te ven, te palpan, y eran como cinco. Me sentí por demás invadida. Uno sabe que es público, que tiene que ceder el cuerpo en un montón de cosas, pero por ahí me sentía mal.*

Logró realizar el primer ciclo del tratamiento que tuvo como objetivo reducir el tamaño del tumor. Tuvo una duración de dos meses y frecuencia semanal. Involucró quimioterapia y rayos. Finalizada esta instancia el tumor ya no estaba en su cuerpo: *“No tenés nada”, le dijo el ginecólogo. Lo mismo reafirmó el oncólogo. Pasados 3 años, en un control, una médica le dijo: “nosotros todavía vemos tu caso. No podemos creer que hayas reaccionado tan bien al tratamiento”.* Continuó con controles, primero cada seis meses, luego una vez al año. Sigue viendo al oncólogo en el hospital y al ginecólogo en un consultorio privado.

Discusión

El caso de Elena permite visualizar que la CA es interrumpida una y otra vez en todas sus dimensiones: la CGC, la CI o la CR. La accesibilidad a la atención (CGC) representó un obstáculo severo en su proceso: transitó por 9 efectores distintos, correspondientes a diferentes subsectores del sistema de salud en busca de respuesta, sin ningún tipo de articulación entre estos más que su propia persona. Esto mismo se repite en lo que respecta a la CI: fue Elena quien trasladó su historia clínica/estudios realizados a los diversos efectores donde consultó. Tampoco se identifican elementos que permitan pensar en la existencia de CR entre ella y los diversos profesionales que le brindaron atención.

La propia Elena tuvo que ir construyendo el armado de una red de atención, para lo cual necesitó poner en juego recursos personales, especialmente contactos familiares. Esta peregrinación por los distintos servicios de salud como lo denomina Sonia Fleury, representa un contra-derecho, es una manifestación tangible de discriminación y desigualdad en salud. Si bien el acto de peregrinar no es percibido por los usuarios como discriminación, sí lo consideran una falta de respeto (8). Esta situación se ve abonada porque, como afirma Javier Auyero (9) los usuarios tienen necesidades tan acuciantes que no pueden permitirse la retirada. El mismo autor considera que el resultado más amplio de todas esas demoras es un proceso en apariencia contradictorio de pérdida de derechos y captura burocrática. En el caso de Elena este doble juego se observa con fuerza cuando comenta: *Le planteé la situación que tenía con la obra social, que estaba en la nebulosa, ni en el privado ni en el público.* Es un punto clave para su proceso de atención que le requirió demoras para poder comenzar el tratamiento y mucha angustia.

Ballesteros, Freidin y Wilner (10) incorporan la idea de la espera como un precio no financiero para acceder a los servicios de salud que afecta a los grupos con menores recursos socioeconómicos. Sin embargo, los mismos autores marcan que la espera no es patrimonio exclusivo del subsector público. Como se observa en el caso de Elena, también es patrimonio de obras sociales o prepagas. Los tiempos de traslados, de autorizaciones que en ocasiones generan gastos de movilidad, muestran el modo en que tanto la segmentación -convivencia de los distintos subsectores- como la fragmentación -falta de articulación entre los mismos- dificultan la atención de su problema de salud. Auyero (9) recupera el término peloteo como una manera de graficar la incertidumbre y arbitrariedad que dominan la experiencia de la espera, de la peregrinación por servicios de salud y por instituciones administrativas burocráticas del propio Estado (Defensa del Consumidor o SSS)

En ciertos procesos de salud, enfermedad, atención, cuidado, los sujetos sufren discriminación o rechazo, cargan con estigmas por “ser enfermos de”. Elena pone en evidencia la sensación de vergüenza *Yo me sentí como que estaba sucia. ¡Cáncer de cuello de útero yo!, peregrinaba y esperaba con toallas por temor a marchar y con miedo a morir.*

El caso de Elena permite además pensar en otros aspectos importantes del proceso salud enfermedad atención y cuidado, al menos en enfermedades como el CCU: el rol que juega la maternidad, qué sucede con los propios cuidados de las mujeres durante esa etapa de la vida donde parece existir una fuerte postergación de las necesidades y urgencias propias: *con todo el trajín de un bebé recién nacido, quedó, pasó, pasó.*

También habilita a la pregunta sobre el funcionamiento de los servicios de salud, especialmente en relación a la coordinación y articulación entre los profesionales de los diferentes subsectores implicados en el proceso de atención, incluso al interior de cada uno de estos: como puede verse, Elena fue el único nexo entre los diferentes servicios y profesionales implicados. Estos hallazgos permiten vislumbrar las dificultades existentes para pensar en la continuidad asistencial.

La pregunta más desafiante apunta a pensar y repensar qué políticas de salud serían necesarias para que el proceso de atención, pueda desarrollarse sin todos los obstáculos mencionados, de una forma más ágil independientemente de los recursos -económicos, sociales y simbólicos- con que cuente cada mujer. Se pone en el centro de la escena la urgencia de someter a discusión el funcionamiento del sistema de salud como lo conocemos, a desandar y repensar los procesos que favorecen resultados de desigualdad e injusticia.

Fuentes de financiamiento: No presenta fuentes de financiamiento.

Referencias bibliográficas

1. Ballesteros, M. El sistema sanitario argentino: un análisis a partir de la evolución de los establecimientos de salud desde mediados del siglo XX a la actualidad: MILLCAYAC - Revista Digital de Ciencias Sociales 2017; IV(6):147-174. <https://revistas.uncu.edu.ar/ojs3/index.php/milca-digital/article/view/886>
2. Reid R, Haggerty J, McKendry R. Defusing the confusion: concepts and measures of continuity of healthcare. Ottawa: Canadian Health Services Research Foundation; 2002.
3. Organización Mundial de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 2023 [Acceso 05 de octubre de 2024]:Cáncer de cuello uterino. Disponible en:<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
4. Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional del Cáncer (INC), 2020 [Acceso 30 de septiembre de 2024]: . Estadísticas - Mortalidad. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
5. Ministerio de Salud de la provincia de Santa Fe, Agencia de Control del Cáncer, 2019 [Acceso 30 de septiembre de 2024]Agencia de Control de Cáncer. Disponible en: [https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/view/full/222160/\(subtema\)/93802](https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/view/full/222160/(subtema)/93802)
6. Ministerio de Salud de la Nación, Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), 2021 [Acceso 30 de septiembre de 2024] Test de HPV en estrategia de Screening primario para detección de cáncer cervicouterino. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-11-test-vph-marzo-2021.pdf>
7. Amarilla, D; Puzzolo J; Colautti, M; Pellegrini N; Giribone, C; Rovere, M. Percepción de los usuarios sobre la continuidad asistencial entre niveles de atención en la red de servicios de salud municipal de la ciudad de Rosario. Rev. Salud Pública (Córdoba) [Internet]. 2020 May 7 [cited 2024 Oct. 4];24(1):19-32. Available from: <https://revistas.uncu.edu.ar/index.php/RSD/article/view/23601>
8. Fleury, S. Desigualdades injustas: o contradireito à saúde. Psicologia & Sociedade; 23(n. spe.), 45-52, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0102-71822011000400007>
9. Auyero, J. Pacientes del Estado. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Eudeba; 2013
10. Ballesteros, Freidin y Wilner Esperar para ser atendidos. En M.Pecheny y M.Palumbo (Compiladores) . Esperar y hacer esperar. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Teseo Press; 2017, p. 63-97.

Friedrich Gustav Jacob Henle¹

Una vida singular para el aprendizaje médico y la cultura general

Friedrich Gustav Jacob Henle

A singular life for medical learning and general culture

Alberto Enrique D'Ottavio

Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones, Universidad Nacional de Rosario,

Autor por correspondencia:

Alberto Enrique D'Ottavio — aedottavio@hotmail.com

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

La historia de la Medicina tiene destacados profesionales y momentos apropiados, capaces de estimular y coadyuvar al aprendizaje de varias de sus disciplinas.

Este trabajo, basado en la vida del anatomista e histólogo Friedrich Gustav Jacob Henle aborda acontecimientos llamativos por él vividos, el contexto histórico y la repercusión artística ulterior que tuvieron, pasibles de motivar e incentivar al aprendizaje de Anatomía e Histología y, complementariamente, de enriquecer la cultura general del alumnado, imprescindible para quienes ejercerán Medicina.

Palabras clave: Friedrich Gustav Jacob Henle; Aprendizaje; Anatomía; Histología; Medicina; Cultura

Abstract

The history of Medicine has outstanding professionals and appropriate moments, capable of stimulating and contributing to the learning of several of its disciplines.

This paper, based on the life of the anatomist and histologist Friedrich Gustav Jacob Henle, addresses striking events he experienced, the historical context and the subsequent artistic impact they had, apt to motivate and encourage learning of Anatomy and Histology and, in addition, to enrich the general culture of the students, essential for those who will practice Medicine.

Keywords: Friedrich Gustav Jacob Henle; Learning; Anatomy; Histology; Medicine, Culture

Proemio

La historia de la Medicina tiene destacados profesionales y momentos apropiados, capaces de estimular y coadyuvar al aprendizaje de varias de sus disciplinas.

Este trabajo, basado en la vida del anatomista e histólogo Friedrich Gustav Jacob Henle aborda acontecimientos llamativos por él vividos, el contexto histórico y la repercusión artística ulterior que tuvieron, pasibles de motivar e incentivar al aprendizaje de Anatomía e Histología y, complementariamente, de enriquecer la cultura general del alumnado, imprescindible para quienes ejercerán Medicina.

1 Extraído del tema abordado virtualmente en el Ciclo anual Ateneo Cajal de la Sociedad Española de Histología e Ingeniería Tisular (SEHIT) durante mayo 2023

Cita sugerida: D'Ottavio, A. E. (2025). Friedrich Gustav Jacob Henle: Una vida singular para el aprendizaje médico y la cultura general. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.115>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI:
doi.org/10.35305/fcm.v4i.115

Friedrich Gustav Jakob Henle (1-5)

Notable anatomista, comparable con Vesalio, y uno de los más descolantes histólogos universales, nació en Fürth (entonces Reino de Baviera) en 1809 en el seno de una acomodada familia judía. Se convirtió al protestantismo aspirando a ascender socialmente. Políglota y diligente, estudió Medicina estimulado por su maestro Johannes Peter Müller.

Se graduó de médico en la Universidad de Bonn en 1832 con una tesis relacionada con las membranas oculares.

Rudolf Virchow, Friedrich Theodor Schwann, Rudolph Albert von Kölliker, Friedrich Schlemm, Moritz Heinrich Romberg y Friedrich Sigmund Merkel, yerno y sucesor de él como catedrático de Anatomía en la Universidad de Göttingen, fueron amigos suyos y auxiliares laborales.

Por otra parte, fue maestro de Robert Heinrich Hermann Koch, Emil du-Bois Reymond, Ernst Wilhelm Ritter von Brücke, Theodor Langhans y Heinrich Wilhelm Gottfried Waldeyer – Harzt. Además, mantuvo estrecha amistad con Jakob Ludwig Félix Mendelssohn- Bartholdy (judío converso al luteranismo) y con el polímata Alexander von Humboldt, conoció a los creadores de la teoría celular: el precitado Schwann y el botánico Matthias Jakob Schleiden y se formó con los connotados Franz Karl Naegle, Friedrich Arnold y Friedrich Tiedemann.

Ortiz-Hidalgo (2015) divide su extraordinaria y fructífera labor académica en distintas estancias y períodos ⁽⁹⁾: **Berlín** (1834-1840) donde fue prosector en el instituto de Anatomía y Fisiología, estudio las características de los epitelios en distintos sistemas, los dividió en planos (pavimentosos), columnares (cilíndricos) y ciliados y estableció la dependencia ciliar de la membrana celular; **Zúrich** (1840-1844) ciudad en la que revistó como profesor de Anatomía y director del Instituto homónimo. Aquí sostuvo en 1840 el origen orgánico y vital de las enfermedades infecciosas siguiendo las huellas de los italianos Girolamo Fracastoro (1478 -1553) y Agostino Bassi (1773-1856) y publicó en 1841 un renombrado texto de anatomía general, el primero en estar dedicado a Histología y en presentar la novedosa teoría celular; **Heidelberg** (1844-1852) donde dirigió el instituto anatómico y redactó el manual de patología racional (1846) ², y **Göttingen (Gotinga)** (1852-1885), localidad en la que, además de catedrático de Anatomía, rigió el Instituto de tal disciplina, fue miembro de la Academia Nacional de las Ciencias Naturales Leopoldina, desarrolló la tinción suprarenal con ácido crómico, y en 1862 publicó su hallazgo del asa delgada renal en uno de los tres volúmenes de su Manual sistemático de Anatomía Humana (1855-1871) ³.

Sumada a su defensa a ultranza del empleo obligatorio del microscopio por el alumnado médico que concretó en su curso curricular de Histología, prácticamente en simultaneidad con Johannes Evangelista Purkinje, postuló el carácter procesal de la enfermedad visualizándola como un continuo desde la fisiología normal hasta la patológica, e igualó a la muerte con el cese de toda actividad metabólica.

Henle fue destacado igualmente como gran ser humano, excelente orador y sobresaliente maestro por su bonhomía, su sentido del humor y sus didácticas e inspiradoras conferencias. De allí, el homenaje que recibiera al jubilarse de sus alumnos, quienes lo apodaban cariñosamente “el viejo Jakob”: “Muy respetado maestro, por favor, acepte nuestro sincero agradecimiento por lo que ha sido para la ciencia y para nosotros. Lo felicitamos por este gran día que celebramos y queremos expresar nuestros deseos de que tenga usted más años de verdadera felicidad y de que mucha actividad beneficiosa le sea concedida”.

De apacible vida familiar, cultivó amistades y realizó tertulias en las que, junto a tales afectos, recitaba sus poesías, ejecutaba violín, violonchelo y piano, y entonaba canciones.

Afectado por un sarcoma renal con metástasis vértebro-espinal, murió en Göttingen (Imperio Alemán) el 13 de mayo de 1885.

Integró las Academias médicas belga y de San Petersburgo, la Reales Academias de Ciencias de

2 Éste marcó el inicio de una nueva era en el estudio patológico, ya que en él la fisiología y la patología se trataban, según el propio Henle, como ramas de una sola ciencia, y la enfermedad se referenciaba sistemáticamente a sus relaciones fisiológicas.

3 A este trabajo se lo estima como el más completo de su tipo por la plenitud y minuciosidad de sus descripciones así como por el número y la excelencia de las ilustraciones vinculadas con la sangre. Los vasos, las membranas serosas, el riñón (en particular, el asa que lleva su apellido), el ojo, las uñas y el sistema nervioso central, entre lo más destacable. Corresponde señalar que en 1862 ya se conocían los túbulos (Lorenzo Bellini, 1662) y el corpúsculo renal (glomérulo por Malpighi en 1666 y cápsula por Bowman en 1842)

Ámsterdam y de Suecia, la Academia Bávara de Ciencias de Múnich y la Academia de Berlín. Para mayor honra, recibió el título de doctor honoris causa en filología de la polaca Universidad de Breslavia y de derecho consuetudinario de la escocesa Universidad de Edimburgo así como la Orden de Maximiliano II (Rey de Baviera) para la Ciencia y las Artes.

Hasta hoy, lo rememoran: 19 epónimos (4 anatómicos – mastoides, cremáster interno y trayecto inguinal - y 15 histológicos - ojo (conjuntiva, córnea, coroides y retina), vejiga y riñón, corazón y vasos, nervio, riñón, pelo y trompa uterina -, una placa en su casa natal así como un centro y museo de diálisis en Fürth, un busto en el Instituto Anatómico de Heidelberg, una placa en su antiguo hogar y la Medalla Jacob Henle otorgada anualmente por la Facultad de Medicina en Göttingen y un centro médico en Lünen.

Elise Egloff y una relación inusual (5-7)

Elise nació en Tägerwilen, Suiza, el 21 de enero de 1821.

Creció en la casa de su abuelo Hans Jakob Egloff, por ser hija ilegítima de Anna Marie Úrsula Egloff. Aprendió a zurcir y trabajó como costurera para, luego, hacia 1841 ingresar en Zurich como fámula en la casa del connotado químico descubridor del bromo Carl Jacob Löwig donde, a la sazón, moraba Henle.

Era, por entonces, una hermosa joven de veinte años.

Friedrich Gustav Jakob, que había superado un reciente desengaño amoroso, quedó prendado de ella.

La atracción fue mutua e inmediata pero, dada la distancia socio-cultural entre ambos, ella optó por abandonar la casa en 1844 y retornó a la costura.

Henle, ya instalado en Heidelberg, la buscó ese mismo año y logró, con auxilio de su cuñado Carl Gustav August Mathieu y la anuencia de Elise, el ingreso de ella bajo seudónimo en un internado para hijas burguesas en Traben-Trarbach donde aprendió religión, literatura, mitología, declamación, correspondencia, piano, dibujo y danza.

Tras su estada allí para, según deseos de Henle, convertirse en “esposa de un profesor”, se albergó y completó su educación hacia 1845 en casa de los cultos Mathieu en Trier (la gaélica Tréveris sobre el río Mosela y enclave romano durante Augusto, Diocleciano y Constantino).

Aceptada que fuera por la familia del novio, contrajeron matrimonio en marzo de 1846 en dicha ciudad, pasando su luna de miel en Viena donde ella manifestó los primeros síntomas y signos de una tuberculosis pulmonar.



Figura 1. Friedrich GJ Henle y Elise Egloff hacia 1846

De regreso en Heidelberg, la bien avenida pareja se alojó en un centro de enseñanza y en diciembre de ese año Elise dio a luz a su primogénito Carl.

En julio de 1847, concurrió embarazada a Badenweiler intentando mejorar su padecimiento mediante balneoterapia, en enero de 1848 nació Elise y en febrero falleció con apenas 27 años a causa de un agravamiento de su enfermedad.

Fue inhumada en el Bergfriedhof de Heidelberg en ausencia de su esposo enfermo y en presencia de dos de los compañeros de la Universidad en su representación: los profesores Reinhard Blum y Ludwig Hausser.

Como dable es apreciar, el núcleo de este relato aconteció entre Zurich y Heidelberg desde 1841 hasta 1848.

Transcurrido un año desde la muerte de su esposa, Henle, con 40 años, viajó a Coblenza (otra ex guarnición romana denominada Confluentia), en la desembocadura del Mosela en el Rin, donde vivía su padre. Allí conoció a la veinteañera hija de un oficial prusiano: Marie Richter, con quien se casó y tuvo cuatro hijos (tres mujeres y un varón). Ambos vivieron en Göttingen (Gotinga) donde Henle falleció a los 75 años y Marie a los 39.

Corresponde agregar que si bien en su amplia biografía (1) no queda expresamente señalado, Ortíz-Hidalgo (2015) reseña en su trabajo que: (a) los Mathieu intervinieron activamente en la formación de Elise, con Marie, hermana de Henle, educándola en música y normas sociales y Carl haciéndolo en poesía clásica, (b) dieciocho meses habrían bastado para dotarla de suprema energía, destacable actitud y alegría de vivir y ser con ello rápidamente aprobada en diferentes ambientes sociales, y (c) en una ocasión, Carlos Federico, Gran Duque de Sajonia-Weimar-Eisenach, los invitó a una reunión donde quedó cautivado, al igual que los miembros de la realeza, con el donaire, la belleza y el *savoir faire* de Elise (5).

Contexto histórico

Los hechos aquí narrados se inscriben en un contexto histórico que resulta oportuno esquematizar:

- 1806 Disolución del Primer Reich (Sacro Imperio Romano Germánico)
- **1809 Nacimiento de Friedrich GJ Henle en Fürth (Reino de Baviera)**
- 1815 Confederación Germánica. Unión soberana de estados alemanes bajo la Casa de Austria
- **1821 Nacimiento de Elise Egloff en Suiza**
- 1832 Diseño preliminar de la bandera tricolor alemana
- **1832 Graduación de Henle en Bonn (Reino de Prusia)**
- **1834-1840 Henle en Berlín (Reino de Prusia)**
- **1840-1844 Henle en Zurich (Suiza)**
- **1841-1844 Encuentro y romance Henle-Egloff en Zurich (Suiza)**
- **1844 Henle en Heidelberg (Ducado de Baden)**
- **1844 Egloff en Traben-Trarbach (Reino de Prusia)**
- **1846 Casamiento Henle-Egloff en Trier (Reino de Prusia)**
- **Nacimiento de Carl en Heidelberg (Ducado de Baden)**
- **1847 Baños curativos de Elise grávida en Badenweiler (Ducado de Baden)**
- 1848/49 Revolución liberal en la Confederación Germánica
- **1848 Nacimiento de Elise en Heidelberg (Ducado de Baden)**
- **1848 Fallecimiento de Elise Egloff en Heidelberg (Ducado de Baden)**
- **1849 Casamiento Henle-Richter en Coblenza (Reino de Prusia)**
- **1849 Asunción de Henle como Director del Instituto de Anatomía en Heidelberg (Ducado de Baden) tras renuncia de Friedrich Tiedemann por depresión post-fusilamiento de uno de sus hijos militares durante la Revolución**
- **1852 Henle en Göttingen (Gotinga) (Reino de Hanóver)**
- 1862 Otto von Bismarck Ministro-Presidente de Prusia. Henle, de ideas liberales y nacionalistas, discrepaba con su política interior autoritaria, antisemita y belicista, entre otras
- 1866 Guerra austríaco-prusiana, definida a favor de Prusia por la incorporación de los fusiles de retrocarga (Austria empleaba aún los de avancarga). Separación de Austria.
- 1870 Franco-prusiana (1870) → Triunfo prusiano sobre Napoleón III (definido por artillería Krupp) → Imperio Alemán (2° Reich) Guillermo I ungido Emperador en la Galería de los Espejos del Palacio de Versalles y **unificación federal alemana bajo Prusia (1871)**
- **1866 Fallecimiento de Marie Richter en Göttingen (Gotinga) (Reino de Hanóver)**
- Décadas de 1870 y 1880: Sistema bismarckiano (poder económico-industrial-militar)
- **1885 Fallecimiento de Henle en Göttingen (Gotinga) (Prusia)**
- 1890 Dimisión de Otto von Bismarck

En la Alemania actual, las ciudades citadas se hallan en su mitad occidental y en dirección sur-norte.

Un romance inspirador (5, 8, 9)

Este romance motivó en 1846, hallándose Elise embarazada de Carl, la novela *Die Frau Professorin* del poeta y autor judeo-alemán Berthold Auerbach, a quien le allegó la información el arqueólogo Gustav Adolf Schöll. Pese a que Auerbach y Henle eran muy amigos, esto quebró su relación pues Henle no le perdonó el haber publicitado, aunque disfrazada, su intimidad.

Durante 1847, cuando Elise acudió nuevamente embarazada a Badenweiler, Charlotte Birch-Pfeiffer estrenó la obra teatral *Dorf und Stadt* donde, con cantables incluidos, abordó otra vinculación amorosa basada en una desigualdad socio-cultural.

En el siglo XX, el irlandés George Bernard Shaw publicó *Pigmalión*, también para teatro. Más allá de hallarse referenciada en *Las metamorfosis* de Ovidio, la situó en el mercado de frutas y vegetales de Covent Garden (Londres) y en su época. Allí y entonces, el profesor de fonética Henry Higgins propone a su amigo, el coronel Hugh Pickering, una apuesta consistente en transformar en seis meses a la florista Eliza Doolittle, con marcado acento *slang*, en una dama de la alta sociedad.

Esta obra se supone influenciada por el caso Henle-Egloff ya que, sumada a la llamativa coincidencia entre Elise y Eliza, Shaw habría leído el libro de Auerbach y conocido su contexto. La misma fue luego filmada con el título *Pygmalion* en 1938 obteniendo el Óscar al mejor guion adaptado por el propio Shaw, transformada en comedia-drama musical en 1956 como *My Fair Lady* (Mi bella dama)⁴ con música de Frederick Loewe y letra de Alan Jay Lerner (8) y trasladada como tal al cine en 1964 (9). Estelarizada por Rex Harrison y Audrey Hepburn y dirigida por George Cukor, logró ocho Premios Óscar: entre ellos, mejor película, mejor actor y mejor director. Es considerada, también, la octava mejor película musical por el American Film Institute y durante 2018 fue seleccionada por la Junta Nacional de Conservación de Cine del Registro Nacional de Cine para su conservación en la Biblioteca del Congreso por ser "cultural, histórica y estéticamente significativa".

Epílogo

Indudablemente la vida de Henle ofrece facetas motivadoras para el aprendizaje de las disciplinas que cultivó y contribuye a la cultura general, clave para una carrera humanística como es la Medicina ("el medico que de medicina sólo sabe, ni de Medicina sabe" apostillaba al respecto el decimonónico anatomopatólogo catalán D. José de Letamendi).

Por último, y en relación con el impacto artístico que generó, deja dos reflexiones finales:

La primera marca diferencias entre el accionar directo y las firmes convicciones tanto del mítico rey Pigmalión de Chipre, escultor de Galatea como del ficcional profesor Higgins, quien pulió culturalmente a Eliza, y el proceder indirecto de Friedrich Gustav Jakob Henle, que no sólo encomendó la experiencia educativa de Elise a terceros (internado y los Mathieu) sino que, además, no dejó de abrigar prevenciones acerca de su éxito a lo largo de su proceso de perfeccionamiento⁵.

La restante se refiere a la perdurabilidad de una temática que puede residir en el atractivo que suelen despertar los obstáculos superados en contextos hostiles como aquéllos que debieron enfrentar Henle y Egloff en una época preñada de prejuicios.

Fuente de financiamiento: no presenta

Referencias Bibliográficas

1. Robinson V. *The life of Jacob Henle*. 1st ed. USA: Medical Life Company; 1921.
2. Steffen C. The man behind the eponym. Jacob Henle-Henle's layer of the internal root sheath. *Am J Dermatopathol*. 2001; 23 (8):549-51.
3. Otis L. *Muller's Lab*. 1st ed. USA: Oxford University Press Inc.; 2007.
4. Morel F. The loop of Henle, a turning-point in the history of kidney physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (10):2510-15.

4 El título "My Fair Lady" fue extraído del juego de corro infantil "London Bridge Is Falling Down" pero no aparece en el musical ni se cita en la película

5 Otro caso, con facetas parecidas pero no coincidentes, es el de Jean-Jacques Rousseau, de vida amorosa intensa, quien convivió y, luego, contrajo matrimonio con Marie-Thérèse Levasseur, inculta lavandera que permaneció junto al escritor hasta el fin de sus días. Contrariamente a lo aquí relatado, Jean-Jacques no se inquietó por mejorarla culturalmente.

5. Ortiz-Hidalgo C. El profesor y la costurera: un episodio de la vida de Jacob Henle. *Gac Med Mex.* 2015; 151 (1):762-69.
6. Rehberg P. Elise Egloff. Die Geschichte einer Liebe in ihren Briefen. Auflage 1. Switzerland: Züstverlag; 1937.
7. Kübler G. «Mein lieber, böser Schatz» Der Anatom und das Nähmädchen. Eine Geschichte in Briefen. Auflage 1. Switzerland: Unionsverlag; 2004.
8. Lees G. The Musical Worlds of Lerner and Loewe. 1st ed. Canada: Bison Books, 2005.
9. IMDb. Mi bella dama (filme) [Internet]. Disponible en: <https://www.imdb.com/title/tt0058385/>

El caso del gancho con el bisturí

The case of the hook with the scalpel

Oscar Bottasso

IDICER (UNR-CONICET)

Autor por correspondencia:

Oscar Bottasso— bottasso@idicer-conicet.gob.ar

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

El manuscrito efectúa una breve reseña de los acontecimientos que derivaron en el desarrollo del electrocardiograma. Partiendo de la antigua Grecia, en la persona de Tales de Mileto, se destacan los pioneros experimentos de Luigi Galvani y su concepto de la electricidad animal, seguido de otras aproximaciones como el potencial de acción, sus iniciales registros, y la publicación del primer “electrograma”. Todo ello coronado con el fenomenal perfeccionamiento realizado por Einthoven tanto artefactual como interpretativo, el cual sentó las bases definitivas de su traslación clínica.

Palabras clave: Ciencia básica, tecnología, electrocardiograma, epistemología

Summary

The manuscript provides a brief review of the events leading to the development of the electrocardiogram. Starting from ancient Greece, in the person of Thales of Miletus, we highlight the pioneering experiments of Luigi Galvani, which led to concepts such as animal electricity, followed by other approaches such as the action potential, its initial records, and the publication of the first “electrogram”. All of this was further crowned with the great improvement applied by Einthoven, both artifactual and interpretative, which laid the definitive foundations for its clinical translation.

Keywords: Basic science, technology, electrocardiogram, epistemology

Las instancias formativas en investigación incluyen capacitaciones de variada ralea, lógica, gnoseología, epistemología, y metodología, entre otras. Todas entroncadas con el contexto de justificación y las herramientas que hacen a la contrastación de una hipótesis. En este *quid juris* impera la lógica, y el interés por los orígenes de un enunciado científico queda relegado a un segundo plano puesto que debemos ocuparnos de las cuestiones confirmatorias o refutatorias para así ponderar su validez.

La ocurrencia de una nueva idea “*quid facti*” suena más bien atractiva para otros campos disciplinares interesados en el arte de andar “construyendo realidades” que a la postre plantearán soluciones para tal o cual problema y consecuentemente encaminar la investigación. Las hipótesis son auténticas creaciones del intelecto humano, a partir de hechos seleccionados entre los numerosos sucesos posibles, según la probabilidad de que podamos someterlas a prueba. El tránsito a través de ese maravilloso puente entre teoría e investigación nos conduce a ser menos ignorantes (1).

Concebido como una compleja red de procesos mentales nutridos de relatos, observaciones, combinaciones y analogías confluyentes en la generación de ideas, la cuestión tiene sus bemoles y la ciencia posee abundantes ejemplos del tan mentado *Quid facti*. Un ejemplo bastante representativo proviene de lo que finalmente llegó a ser el electrocardiograma.

Su historial nos remite al gran Tales de Mileto, quien advirtió como el ámbar era capaz de atraer hacia sí objetos livianos, por ejemplo las plumas, tras ser frotado con pieles de animales. In-

Cita sugerida: Bottasso, O. (2025). El caso de gancho con el bisturí: El desarrollo del ECG. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.118>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.118

trigante comportamiento de esta sustancia resinosa y amarillenta que los griegos denominaban *elektron* o *electrum* para los romanos. Muchos siglos después, hacia fines del decimosexto William Gilbert (1544-1603) exponía las primeras conjeturas sobre aquella extraña propiedad, en tanto que en 1740 Benjamín Franklin llevó a cabo una serie de experimentos los cuales lo encaminaron a avizorar una relación entre el fenómeno de relámpagos y truenos con este enigmático ámbar, por lo que todas estas rarezas fueron a parar al cajón de la electricidad (2).

Se sumaron otros componentes. En 1769, Edward Bancroft propuso que el impacto causado por el pez torpedo era más eléctrico que mecánico. Por su parte, cuatro años después John Walsh demostró una conexión entre la electricidad y los seres vivos, mientras que en 1775 el danés Peter Abildgaard logró dejar exánimes a las aves mediante una descarga eléctrica y posteriormente reanimarlas vía de una posterior aplicada en el pecho (3,4).

Transcurría el año 1786 cuando el médico italiano Luigi Galvani reparó que la aplicación de una pequeña corriente eléctrica en la médula espinal de una rana muerta resultaba en la contracción de los músculos de la pata. El hallazgo en realidad se había originado cuando al disecar una pata de ese tipo, el bisturí tocó accidentalmente un gancho de bronce del cual pendía la zanca. Los posteriores experimentos fueron confirmatorios, y así supimos de la “electricidad animal”.

Unos años más tarde, otro connacional, Alessandro Volta, demostró que tal corriente eléctrica era generada por una unión de varios metales los cuales al contactar con el miembro estimulaban la contracción muscular. La rueda había empezado a girar y muchos inquietos se sumaron a investigar sobre la presencia y el efecto de la electricidad en seres vivientes.

Los trabajos de Galvani permitieron que en 1820 Hans Christian Ørsted diseñara un dispositivo de medición “galvanómetro” en honor al doctor Luigi. Las mejoras en su diseño y sensibilidad hicieron que en 1827 el físico florentino Leopoldo Nobili, lograra detectar pequeñas corrientes eléctricas, siempre en las ranas. Fue así como en 1838 uno de sus alumnos, Carlo Matteucci, profesor de física en Pisa, adosó el corazón de una rana al músculo de su pata y notó que esta se contraía con cada latido cardíaco. Con la disponibilidad del galvanómetro astático, se consiguió evaluar y documentar la actividad eléctrica en los músculos de estos batracios (5).

Un quinquenio después, el fisiólogo Emil du Bois-Reymond detectó un pequeño potencial eléctrico, o diferencia de voltaje, en la musculatura de animales en reposo modificable durante la contracción y así surgió el “potencial de acción”.

Conforme iba trascurriendo el siglo XIX comenzaron a aparecer registros directos en corazón abierto de distintos animales, los cuales evidenciaban corrientes eléctricas variables con cada latido, al tiempo que se originaban informes en los cuales se describían pacientes cuyos detenimientos del ritmo cardíaco se recuperaban tras aplicarse descargas de 300 o más voltios en la cara anterior del tórax. Por su parte, Alexander Muirhead habría sido el primero en obtener un registro eléctrico del corazón en el Hospital St. Bartholomew de Londres durante 1869 (6). Pero la publicación del primer «electrograma» humano se llevó a cabo en 1887 gracias al trabajo del fisiólogo Augustus Desiré Waller de la Escuela de Medicina St Mary's de la misma metrópoli, un “cardiógrafo” basado en un electrómetro capilar Lipmann con electrodos aplicados en la espalda y el pecho del sujeto (7,8). Dicho electrómetro consistía en un tubo de vidrio donde se alojaba el mercurio con un extremo introducido en un capilar fino (20-30 μm) inmerso en ácido sulfúrico diluido. Debido a que el mercurio se contrae y expande según la diferencia de potencial respecto del ácido, el desplazamiento del metal permitía la cuantificación, aunque los registros eran insatisfactorios. En 1891, con el uso de un electrómetro capilar mejorado, William Bayliss y Edward Starling del University College de Londres pudieron vincular los cambios eléctricos a las fases de contracción y relajación cardíacas.

Pero el derrotero se mudó de ciudad. En ocasión del Primer Congreso Internacional de Fisiología llevado a cabo en Basilea en 1889, el fisiólogo holandés Willem Einthoven (1860-1927) asistió a la demostración que Waller hizo de su desarrollo (9). El neerlandés, graduado de Médico en la Universidad de Utrecht y después profesor en la Universidad de Leiden (1886), volaba muy alto, por lo que durante los años siguientes perfeccionó el artefacto, al igual que los métodos de registro y análisis del “electrocardiograma” tanto para personas sanas como pacientes con trastornos cardíacos.

En 1895, gracias al empleo de un galvanómetro renovado y fórmulas de corrección, identificó cinco picos y valles (“ondas”), en la actividad eléctrica del corazón, que llamó P, Q, R, S y T. Letras las cuales sucedían a la O, tomada como el origen del ángulo inferior izquierdo de una gráfica, según la tradición Cartesiana.

Einthoven creó un nuevo galvanómetro de cuerda dotado de una gran sensibilidad. El mismo poseía un alambre muy delgado de cuarzo plateado colocado entre potentes electroimanes. Las

corrientes cambiantes en el cable causaban movimientos que se podían visualizar cuando un microscopio de proyección los enfilaba sobre una tira de papel fotográfico en desplazamiento para su registro continuo. El nuevo galvanómetro fue presentado a la comunidad científica en 1901 (5), pero el dispositivo demandaba mucho espacio, además de pesar 300 kg, y requerir de cinco personas para operarlo. Las manos y los pies del sujeto eran sumergidos en cubos de solución salina que hacían de electrodos (10).

Complicado como debe haber sido, en 1906 Einthoven publicó la primera serie de ECG normales y anormales. Con su nueva técnica, estandarizó los trazados y formuló su famoso “triángulo” relacionando matemáticamente las 3 derivaciones (I, II y III) [11]. Recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1924.

Siguiendo los pasos de Einthoven, Thomas Lewis exploró los procesos excitatorios del corazón, los patrones de las arritmias, y posteriormente colaboró con Willem constituyendo un paso decisivo en la electrocardiografía clínica (11). Alrededor de 1910 los cardiólogos comenzaron a utilizar ECG a fin de diagnosticar trastornos específicos como la fibrilación auricular, cuadros isquémicos, e infarto agudo de miocardio, al igual que otras alteraciones como el bigeminismo, el bloqueo aurículo-ventricular, las hipertrofias ventriculares, como así también la fibrilación y el aleteo auricular, entre otros (10). Los problemas de espacio derivaron en la creación de dispositivos más acordes (1928), aunque no exentos de dificultades de acarreo puesto que pesaban más de 20 kg. La electrónica de transistores pequeños permitió fabricar los amigables modelos de escritorio durante la década de 1960. Lo que sigue es una historia mucho más conocida pero igualmente representativa de ese devenir de la ciencia. La cual con sus cuerpos teóricos y aplicados nos proporciona una herramienta, munida de un proceso creativo similar al que se da en cualquier investigación básica. En definitiva, la tecnología es una técnica fornida de un conocimiento subyacente, que a su vez posibilita posteriores investigaciones, y el ECG es un ejemplo arquetípico de ese transcurrir. Tales avances tecnocientíficos han servido para pergeñar nuevas teorías impensables de no existir dicho desarrollo que, a su vez, termina problematizando facetas de otro modo no visualizadas.

El beneplácito producido por esta sucesión ininterrumpida de nuevos inicios debe ir, sin embargo, de la mano de una justa ponderación de sus reales alcances. Somos mucho más que una colección de fragmentos tecnológicos y las consecuencias de su invisibilización no son fútiles (12).

Caras y contracaras de una problemática que en modo alguno busca desalentar a los “Galvanizados” curiosos. En plena ilustración el amigo Luigi seguramente no habrá tenido que escuchar los agrios comentarios que hoy imperan por estos lares: “fíjate vos lo que investiga este profesorcito de anatomía, y encima le pagan un sueldo”.

Afortunadamente la llama de Boloña sigue ardiendo.

Fuente de financiamiento: no presenta

Referencias Bibliográficas

1. Pritchard D. What is this thing called knowledge? Routledge (Taylor Francis Group) 2006, Oxon, UK.
2. Soca R. El origen de las palabras. Ed. Del Nuevo Extremo. ISBN 9788494811340, 2018
3. Piccolino M, Bresadola M. Drawing a spark from darkness: John Walsh and electric fish. *Endeavour* 2002; 26: 19-26.
4. Driscoll TE, Ratnoff OD, Nygaard OF. The remarkable Dr. Abildgaard and countershock. The bicentennial of his electrical experiments on animals. *Ann Intern Med* 1975; 83: 878-82.
5. Vincent R. From a laboratory to the wearables: a review on history and evolution of electrocardiogram. *Iberoam J Med* 2022; 4): 248-55.
6. Burnett J. The origins of the electrocardiograph as a clinical instrument. *Med Hist Suppl* 1985; 5:53-76.
7. Acierno LJ. Augustus Desiré Waller. *Clin Cardiol* 2000; 23: 307-9.
8. Sykes AH. AD Waller and the electrocardiogram, 1887. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1396-8.
9. Fye WB. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol* 1994;73: 937-49.
10. Einthoven W. The different forms of the human electrocardiogram and their signification. *Lancet* 1912;179: 853-61.
11. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:99-104.
12. Maliandi R. Ética: dilemas y convergencias. Cuestiones éticas de la identidad, la globalización y la tecnología. Editorial Biblos, 2006, UNLa.

Jornadas Internacionales de Oncología Traslacional: conectando la investigación con la práctica clínica

Rosario, 14 y 15 de noviembre de 2024.

Anfiteatro Débora Ferrandini. Facultad de Ciencias Médicas

Evento declarado de interés científico por el Consejo Municipal de la ciudad de Rosario y el Senado de la Provincia de Santa Fe.

Organizadores: Centro de Investigación del Cáncer de Rosario; Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario; Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos; Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Comité Científico y Organizador:

Luciano Anselmino, Maximiliano Aparicio, Aylén Avila, Nahuel Cesatti Laluece, Cecilia Farré, Javier Girardini, Macarena Mamberto, Mauricio Menacho Márquez, Mirco Mian, Evelyn Salazar, Sabrina Velázquez, Lucía Zanotti.

Agradecimientos:

Asociación Cooperadora Facultad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas, Secretaría de Ciencia y Tecnología FCM, Universidad Nacional de Rosario, Ente Turístico de la ciudad de Rosario, Municipalidad de Rosario, Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Provincia de Santa Fe, Asociación Rosarina para el Fomento de la Investigación Científica (ARFIC), Mercado de alimentos frescos en Rosario "La Lactería", Fábrica de galletitas "Caricias", Molino Cañuelas, Red de Investigación del Cáncer de Rosario (RICaR), Liga Argentina de lucha contra el cáncer (LALCEC Rosario).

RESÚMENES DE CONFERENCIAS

The complexity of breast cancer: exploring the role of the adaptor protein p140Cap in instructing a protective anti-tumor immune response

Paola Defilippi¹, Matteo Poncina¹, Andrea Scavuzzo¹, Lucrezia Rosgen¹, Francesca Nigrelli¹, Daniela Tosoni², Salvatore Pece², Emilia Turco¹, Vincenzo Salemme¹

¹Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, University of Torino, 10126, Torino, Italy. ²European Institute of Oncology IRCCS, 20141 Milan, Italy

Breast cancer (BC) is one of the most commonly cancers in USA with 290.560 estimated new cases and 43.780 estimated deaths in 2022. Due to the heterogeneous clinical behavior of BC in response to currently available multimodal treatments, the development of new targeted therapies and biomarkers for improved patient management remains an unmet clinical need. In addition to genetic diversity and plasticity of cancer cells, the activity of different types of immune cells in the microenvironment can change the effectiveness of cancer therapies. p140Cap is an adaptor protein encoded by the SRCIN1 gene whose expression is associated with a significantly reduced probability of developing distant recurrence and improved overall survival in HER2-positive BC patients. The tumor suppressor activity of p140Cap has been largely attributed to its intrinsic ability

Cita sugerida: Jornadas de Oncología Traslacional. (2025). Jornadas Internacionales de Oncología Traslacional: Resúmenes de Conferencias. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.135>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.135

to interact with proteins involved in different cancer-associated biological networks. Gain or loss of function experiments demonstrated that p140Cap may affect tumor growth and metastasis formation by controlling the signaling pathways involved in tumorigenesis and metastatic features. Notably, p140Cap has also been described as a direct binder of β -Catenin, although the functional significance of this interaction and its possible relevance to BC remain elusive. Here we show that p140Cap plays a critical role in coordinating local and systemic events that ultimately inhibit the function of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN-MDSCs), which create an immunosuppressive, tumor-promoting environment both in the primary tumor and in premetastatic niches. Through integrative transcriptomic and preclinical studies, it has been revealed that p140Cap regulates an epistatic axis by inhibiting β -Catenin. This inhibition restricts tumorigenicity and the self-renewal of tumor-initiating cells, thereby limiting the release of the inflammatory cytokine G-CSF. G-CSF is necessary for PMN-MDSCs to perform their tumor-promoting functions both locally and systemically. Mechanistically, p140Cap's inhibition of β -Catenin relies on its ability to localize within and stabilize the β -Catenin destruction complex, enhancing β -Catenin inactivation. Clinical studies in women have shown that low p140Cap expression correlates with a reduced presence of tumor-infiltrating lymphocytes and more aggressive tumor types. This was observed in a large cohort of real-life breast cancer patients, underscoring the potential of p140Cap as a biomarker for therapeutic interventions targeting the β -Catenin/tumor-initiating cells/G-CSF/PMN-MDSC axis to restore an efficient anti-tumor immune response. Additionally, the cancer stem cells are implicated in response to chemotherapy. Preliminary data indicate that the presence of p140Cap leads to increased chemosensitivity to chemotherapeutic agents and subsequently higher cell death related to chemotherapy, indicating p140Cap as a possible predictive biomarker in breast cancer.

Caracterización de la función y vulnerabilidades terapéuticas de la oncoproteína R-RAS2 en cáncer y síndrome de noonan

Isabel Fernández Pisonero¹, Laura Clavaín¹, Javier Robles-Valero¹, Carmen García-Macías¹, Balbino Alarcón², Xosé R Bustelo¹

¹Centro de Investigación del Cáncer y CIBERONC, CSIC-Universidad de Salamanca, Salamanca, España. ²Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC, Madrid, España.

mfernandezpisonero@usal.es

R-RAS2 es una GTPasa de la superfamilia RAS que presenta una amplia similitud estructural y funcional con las proteínas RAS clásicas (H-RAS, K-RAS y N-RAS). Recientemente, se han identificado mutaciones en su gen como "hot-spots" de baja frecuencia en estudios pan-cáncer, así como mutaciones de ganancia de función (GOF) en R-RAS2 en pacientes con síndrome de Noonan. Sin embargo, el papel in vivo de esta GTPasa permanece poco caracterizado.

En este estudio, demostramos que las versiones endógenas tanto de tipo salvaje como mutantes GOF de R-RAS2 presentan una localización subcelular diferente a las de las GTPasas RAS clásicas. También demostramos, utilizando técnicas de edición genética, que las mutaciones GOF de R-RAS2 contribuyen a mantener tanto el fenotipo completamente transformado de las células cancerosas como niveles óptimos de activación de ERK y PI3K. Utilizando un nuevo modelo murino knock-in inducible por tamoxifeno, observamos que la expresión somática de la mutación Q72L de esta GTPasa provoca la rápida aparición de una amplia variedad de tumores, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia linfoblástica aguda pre-pro B, papilomas, fibrosarcomas y cistadenomas ováricos. Mediante el uso de herramientas genéticas y farmacológicas vimos que los tumores inducidos por R-RAS2 no son sensibles a la eliminación de RalGDS ni a la inhibición de MEK o PI3K. Por el contrario, logramos su eliminación utilizando inhibidores de mTORC1.

Además, los análisis de células derivadas de los tumores de estos ratones knock-in revelaron que la oncoproteína endógena R-RAS2Q72L mantiene activa la vía de mTORC1 utilizando mecanismos de activación ortogonales implicando a diferentes quinasas de las vías MEK, PI3K y PDK1.

Estos resultados indican que R-RAS2 actúa como un *driver* oncogénico, utilizando mecanismos superpuestos, aunque no idénticos, a los inducidos por las proteínas RAS. Esta información po-

dría ser relevante para la comprensión de la patobiología y el tratamiento terapéutico de pacientes con cáncer y síndrome de Noonan que presenten mutaciones GOF de R-RAS2.

Identification and development of Rac1 inhibitors as a new cancer therapeutic target

Dr.Vincent Sauzeau

Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France.

vincent.sauzeau@inserm.fr

Cancers are among the leading causes of morbidity and mortality worldwide. The origins of cancer are multiple and involve both genetic factors and external agents. Rac1, the Ras-related small GTPase member of the Rho family, is a binary molecular switch cycling between an inactive GDP-bound "OFF" state and an active GTP-bound "ON" state to regulate essential cellular functions including actin cytoskeleton organization, NADPH oxidase activity, and modulation of gene expression (Loirand et al., *Physiol Rev* 2013). When this activation/inactivation cycling is compromised, Rac1 activity is implicated in various steps of oncogenesis including initiation, progression, invasion, and metastasis dissemination (Kazanietz & Caloca, *Cancer Res* 2017), suggesting that inhibition of Rac1 may have therapeutic value in invasive cancers.

To date, there is no clinically available drug targeting Rac1. These proteins are deemed to be undruggable: they are too smooth, too floppy and have few pockets where a molecule might bind tightly (Ledford, H. *Nature* 2015). We have recently defined a pharmacophore and performed in silico screening to discover new Rac inhibitors. After selection of the most promising hit, a chemical series was developed: several molecules have been selected using a structure-activity relationship (SAR) approach. The most potent of them, A41, specifically inhibits RAC1 with an original mechanism of action. We characterized A41 as a reversible inhibitor that competes with guanine nucleotide binding specifically on RAC proteins. A41 efficiently blocks RAC1 activity and RAC1-dependent cell functions including cell adhesion and migration. Chronic administration of A41 exhibits strong anti-metastatic effects in mouse models of triple-negative breast cancer leading to a remarkably increase of the survival rate. Our findings suggests that this first-in-class molecule A41 could be a promising powerful therapeutic agent for limiting invasive cancers in patients.

Los cánceres figuran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los orígenes del cáncer son múltiples e implican tanto factores genéticos como agentes externos. Rac1, la pequeña GTPasa de la familia Rho relacionada con Ras, es un interruptor molecular binario que alterna entre un estado inactivo «OFF» unido a GDP y un estado activo «ON» unido a GTP para regular funciones celulares esenciales como la organización del citoesqueleto de actina, la actividad de la NADPH oxidasa y la modulación de la expresión génica (Loirand et al., *Physiol Rev* 2013). Cuando este ciclo de activación/inactivación se ve comprometido, la actividad de Rac1 está implicada en varios pasos de la oncogénesis, incluyendo el inicio, la progresión, la invasión y la diseminación de metástasis (Kazanietz & Caloca, *Cancer Res* 2017), lo que sugiere que la inhibición de Rac1 puede tener valor terapéutico en cánceres invasivos.

Hasta ahora no existe ningún fármaco clínicamente disponible dirigido a Rac1. Se considera que estas proteínas no pueden inhibirse porque son demasiado lisas, demasiado flexibles y tienen pocas cavidades en las que una molécula pueda unirse firmemente (Ledford, H. *Nature* 2015). Recientemente, hemos definido un farmacóforo y hemos realizado un cribado in silico para descubrir nuevos inhibidores de Rac. Tras la selección del candidato más prometedor, se desarrolló una serie química y se seleccionaron varias moléculas mediante un enfoque de relación estructura-actividad (SAR). La más potente de ellas, A41, inhibe específicamente RAC1 con un mecanismo de acción original. Caracterizamos A41 como un inhibidor reversible que compite con la unión del nucleótido de guanina específicamente en las proteínas RAC. A41 bloquea eficazmente la actividad de RAC1 y las funciones celulares dependientes de RAC1, incluida la adhesión y la migración celular. La administración crónica de A41 exhibe fuertes efectos antimetastásicos en modelos de ratón de cáncer de mama triple negativo, que conducen a un notable aumento de la tasa de supervivencia. Nuestros hallazgos sugieren que esta molécula, la primera de su clase, podría ser un potente agente terapéutico prometedor para limitar los cánceres invasivos en pacientes.

Nanotecnología y Terapia Fotodinámica: Iluminando Nuevas Fronteras en el Tratamiento Selectivo del Glioblastoma

Ibarra LE^{1,2}

¹Instituto de Biotecnología Ambiental y Salud (INBIAS) (UNRC – CONICET) y ²Departamento de Biología Molecular (Facultad de Ciencias Exactas, Fisicoquímicas y Naturales). Universidad Nacional de Río Cuarto. Río Cuarto. Córdoba.

libarra@exa.unrc.edu.ar

Los tumores cerebrales presentan gran heterogeneidad, con el glioblastoma como el más maligno (grado IV) y el más frecuente entre los gliomas en adultos. La Organización Mundial de la Salud clasifica los gliomas por características moleculares y morfológicas que poseen un impacto en el pronóstico y en la respuesta terapéutica a los tratamientos convencionales y en vías de investigación para este tipo de tumores.

La terapia fotodinámica (TFD) se destaca como una estrategia prooxidante que induce estrés oxidativo selectivo en las células tumorales. Esta técnica aumenta los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que provoca daño celular en el glioblastoma, que depende de sistemas antioxidantes debilitados producto de la acumulación de ROS en el proceso de gliomagenesis y debido a las mutaciones genómicas distintivas entre estos tipos de tumores cerebrales.

Explorar nuevos tratamientos prooxidantes a partir del uso de nanopartículas conjugadas (NPC) para mejorar la entrega de fotosensibilizadores en el GBM es central, permitiendo una mayor precisión en la localización y activación de la TFD selectiva. Los estudios se desarrollaron *in vitro* e *in vivo*, utilizando modelos 3D y modelos murinos (ortotópicos y heterotópicos) de GBM para analizar la eficacia terapéutica de la TFD. Los resultados preliminares indican que la TFD, al ser combinada con la dosimetría adecuada de luz y nanopartículas específicas, induce una respuesta antitumoral prometedora.

Los análisis de la expresión de genes antioxidantes mediante bases de datos como TCGA y GTEx muestran una correlación entre mutaciones en genes como TP53 y PTEN y una mayor susceptibilidad del GBM a terapias prooxidantes.

Estudios en modelos animales de GBM con TFD indican un aumento significativo en la supervivencia en algunos casos, aunque en otros no fue estadísticamente significativo.

Se continúa investigando el direccionamiento activo de nanopartículas usando biomoléculas con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y de reconocimiento de células de GBM como la transferrina para mejorar la acumulación tumoral en el cerebro y optimizar la selectividad de la TFD en el GBM. Esto podría representar un tratamiento menos invasivo y más específico para los pacientes con GBM.

La combinación de la terapia fotodinámica con nanopartículas ofrece una alternativa prometedora y menos invasiva para el tratamiento del glioblastoma, permitiendo un enfoque más específico y potencialmente efectivo en comparación con las terapias convencionales.

La inestabilidad genómica como preludio a la muerte celular en quimioterapias: ¿una regla o una excepción?

Caimi, Lilen Ivonne¹; Hernandez, Florencia¹; Mares Ahlers, María Candelaria¹; Abramovici Blasco, Ariel Isaac¹; Moyano, Ginette¹; Okraine, Yiovana Verónica¹; Venerus Arbilla, Sofía¹; Soria, Gastón¹; Siri, Sebastián Omar¹; Gottifredi, Vanesa^{1,*}; Calzetta, Nicolás Luis^{1,*}.

¹IIBBA (Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires) - Fundación Instituto Leloir, Buenos Aires, Argentina

Debido a su rápida proliferación, las células tumorales replican su genoma con mayor frecuencia que las células normales. Esta característica es aprovechada por muchas quimioterapias actuales, que causan muerte celular en las células cancerosas mediante daños al ADN. Sin embargo, un inconveniente significativo de esta estrategia es la acumulación de inestabilidad genómica en la población de células cancerosas que logran sobrevivir al tratamiento. Esta inestabilidad es una de las principales razones del fracaso terapéutico, ya que no existen herramientas efectivas para

prevenirla y dado que puede dar lugar a mutaciones que facilitan la adquisición de resistencia a la quimioterapia, lo que lleva inevitablemente a la recaída del paciente en la enfermedad.

En la concepción actual de la biología del cáncer, la inestabilidad genómica se presenta como estrecha e ineludiblemente asociada a la muerte celular tumoral provocada por la quimioterapia, requisito para que el paciente se cure de esta enfermedad. Si la inestabilidad genómica es un precursor de la muerte celular, podría parecer que reducirla implica necesariamente disminuir la eficacia del tratamiento. Nuestro desafío fue evaluar si esta relación lineal, en donde la inestabilidad genómica precede a la muerte celular, es realmente válida.

Hemos demostrado de manera contundente que el dogma que sostiene que la quimioterapia solo conduce a la muerte celular tras inducir inestabilidad genómica no es correcto. Contamos con múltiples pruebas de concepto que así lo demuestran. Por ejemplo, hemos inhibido a dos proteínas centrales del ciclo celular que, como consecuencia, provocan daño al ADN, muerte celular e inestabilidad genómica. Interesantemente, hemos logrado revertir la inestabilidad genómica sin afectar la muerte celular modificando la actividad de múltiples actores moleculares. Además, hemos ahondado en las bases mecánicas por la cual la inestabilidad genómica es independiente de la muerte celular. Estos hallazgos podrían sentar las bases para el desarrollo de terapias que induzcan muerte celular tumoral sin aumentar el riesgo de resistencia futura al tratamiento.

Traslación clínica de desmopresina como coadyuvante en oncología y desarrollo de nuevos análogos de vasopresina

Daniel F. Alonso

Centro de Oncología Molecular y Traslacional (COMTra), Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

La desmopresina (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, también conocida como dDAVP) es un análogo peptídico sintético de la hormona antidiurética humana. Se comporta como un agonista selectivo del receptor V2 de vasopresina (AVPR2) presente en los túbulos renales, en la microvasculatura sanguínea y en ciertas variantes tumorales. La activación del AVPR2 endotelial por dDAVP desencadena la liberación del factor von Willebrand (vWF), el factor de coagulación VIII y el activador de plasminógeno de tipo tisular. Más allá de su papel en la hemostasia, el vWF ha emergido como un potencial modulador del proceso de metástasis, afectando la supervivencia de las células diseminadas poco después de su detención en los órganos blanco. Durante más de dos décadas, nuestro equipo ha venido estudiando las propiedades antitumorales y antiangiogénicas de dDAVP en modelos preclínicos de tumores mamarios, colorrectales y neuroendocrinos y, más recientemente, en osteosarcoma. Un ensayo piloto veterinario en caninos sometidos a cirugía por cáncer mamario localmente avanzado y administrados con infusiones de dDAVP a altas dosis mostró una prolongación de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general. Considerando el conocido efecto hemostático y la tolerabilidad de dDAVP, así como su potencial actividad antitumoral, avanzamos con un ensayo clínico de fase II con escalado de dosis en pacientes con cáncer de mama, administrando dDAVP por infusión intravenosa lenta, antes y después de la resección quirúrgica del tumor primario (Disp. N°7025/11 ANMAT; NCT01606072). Se realizó un segundo ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal con sangrado que recibieron infusiones de dDAVP antes del tratamiento oncológico específico con cirugía y/o quimiorradiación (Disp. N°1506/13 ANMAT; NCT01623206). dDAVP asoma como un agente coadyuvante para su reposicionamiento en oncología durante el manejo de pacientes con cánceres asociados a riesgo de hemorragia o tumores con alta perfusión vascular, particularmente en el contexto neoadyuvante. En paralelo, hemos desarrollado un panel de nuevos análogos selectivos de vasopresina. El análogo peptídico más potente identificado, designado [V4Q5]dDAVP, mostró in vitro un efecto citostático mejorado y una notable actividad antitumoral en modelos animales preclínicos. La translación clínica de drogas de reposicionamiento o de nuevos principios activos impone distintos desafíos y ofrece oportunidades en el campo de la oncología, que merecen ser considerados a lo largo del proceso de investigación y desarrollo.

Next-generation organoid models for colorectal cancer research

L. Francisco Lorenzo-Martín

Laboratory of Stem Cell Bioengineering / École Polytechnique Federale de Lausanne

Las tecnologías de cultivo de organoides tridimensionales han revolucionado la investigación del cáncer al permitir reproducciones más realistas y escalables de las estructuras tumorales. Esto ha permitido un mejor modelado de comportamientos de células cancerosas de baja complejidad que ocurren en períodos cortos de tiempo.

Sin embargo, los sistemas de organoides disponibles actualmente carecen de la diversidad multicelular, la organización a nivel de tejido, la durabilidad biológica y la flexibilidad experimental necesarias para capturar procesos oncológicos complejos. En consecuencia, el estudio de muchos mecanismos multifactoriales del cáncer aún no es posible *in vitro* y, en cambio, requiere el uso extensivo de modelos animales, que brindan una resolución espaciotemporal limitada de la dinámica celular y tienen un costo ético sustancial.

Para superar estas limitaciones, hemos implementado tecnologías de ingeniería de tejidos y microfabricación para desarrollar avatares de cáncer *ex vivo* topobiológicamente complejos. Centrándonos en el cáncer colorrectal, hemos generado tejidos en miniatura que consisten en epitelios de colon con forma de intestino de larga duración ("minicolones") que pueden experimentar tumorigénesis *in vitro* e integrar de manera estable las células cancerosas con su microambiente tumoral nativo. Este sistema ofrece un repertorio sin precedentes de posibilidades experimentales, que ilustramos a través de diversas aplicaciones. En conjunto, estos modelos de organoides de última generación amplían los límites de la investigación del cáncer *ex vivo*.

Miniproteínas diseñadas de novo como adaptadores para terapias CAR-T en el tratamiento de leucemia mieloide aguda dirigida a CD123

Maria E. Llases¹, Vitaliy Andrusyshyn¹, Edson Cárcamo Noriega¹, James W. Bowman III¹, Tessa Howard¹, Nathalia Rodriguez¹, Frank Teets¹, Ian Truebridge¹, Xavier Michelet¹, Craig McKay², Sakeena Syed², Zach Caruolo², John Newcomb², Lindsay Webb², Carl Novina², Fred Mermelstein², Christopher D. Bahl¹

¹ AI Proteins, Boston, MA. ² Dynamic Cell Therapies, Boston, MA

La leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) carece de una cura definitiva. Esto se debe principalmente a la heterogeneidad inter e intra-paciente en los perfiles de expresión de antígenos, lo cual representa un desafío para las terapias actuales. Las terapias con células CAR-T adaptables emplean un receptor quimérico de antígeno (CAR) que se une a una molécula pequeña no natural, que puede ser conjugada a un dominio proteico soluble con afinidad por el antígeno tumoral. De esta forma, se desacopla el reconocimiento antigénico de la activación del CAR. Esta modalidad ofrece mayor control y flexibilidad en la dosificación del adaptador, mejorando la seguridad y reduciendo el agotamiento de las células T. Un reto clave para optimizar esta estrategia es identificar moléculas adaptadoras ideales.

Las mini-proteínas diseñadas de novo constituyen una modalidad terapéutica novedosa. Estas proteínas, de aproximadamente 45 aminoácidos, presentan una estructura terciaria altamente estable, se producen fácilmente mediante síntesis química o técnicas recombinantes y ofrecen múltiples ventajas sobre los biológicos tradicionales. Su diseño computacional permite un control preciso de la afinidad y el sitio de conjugación. Además, su pequeño tamaño, alta solubilidad y estructura compacta mejoran la biodistribución y reducen la internalización en la superficie celular tumoral.

En este estudio, demostramos que las miniproteínas superan a los anticuerpos como componentes adaptadores en terapias CAR-T. Desarrollamos la miniproteína Cadillac-43K, una molécula de 5.6 kDa con alta afinidad ($KD = 0.5 \text{ pM}$) por el marcador tumoral CD123 (también llamado IL3Ra). Esta proteína es termoestable y puede conjugarse con fluoresceína (FITC) mediante un residuo de lisina optimizado para esta función (K43). La evaluación *in vitro* mostró que Cadillac-43K es capaz de dirigir células CAR-T anti-FITC para eliminar células modelo de AML (MV-4-11).

Los estudios *in vivo* realizados en ratones NCG injertados con MV-4-11 demostraron que el trat-

amiento con CAR-T dirigido por Cadillac-43K reduce la carga tumoral a niveles indetectables, manteniendo la remisión por al menos 30 días tras la última dosis. Comparado con un adaptador basado en el anticuerpo talacotuzumab y un CAR-T directo contra CD123, el sistema basado en Cadillac-43K mostró ventajas significativas, incluyendo mayor eficacia con dosis reducidas, mejor ocupación tumoral y menor agotamiento de células CAR-T.

En conclusión, nuestro sistema, compuesto por una miniproteína conjugada con FITC y células CAR-T anti-FITC, logra remisión completa en modelos murinos de AML, superando las estrategias basadas en anticuerpos y CAR-T directos. Este enfoque destaca por su potencial en el diseño de terapias contra el cáncer dosificables, redirigibles y multiplexables.

¿Cómo convertirse en Editor Científico?

Salvatore A Fabbiano

Trends in Endocrinology and Metabolism , Cell Press.

Salvatore Fabbiano, doctor en Fisiología por la Universidad de Salamanca, ha desarrollado su carrera investigadora enfocándose en las vías de señalización relacionadas con las enfermedades cardiometabólicas. Tras completar su doctorado, se trasladó a la Universidad de Ginebra, donde trabajó en el estudio de la homeostasis entre el huésped y la microbiota. En 2018, se unió a Cell Press, inicialmente en la revista *Cell Metabolism* y posteriormente participando en el lanzamiento de la revista *Med*. Desde julio de 2023, ocupa el cargo de editor en *Trends in Endocrinology and Metabolism*.

En su presentación, el Dr. Fabbiano comparte su experiencia sobre cómo es posible transitar desde la investigación en salud hacia una carrera como editor científico. Además, repasa el sistema de revisión por pares de las revistas científicas, destacando su importancia para garantizar la calidad y rigor de la investigación publicada. El Dr. Fabbiano enfatiza el papel crucial que desempeñan los editores en la diseminación del conocimiento científico y en la promoción de una comunicación efectiva de los hallazgos en el campo de la salud.

EGO Genomics: La investigación más allá de la academia.

Laura Clavaín

EGO Genomics. Parque Científico de la Universidad de Salamanca. C/Adaja, 4, 37185. Villamayor, Salamanca (España).

Durante nuestro periodo predoctoral en el Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca), fuimos conscientes del enorme vacío que existe entre el conocimiento científico y su aplicación en la sociedad. Con nuestras habilidades en biología molecular y bioinformática, teníamos acceso a información muy valiosa que no llegaba al público general.

Así nació EGO Genomics, como una empresa dedicada al análisis genómico, con un compromiso claro: ofrecer análisis de alta calidad científica y asegurarnos de que el cliente comprendiera y pudiera utilizar su información genética para mejorar su bienestar. Cinco años después, EGO Genomics se ha convertido en una empresa de apoyo a la investigación de referencia. Con nuestros cursos de bioinformática y nuestros análisis bioinformáticos a medida, permitimos que laboratorios de todo tipo puedan beneficiarse de herramientas avanzadas que antes eran inaccesibles para muchos. Los tres pilares que definen a EGO Genomics (análisis genéticos, análisis bioinformáticos y formación) nos han permitido continuar vinculados a la investigación también desde la empresa privada.

En esta charla, hablaremos de nuestro emprendimiento, de los retos que conlleva, de cómo hemos aprovechado los conocimientos transversales adquiridos durante nuestras tesis doctorales y de hacia dónde se dirige nuestra empresa. Nuestro objetivo es inspirar a otros investigadores mostrando que es posible combinar la ciencia básica con el mundo empresarial.

Oncoliq: biopsias líquidas basadas en miARN para el screening del cáncer

Gastón Magi

Oncoliq Project Manager

La tasa de supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama en estadio I es del 99%, descendiendo al 27% si la enfermedad se diagnostica en estadio IV. Esta relación se observa para cualquier tipo de cáncer, y demuestra la importancia de la detección temprana para la eficacia del tratamiento del cáncer. Entre las nuevas estrategias de diagnóstico, el uso de biopsias líquidas se perfila como una alternativa prometedora para la detección temprana del cáncer y el seguimiento de pacientes.

Los miARN son pequeñas moléculas de ARN no codificantes útiles como biomarcadores, ya que pueden encontrarse en los fluidos corporales. El enfoque de Oncoliq se centra en la cuantificación relativa de un panel de biomarcadores de miARN circulantes para la detección temprana del cáncer mediante modelos predictivos construidos con técnicas de aprendizaje automático.

Enfocando nuestro primer desarrollo en el cáncer de mama, generamos paneles de miARN que presentaron niveles más altos de expresión en muestras de plasma de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y desarrollamos un modelo predictivo mediante técnicas de aprendizaje automático. Demostramos el potencial del ensayo Oncoliq mama como un método de screening por biopsia líquida de bajo costo y alta sensibilidad basado en miARN circulantes en sangre. Oncoliq mama es el primer paso en el desarrollo de nuevas herramientas de detección temprana de múltiples tipos de cáncer mediante un método novedoso, escalable, no invasivo y de alta sensibilidad.

Ret proto-oncogen y Selpercatinib en cáncer medular de tiroides

Dr. Silvio Ghirardo

NYC Health + Hospitals/South Brooklyn Health, Ruth Bader Ginsburg Hospital, NYC. USA

El cáncer medular de tiroides es el 5 % de los tumores de tiroides pero tiene un comportamiento más agresivo que el cáncer papilar de tiroides. El manejo del cáncer medular de tiroides está asociado al descubrimiento del oncogen RET.

Este gen se identificó por primera vez en 1985 (1). Participa de la síntesis de un receptor transmembrana de tirosina quinasa que estimula el desarrollo de tejidos neuroendocrinos genitourinarios y gastrointestinal.

En 1993 se asoció mutaciones específicas del RET con el cáncer medular de tiroides hereditario (2). La mutación provoca que el receptor tirosina quinasa este activado sin necesidad de un ligando lo que genera la cascada oncogénica.

Mulligan analizó 118 familias no relacionadas y encontró que la mutación RET C634 ocurrió en el 95 % de las familias con el síndrome MEN 2 A caracterizado por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia de las paratiroides.

La mutación RET M918T se descubrió en un 95 % de las familias con MEN 2 B caracterizado por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma, múltiples neuromas de mucosa, ganglioneuromas intestinal y hábito marfanoide. Esta mutación se hereda en forma autosómica dominante y el cáncer tiene una penetrancia del 100 %. Así se empezó a crear un registro de cada mutación con el correspondiente fenotipo. Por ejemplo la mutación M918t tiene el riesgo más alto de Desarrollo de cáncer medular antes del año de vida. La mutación A883F desarrolla enfermedad a los 5 años con una alta asociación con feocromocitoma.

Muchos estudios han confirmado que las mutaciones RET eran marcadores confiables para la identificación del cáncer medular de tiroides. Esto abrió la etapa de la cirugía profiláctica (3) para el CMT ofreciendo un tratamiento curativo a pacientes con la mutación nacidos en familias portadoras del gen. La mayoría de los portadores de la mutación tienen la cirugía entre los 3 y los 5 años y la mayoría de las biopsias ya muestra hiperplasia de las células C que son las originarias del cáncer medular. En un estudio longitudinal hecho en Alemania (4) con familias portadoras del MEN 2 A los pacientes fueron divididos según el año de nacimiento por decenas empezando en 1950 hasta 2020.

En los años 1950 y 60 el diagnóstico del cáncer medular de tiroides se basaba en la clínica. En los años 1970 y 80 en pruebas bioquímicas de estimulación y a partir de los 90 en estudios genéticos. A

lo largo del tiempo se observa que las tiroidectomías son realizadas a edades más tempranas con una mejora en la sobrevida, reducción del número de ganglios metastásicos y menor tamaño de tumores. En conclusión hacer tiroidectomía en pacientes portadores del gen antes del desarrollo de la enfermedad mejora la sobrevida

Lamentablemente estos avances en la sobrevida no se traducen a los casos esporádicos.

En 1996 se identifican mutaciones somáticas o sea no hereditarias en cáncer medular de tiroides esporádicos en un porcentaje cercano al 65%. En los casos metastásicos las mutaciones somáticas especialmente el codón 918 se detectó hasta en un 88% de los casos. En 2010 con la necesidad de mejorar la sobrevida en pacientes con cáncer medular de tiroides avanzado, los primeros ensayos de inhibidores no específicos de quinasas salieron a la luz.

1. Takahashi et al. Activation of a novel human *transformin* gene, *ret* by DNA rearrangement *Cell* 1985;42(2):581-8
2. Mulligan et al. Germ line mutations of the *RET* proto-oncogen in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363,458-460.
3. Skinner et al. Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *N Engl J Med* 2005;353:1105-1113.
4. Machens et al. The Changing Face of Multiple Endocrine Neoplasia 2A: From Symptom-Based to Preventative Medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Aug 18;108(9):e734-e742.

Robótica Médica aplicada a la cirugía: intervenciones mini-invasivas

Dr. Fernand Badano

Quantum Surgical

¿Fantasía o realidad?

En esta presentación, el Dr. Badano explora la evolución y el impacto actual de los robots quirúrgicos en el ámbito médico, aclarando un concepto fundamental: estos dispositivos no son autónomos, sino que ofrecen asistencia durante ciertos pasos de las intervenciones quirúrgicas.

Los robots quirúrgicos proporcionan una serie de ventajas significativas en el quirófano, incluyendo movimientos controlados, precisos y repetibles para guiar instrumentos, así como la capacidad de operar en volúmenes reducidos.

Además, estos sistemas son capaces de mapear la anatomía del paciente y recopilar y almacenar datos relevantes durante los procedimientos.

Hoy en día, los robots quirúrgicos son especialmente útiles en procedimientos mínimamente invasivos, intervenciones guiadas por imágenes y en la manipulación de instrumentos complejos y precisos.

El Dr. Badano también resume la historia de los robots quirúrgicos, presentando desarrollos innovadores y nuevas aplicaciones que están transformando la práctica quirúrgica moderna. Esta charla ofrece una visión integral sobre cómo la tecnología robótica está mejorando la precisión y eficacia de las intervenciones quirúrgicas contemporáneas.

Trastornos orales potencialmente malignos

Prof. Adj. Od. Mag. Fabiana Andrea Mardenlli

Cátedra Estomatología II. Facultad de Odontología UNR

Los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM) se definen como "cualquier anomalía de la mucosa oral que se asocia con un riesgo estadísticamente mayor de presentar cáncer oral" (OMS 2020) su tasa prevalencia se ha estimado en un 4,47 %. Los más frecuentes son:

Leucoplasia "placa predominantemente blanca de riesgo cuestionable que no puede caracterizarse como (otras) enfermedades o trastornos conocidos que no suponen un mayor riesgo de cáncer" (OMS 2007). Las L. homogéneas son uniformemente blancas, planas y lisas. Las no homogéneas comprenden tres subtipos: nodular, verrugosa y eritroleucoplasia (lesiones mixtas moteadas de rojo y blanco). La tasa de transformación maligna (TTM) es del 3 % para las homogéneas y del 14,5 % para las no homogéneas. Se ha determinado una TTM del 1,7 % al 15,0 % para las displasias leves, del 0,0 al 32,1 % para las moderadas y del 0 al 50,0 % para las severas.

Leucoplasia verrugosa proliferativa se define como una forma distinta de leucoplasia oral multifocal con una evolución clínica progresiva, características clínicas e histopatológicas cambiantes y está asociada con uno de los índices más elevados de aparición de cáncer de la cavidad oral en comparación con otros OPMD. La TTM se estima en un 49,5 %, es multifactorial y muy recidivante, difícil de tratar. La etiología es desconocida, aunque se ha vinculado a una morfología liquenoide.

Eritroplasia "mancha predominantemente roja que no se puede caracterizar clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad definible" Las TTM de las eritroplasias son elevadas y oscilan entre el 14 % y el 85 %, histopatológicamente muestran cierto grado de displasia o incluso carcinoma localizado o carcinoma invasivo.

Liquen plano oral: enfermedad inflamatoria crónica autoinmune de piel y mucosas de origen desconocido, caracterizada por la presencia de lesiones reticulares blancas o erosivas o atróficas. La tasa de transformación maligna es del 1,14 %, es mayor en las lesiones atróficas o erosivas.

Lesiones liquenoides orales tienen características compatibles con liquen oral, pero no típicas. Pueden ser asimétricas y unilaterales, tienen un agente causal subyacente: una restauración dental, fármacos, etc.

Lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune crónica con formas sistémicas, discoides e inducidas por fármacos. El 20 % de los pacientes con lupus sistémico tendrán manifestaciones orales.

Queilitis actínica es una enfermedad inflamatoria crónica, por exposición crónica a la radiación ultravioleta (solar o artificial) que afecta labios (inferiores), la TTM es del 3.07%.

J Oral Med Oral Surg 2022; 38:36 <https://www.jomos.org/doi.org/10.1051/mbcb/2022017>

Cancer bucal

Prof. Dr. Mauricio Leandro Viccei

Cátedra Estomatología Clínica II. Facultad de Odontología UNR

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es una neoplasia maligna poco común en los países occidentales, siendo uno de los cánceres más comunes en algunas zonas de alto riesgo del mundo, representa el 5% de los cánceres que puede padecer un ser humano. Es, en gran medida prevenible, ya que la mayoría de los diferentes factores de riesgo identificados, como el consumo de tabaco, algunos virus, los hábitos de higiene oral, el consumo de alcohol y la masticación de nuez de betel, son conductas que aumentan la probabilidad de padecer la enfermedad. Dada su alta mortalidad, el diagnóstico precoz es de suma importancia. La prevención y la anticipación del diagnóstico comienzan con la identificación de lesiones potencialmente malignas de la mucosa oral y de las condiciones locales que promueven la inflamación crónica.

Por lo tanto, cada lesión debe reconocerse rápidamente y tratarse adecuadamente. El reconocimiento clínico y la evaluación de las lesiones de la mucosa oral pueden detectar hasta el 99% de los cánceres/desórdenes potencialmente malignos orales. Como afirma la Organización Mundial de la Salud, se debe realizar una biopsia de cualquier lesión sospechosa que no desaparezca dentro de las dos semanas posteriores a la detección y eliminación de las causas locales de irritación. La biopsia quirúrgica sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico del cáncer oral.

Se han desarrollado y estudiado herramientas complementarias para ayudar al diagnóstico, como la tinción vital con azul de toluidina y las imágenes de fluorescencia. En un futuro próximo, otros métodos, como la identificación de marcadores salivales de progresión, podrán ayudar a reducir la mortalidad de quienes padezcan cáncer oral.

Cuidados integrales al paciente y familia que transitan una enfermedad onco-hematológica

Lic. Norma Moschen

Ex Jefa del Hospital de día del CEMAR

Ex Jefa de UMIV (unidad de Mezclas Intravenosas)

La atención integral e interdisciplinaria en pacientes onco-hematológicos busca garantizar que estos pacientes reciban cuidados adecuados de diversas especialidades en un mismo lugar, facilitando la unificación de criterios. El diagnóstico y la explicación del tratamiento, junto con sus efectos adversos, son procesos complejos que requieren la colaboración de múltiples disciplinas, incluyendo psicología, trabajo social y enfermería, para mitigar el impacto emocional del diagnóstico.

El personal de enfermería desempeña un papel crucial como intermediario entre pacientes, familiares y médicos. Su labor incluye la derivación a interconsultas según las necesidades observadas en el Hospital de Día. Entre sus funciones se encuentran:

- Educación: Proporcionar información al paciente y sus familiares.
- Apoyo psicológico: Sugerir recursos para el bienestar emocional.
- Asesoramiento social: Informar sobre la función del trabajador social ante necesidades económicas.
- Facilitación de estudios: Coordinar turnos para estudios médicos.
- Actividades recreativas: Implementar dispositivos lúdicos y talleres creativos que fomenten la expresión y el aprendizaje.
- Planificación conjunta: Trabajar con el paciente y su familia para establecer un plan de acción en casa y ofrecer un contacto telefónico para apoyo continuo.
- Charlas informativas: Abordar la enfermedad en grupo, permitiendo que se expresen miedos y preocupaciones, con la presencia de profesionales para brindar apoyo adicional.
- Interconsultas: Recomendar cuidados paliativos y nutricionales, así como fomentar la actividad física y la autonomía del paciente.

La comunicación efectiva es fundamental; debe ser fluida, honesta y flexible, permitiendo que los pacientes planteen preguntas. Es esencial que los pacientes conozcan sus derechos, incluyendo el derecho a ser informados sobre su enfermedad, a negarse a tratamientos y a recibir atención sin maltrato.

El trabajo interdisciplinario se basa en el respeto mutuo entre los profesionales y en ofrecer un trato humano a los pacientes, asegurando que se aborden eficazmente los desafíos que surgen durante su proceso de enfermedad.

Transformando la oncología: nuevas drogas y su implementación en la atención oncológica local

Dr. Luis Fein.

Director Médico del Instituto de Oncología de Rosario. Director del Consejo Asesor de la Agencia de Control del Cáncer de Santa Fe

Transitemos las opciones terapéuticas disponibles hoy en día para tratar pacientes con Cáncer. Las opciones clásicas disponibles de hace más de 50 años, como son las drogas citotóxicas que fueron un antes y un después, para muchas de las neoplasias habituales y que todavía tienen su uso (ciclofosfamida, ad blastina, platino, Paclitaxel etc).

Las drogas dirigidas, aquellas que aprovechan un Driver o un conductor determinado presente en la enfermedad neoplásica y no en las células normales y que tienen, estas drogas un papel fundamental en inhibir la estimulación que ese Driver produce que convierten a la célula normal en célula neoplásica.

La historia de imatinib de droga pionera que prácticamente cambió la historia al prácticamente curar la LMC y abrió la investigación terapéutica en ese sentido y todas las drogas de su tipo y otras de mecanismo similar como los inhibidores de Tirosina Quinasa o TKI del que hay muchos ejemplos (Sunitinib, pasopanib, lapatinib etc).

Los anticuerpos monoclonales a partir de su desarrollo por nuestro premio Nobel, Federico Leloir que abrieron un camino asombroso tanto para el diagnóstico como para la terapéutica que hoy utilizamos en la práctica diaria (Trastuzumab, Rituximab, Bevacizumab, cetuximab etc).

Las drogas, inmunológicas o inmunoterapias que también cambiaron el panorama del tratamiento antineoplásico ya que hay un antes y un después también como en quimioterapia inicial, para tumores que antes de estas drogas consideramos como incurables (Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab).

Recientemente se ha impulsado el desarrollo de anticuerpos acoplados a fármacos citotóxicos (ADC antibody-drug conjugates). es una sustancia compuesta por un anticuerpo monoclonal ligado químicamente a un medicamento. El anticuerpo monoclonal se une a proteínas específicas o receptores de ciertos tipos de células, como las células cancerosas. El medicamento ligado entra en estas células y las destruye sin dañar otras células (trastuzumab deruxtecan),

Por ultimo no hay que dejar de mencionar de un par de caminos De Investigación en el futuro cercano, algunos ya disponibles, terapéuticamente como son las CART-T y los RADIOLIGANDOS.

Es importante destacar que el paciente es una integridad y que la terapéutica que utilizamos frecuentemente de distinto tipo, son sólo una parte de de las herramientas, que es siempre importante la contención y la escucha del paciente, el constituir a través de distintas especialidades, una discusión multidisciplinaria para cada caso donde psicooncología y la medicina paliativa entre otras, tienen un rol fundamental. No siempre podemos curar que es una realidad con la que diariamente nos enfrentamos en esta disciplina, pero casi siempre podemos aliviar, contener física y emocionalmente al paciente.

Una mirada integradora del paciente

Dra. Fabiana Correa

Facultad de Psicología. OSMA. Universidad Nacional de Rosario

La salud es un proceso dinámico atravesado por la interacción de una multiplicidad de factores que acontecen con la biología del cuerpo, lo social, emocional, político, económico, cultural y científico. Desde 1978 (Alma-Ata OMS) la salud es bienestar bio-psico-social. Es un derecho humano fundamental.

La OMS declara que no existe la Salud sin la Salud Mental.

La enfermedad oncológica, en nuestra cultura, está asociada a una experiencia difícil de afrontar relacionada al dolor, sufrimiento, dependencia, vulnerabilidad y muerte. El diagnóstico de cáncer tiene un gran impacto emotivo en las personas que lo reciben y sus familiares.

Es una experiencia personal y subjetiva, que depende de cada caso, del grado de patología a nivel clínico, los efectos secundarios de estos tratamientos (cirugía, quimioterapia, radioterapia), la calidad y el modo en que ese paciente reciba información, el apoyo y acompañamiento, los recursos económicos y la disponibilidad de tratamiento psicológico.

La Psicooncología emerge como un campo interdisciplinar que comprende la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, cuidados paliativos y reinserción social, así como la comunicación e interacción entre el paciente y la comunidad sanitaria, con el objetivo de optimizar los recursos y servicios oncológicos.

Estamos transitando un tiempo de concientización de la salud como derecho humano. El paradigma es la inclusión y la ampliación de derechos. El respeto de la dignidad y la autonomía de la persona, a través de la educación.

Se regulan los derechos de las personas que interactúan en el sistema de salud, a través de la ley 26.529 modificada por la Ley 26.742 Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud.

Los sistemas de salud suponen una red de instituciones, recursos y personas, para cuidar o mejorar la salud de la población. Su funcionamiento depende de aspectos políticos y económicos, que definirán las prioridades (brindar cobertura universal, prestaciones básicas), y lo económico tiene que ver con su financiación.

Es muy importante diseñar medidas que permitan el acceso igualitario a servicios integrales de salud.

Propiciar el cuidado de la salud de la población es ocuparnos de la calidad de vida, asegurando las condiciones individuales y colectivas que permitan vivir en una sociedad justa y equitativa.

El cáncer es una problemática de gran impacto social y demanda políticas públicas que apunten a remover las barreras de acceso, mejorar la atención y promover en el sistema de salud, el reconocimiento de los pacientes como sujetos de derecho.

El tratamiento integral implica brindar información, mejorar las estrategias de afrontamiento para las distintas etapas de la enfermedad, reducir la ansiedad y el estrés respecto a los tratamientos, mejorar la interacción y la comunicación entre el equipo de salud, el paciente y la familia, priorizar la calidad de vida tanto del paciente como de la familia. La educación es muy importante para visibilizar este abordaje.

La atención integral parte del respeto pleno a la dignidad, derechos y a la participación efectiva del paciente.

Conformar equipos de trabajo, conjunto de leyes, red de contención y cuidados del paciente, hace al enlace con otro/s. El cáncer nos liga, nos enlaza a otro. Un solo profesional no alcanza, no puede, un paciente solo suma más dificultades en el afrontamiento de la enfermedad, la legislación nos enseña que el eje y el responsable de las decisiones es el paciente, razón de nuestra práctica y de nuestro trabajo con otros.

Cáncer en números: lo que las estadísticas nos dicen sobre nuestra salud

Dra María Alejandra Bartoli

Jefe Servicio de Oncología, Hospital Centenario de Rosario

Directora, Carrera de Posgrado de Oncología, UNR

Presidente, Asociación de Oncología de Rosario, 2024-2025

Argentina, junto con 35 países, enfrenta una carencia de datos precisos sobre la incidencia del cáncer. Actualmente, la incidencia se estima a partir de las tasas de mortalidad y sobrevida, utilizando proyecciones de datos de mortalidad de 2010 a 2019 para relacionarlas con la población del año 2022. Este análisis se realiza en conjunto con otros 90 países que recopilan datos de registros de defunciones.

En la Provincia de Santa Fe, se implementa un sistema de vigilancia epidemiológica del cáncer que utiliza estadísticas vitales, los Registros Institucionales de Tumores de Argentina (RITA) y el Registro de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) conocido como "RECASE". A través de estas herramientas, se busca obtener una visión clara sobre el estado del sistema de salud y la salud de la población en la región.

Según datos del Observatorio Global del Cáncer (Globocan), en 2020 Argentina registró aproximadamente 130,878 casos nuevos de cáncer, lo que posiciona al país dentro del rango medio-alto de incidencia a nivel mundial. La tasa ajustada por edad fue de 212.4 casos por cada 100,000 habitantes. En términos de mortalidad, se reportaron 62,052 fallecimientos por tumores en 2022, lo que representa el 15.6% del total de defunciones en el país.

El cáncer más común en Argentina es el cáncer de mama, con más de 22,024 casos nuevos anuales, seguido por el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón. La distribución por sexos muestra que las mujeres tienen una mayor incidencia de cáncer de mama, mientras que los hombres presentan mayor incidencia en cánceres como el próstata.

Este panorama resalta la necesidad urgente de mejorar la recolección y análisis de datos sobre el cáncer en Argentina para informar políticas públicas efectivas y mejorar los resultados en salud para la población onco-hematológica. La presentación también aborda cómo estas estadísticas reflejan no solo la carga del cáncer en la población, sino también las deficiencias en el sistema sanitario que deben ser atendidas para optimizar la atención y el tratamiento del cáncer en el país.

Paternalidad diferida en procesos oncológicos. ¿Qué podemos hacer, cuándo, cómo y dónde?

Dra. María José Munuce

Laboratorio de Medicina Reproductiva, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario

El avance de las distintas terapias para tratar el cáncer hace que cada vez sea mayor la población de varones jóvenes recuperados de algún tipo de cáncer que sobrevive a la edad reproductiva. En líneas generales se postula que el proceso oncológico per se puede afectar la calidad seminal debido por efecto directo del tumor sobre la espermatogénesis, pero también en forma indirecta sobre el sistema inmuno-endocrino. El estado nutricional del paciente, así como los episodios repetidos de hipertermia (altamente nociva para la sobrevida del espermatozoide), podría también impactar negativamente sobre la calidad seminal. En líneas generales, las terapéuticas disponibles

incluyen la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia sistémica, el trasplante de médula o una combinación de éstos. Se sabe que las radiaciones ionizantes así como las distintas quimioterapias interrumpen la síntesis de ADN en las células malignas así como afectan a las células espermáticas a nivel testicular. La criopreservación del semen es una excelente opción para la preservar y/o diferir la fertilidad en varones jóvenes que padecen cáncer. Es un procedimiento sencillo, no invasivo, disponible en nuestro Laboratorio de Andrología en la Unidad de Reproducción Humana Médicamente Asistida que funciona en el Hospital Centenario. De este modo se difiere y almacenan muestras de pacientes jóvenes con cáncer que difieren su paternidad. El procedimiento consiste en exponer a los espermatozoides a un agente crioprotector de alta osmolalidad que lo deshidrata, previene la formación de cristales de agua intracelulares, que luego se almacenan a -196 grados en nitrógeno líquido.

En varones con cáncer, podemos identificar tres instancias claves donde la capacidad fecundante del espermatozoide puede verse afectada negativamente: 1) daño inducido por en proceso oncológico per se, 2) daño inducido por la criopreservación y 3) daño inducido por en tratamiento (químico, radioterapia, cirugía). Existen numerosas evidencias bibliográficas que muestran que dependiendo del tipo y localización del tumor, un 50 % de los pacientes puede ver disminuida su calidad seminal a nivel basal en el momento del diagnóstico. Es de esperar que luego de someter a los espermatozoides al proceso de criopreservación/descongelamiento un 70 % de los mismos sobreviva al proceso. La osmolalidad del medio juega un rol importante en este proceso ya que el plasma seminal posee valores de alrededor de 400 mOsm/kg mientras que los crioprotectores pueden llegar 3000 mOsm/kg. Durante la utilización de muestras criopreservadas los espermatozoides son recuperados mediante la técnica de swim up en un medio comercial de 280 mOsm/kg, este salto podía generar stress hipoosmótico. Por último, se sabe que la cinética de recuperación seminal de pacientes que presenten oligo/azoospermia post tratamiento, es variable y dependerá de la sensibilidad de las células madre espermáticas. Nuestros datos muestran que el 87% de pacientes controlados hasta los 36 meses recuperó la producción de novo con material para intentar lograr el embarazo en forma espontánea o bien para realizar asistencia reproductiva de distinta complejidad. Pacientes que presentaban azoospermia en las etapas iniciales post tratamiento pudieron recuperar sus recuentos espermáticos durante a los 3 años posteriores. El desarrollo de nuevas terapias biológicas que incluyen inhibición específica de vías de traducción de señales o moléculas utilizadas por las células tumorales para su perpetuación, propone un tratamiento selectivo sin el efecto generalizado sobre otras células entre las que se encuentran las espermatogonias.

La mente para sanar el cuerpo y el cuerpo para sanar la mente

Dr. Guillermo Petrini

Sana tu Cuerpo con la Mente, Sana tu Mente con el Cuerpo: Enfoque Integral para la Reducción del Estrés, la ansiedad y depresión en Pacientes Oncológicos.

Resumen: Recibir un diagnóstico de enfermedad oncológica genera un incremento significativo en los niveles de estrés, ansiedad, angustia y depresión en el paciente y sus familiares, afectando negativamente su salud física, mental y emocional, disminuyendo su calidad de vida y sus probabilidades de éxito en el tratamiento. Este trabajo presenta el programa BioBodhiSattvas, un enfoque integral que acompaña el tratamiento médico alopático, orientado a reducir el estrés, la ansiedad y la depresión y optimizar la "química interna" del paciente. Este programa integra conocimientos científicos actuales con filosofía budista y prácticas de meditación, ayudando al paciente a comprender lo que ocurre en su cuerpo y mente para que, desde esa comprensión, adopte una actitud proactiva y se involucre activamente en su recuperación.

Abordamos el eje cerebro-corazón-intestino, que suele presentar un deterioro significativo en estos pacientes. A través de un acompañamiento personalizado, implementamos ajustes en la alimentación, la actividad física, la postura corporal y la higiene del sueño, con el fin de optimizar la microbiota y equilibrar la química interna del organismo. Paralelamente, integramos diversas prácticas de meditación: calma mental para reducir el estrés y la ansiedad, inteligencia emocional para gestionar el miedo y la depresión, y técnicas de cambio de perspectiva, las cuales permiten modificar la visión del paciente sobre su situación. Este enfoque integral contribuye a regular hormonas, neurotransmisores y citoquinas, promoviendo un estado de mayor estabilidad emocional y física.

Una característica distintiva de este programa es su enfoque en el cambio de perspectiva, fomentando una intención altruista en cada acción. Estudios de genómica funcional han demostrado que, aunque realizar estos cambios en alimentación, actividad física y meditación mejora la sensación de bienestar, hacerlo con una intención altruista genera transcriptomas significativamente distintos, promoviendo una mayor resiliencia frente a situaciones adversas.

El programa abarca distintos niveles de meditación y se fundamenta en una explicación molecular del impacto del estrés y las emociones negativas, en la inflamación y el daño celular. Además, incluye recomendaciones sobre Hábitos saludables, reconociendo la comunicación bidireccional entre mente y cuerpo. La evidencia científica destaca los efectos positivos de la meditación, la alimentación y la actividad física en la mejora de la calidad de vida de los pacientes oncológicos, así como en la reducción de hospitalizaciones. Este enfoque integral busca mejorar tanto los biomarcadores de inflamación y estrés como la respuesta inmune, promoviendo un bienestar general que contribuye a enfrentar el tratamiento de manera más equilibrada y con mayor adherencia, aumentando la calidad de vida del paciente y las probabilidades de recuperación.

RESÚMENES DE LAS PRESENTACIONES EN FORMATO PÓSTER

Localización y actividad transcripcional del receptor de andrógenos y la influencia de los receptores notch en el cáncer de próstata.

Agustina Chimento^{1,2}, Sofía Belén Herrera^{1,2}, Evelyn Prodan^{1,3}, Emilia Matiacich¹, Fernanda Parenti⁴, Carolina Cristina^{1,2}.

¹ Laboratorio de Neuroendocrinología/Fisiopatología de la Hipófisis; Centro de Investigaciones Básicas y Aplicadas (CIBA) – UNNOBA, Junín, Buenos Aires, Argentina. ² Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, CIC, La Plata, Buenos Aires, Argentina. ³ Centro de Investigaciones y Transferencia CIT NOBA, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNNOBA-UNSA-CONICET). ⁴ Centro Médico Famy, Junín, provincia de Buenos Aires.

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los cánceres más frecuentes en hombres. La testosterona actúa a través del Receptor de Andrógenos (AR), ubicado en el citoplasma, y al unirse lo activa, promoviendo su translocación nuclear y expresión de los genes diana PSA y TMPRSS2. La eficacia del antiandrógeno Enzalutamida (Enz) resulta insuficiente en el tratamiento. El rol de la señalización Notch en el CaP está poco esclarecido. Previamente, hallamos expresión del AR y Notch en células de CaP humanas PC3, y que al combinar Enz y DAPT, inhibidor de la activación de Notch, disminuyó la viabilidad celular ($n=3$; $p=0,0043$). El presente objetivo fue evaluar la activación recíproca de las vías AR y Notch en células sensibles a andrógenos LNCaP. La modulación con testosterona (10^{-7} M, 48h) mostró, por citometría de flujo, menor expresión citoplasmática del AR y con ello, mayor expresión de PSA y TMPRSS2, y HES1, gen diana de Notch, y una tendencia a una menor expresión del supresor tumoral BTG2, mediante RT-qPCR. El tratamiento con Enz (50μ M, 48h) tendió a aumentar el AR citoplasmático, disminuir la expresión de PSA, TMPRSS2 y HES1; y aumentar la expresión de BTG2. Interesantemente, el DAPT (30μ M, 48h) aumentó la expresión citoplasmática del AR, disminuyó la expresión de PSA, TMPRSS2 y HES1, y aumentó la expresión de BTG2. La modulación con testosterona y DAPT mostró interrelación de las señales con predominio de la activación del AR, con mayor expresión de PSA y TMPRSS2, y una fuerte correlación positiva entre la expresión de HES1 y TMPRSS2 ($R^2=0,47$; $p=0,06$), y correlación negativa y significativa entre la expresión de PSA y BTG2 ($R^2=0,65$; $p=0,02$). Nuestros resultados muestran que la activación del AR correlaciona con la activación de Notch y sugieren una interconexión entre las vías en el CaP, que involucraría el contacto del dominio intracelular de Notch con el AR.

Carcinoma oral de células escamosas de lengua

Aladio Celina¹, Alarcón Lara¹, Alonso Lucia¹

¹Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario

Objetivos:

- Presentar un caso clínico de un carcinoma oral de células escamosas de lengua de evolución crónica, destacando el papel de las pruebas histopatológicas y análisis complementarios.
- Analizar los diagnósticos diferenciales en una lesión inflamatoria crónica granulomatosa, incluyendo infecciones y condiciones sistémicas de relevancia de la región de procedencia del paciente
- Confirmar la presencia de carcinoma oral de células escamosas mediante biopsia

Metodología:

Cita sugerida: Jornadas de Oncología Traslacional. (2025). Jornadas Internacionales de Oncología Traslacional: Resúmenes de las presentaciones en formato póster. Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.136>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.136

Anamnesis y examen clínico: paciente masculino de 71 años, oriundo de una zona rural de Chaco. El paciente refiere surgió por una mordedura accidental, evolución de tres años, que afecta su capacidad de hablar y comer. El examen clínico reveló una lesión ulcero vegetante de 5 cm x 3 cm en tercio medio del borde lateral izquierdo de la lengua, además se observó una lesión erosiva posterior y pseudomembrana blanca en cara dorsal de la lengua que se desprende al raspado.

Pruebas diagnósticas: se realizaron análisis de sangre, biopsia inicial. La histopatología de la biopsia reveló un proceso inflamatorio crónico granulomatoso, no se observan microorganismos micóticos. De acuerdo a que no se detectaron alteraciones en el epitelio, y atipias celulares, se descartó inicialmente COCE y se investigaron enfermedades como tuberculosis, sífilis, micosis profunda (histoplasmosis y blastomycosis), leishmaniasis y enfermedad de Chagas.

Diagnostico final: tras descartar otras posibles enfermedades mediante pruebas específicas y cultivos, y no se llegaba al diagnóstico definitivo, se realizó una segunda biopsia, que confirmó el diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas, además de numerosas mitosis anómalas y atipias celulares.

Conclusiones:

Este caso resalta la importancia de un diagnóstico diferencial exhaustivo en pacientes con lesiones ulcerovegetantes crónicas en la lengua de origen incierto. A pesar de la evolución prolongada y la ausencia de factores de riesgo comunes, la presentación clínica e histopatológica permitió identificar un carcinoma escamoso.

Inducción de la degradación selectiva de p53 mutante como estrategia antitumoral

Cocordano, N.¹; Borini Etichetti, C.²; Llorens de los ríos, MC.³; Arel Zalazar, E.¹; Velasquez, S.¹; Soria, G.⁴ & Girardini, J.¹

¹Laboratorio de Inmuno-Oncología, Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, IDICER-CONICET/UNR, Rosario, Argentina. ²Kresko, Rosario, Argentina. ³OncoPrecision, Córdoba, Argentina. ⁴OncoPrecision, New York, USA.

cocordano@idicer-conicet.gob.ar

Las proteínas p53 mutantes representan un blanco terapéutico de gran interés en cáncer, ya que su eliminación podría reducir el desarrollo de tumores agresivos y metastásicos. Las mutaciones puntuales en p53, presentes en el 55% de los pacientes oncológicos, resultan en proteínas mutantes que colaboran activamente en procesos oncogénicos y favorecen la metástasis. Un enfoque dirigido contra p53 mutante ofrecería tratamientos altamente selectivos, dado que estas proteínas se encuentran exclusivamente en células tumorales, minimizando el riesgo de efectos adversos. Además, la alta frecuencia de mutación en p53 refuerza el valor de esta estrategia para diversos tipos de cáncer. A diferencia de la p53 salvaje, las proteínas mutantes de p53 son notablemente estables en las células tumorales, característica crucial para su función oncogénica. Mediante reposicionamiento de fármacos, identificamos un grupo de moléculas capaces de inducir la degradación de p53 mutante en la línea celular MDA-MB-231, derivada de un adenocarcinoma de mama triple negativo. Entre estos, el compuesto SH1 destacó por inducir la degradación proteosomal de p53 mutante en diversas líneas celulares sin afectar a p53 salvaje. El análisis mediante Western Blot en el tiempo mostró que SH1 disminuyó la vida media de p53 mutante, en relación con un aumento de poliubiquitinación. Estudios del ciclo celular mediante citometría de flujo revelaron un efecto antiproliferativo en células con p53 mutante.

Experimentos de inhibición de la degradación lisosomal indicaron que esta vía es necesaria para la acción de SH1 sobre p53 mutante. Además, estudios de inmunofluorescencia mostraron un aumento en Lamp2A, marcador de la Autofagia Mediada por Chaperonas. Evaluamos también la interacción de SH1 con Hsp90, chaperona clave en la estabilidad de p53 mutante.

En conclusión, identificamos en SH1 un compuesto con potencial terapéutico en estrategias antitumorales basadas en la degradación selectiva de p53 mutante.

Estrategias de radioprotección del endotelio vascular en el tratamiento del cáncer: inhibición selectiva de la nadph oxidasa 5

Salvarredi L^{1,2}; Agüero, H²; Mazzei L¹; Quesada I¹; Álvarez, Ms¹; Castro C¹.

¹ Instituto de Bioquímica y Biotecnología, FCM UNCuyo e IMBECU-CONICET; ² Fundación Escuela de Medicina Nuclear; Comisión Nacional de Energía Atómica - Instituto Balseiro, UNCuyo

e-mail: leonardo.salvarredi@ib.edu.ar

El principal desafío de la radioterapia oncológica consiste en maximizar el daño en el tejido tumoral y reducirlo en el tejido sano. Uno de los tejidos sanos particularmente sensibles a la radiación ionizante (RI) es el endotelio vascular (EV). Las especies reactivas de oxígeno (EROs) juegan un papel crucial en el daño vascular inducido por la radiación. A tiempos largos después de la irradiación se han observado altos niveles de EROs que dañan al ADN de manera independiente al estímulo inicial. Esto indica la presencia de una fuente endógena de EROs responsable de un estrés oxidativo crónico. Uno de los principales contribuyentes de EROs endógenas es la actividad de las NADPH oxidasas (NOX). A partir de lo expuesto nos preguntamos si la inhibición selectiva de las NOX podría revertir el daño al EV por efecto de la RI. Para contestar este interrogante se irradiaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVECs) con dosis crecientes de rayos X (0, 4 y 8 Gy). La generación de anión superóxido (O₂⁻) se midió mediante técnicas de fluorescencia utilizando dehidroetidio (DHE; 10 μM) y cartometría de flujo. La intensidad de fluorescencia del DHE aumentó significativamente y de manera sostenida con la dosis después de 1, 3 y 6 días de la irradiación (p<0.01). Luego, las células de EV fueron tratadas con un inhibidor selectivo de NOX5, irradiadas y se evaluaron los niveles de O₂⁻, la viabilidad celular (ensayo MTT) y el daño al ADN (formación de focos de γH2Ax). El tratamiento con el inhibidor de NOX5 redujo la generación de O₂⁻, el daño al ADN a tiempos cortos y el efecto de la radiación sobre la viabilidad celular (p<0.01). Los resultados obtenidos sugieren que la inhibición de NOX5 protegería al EV del daño por RI. El inhibidor selectivo de NOX5 actuaría como radioprotector del EV.

Mutaciones “driver” en neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas (NMP)

Ojeda Maral²; Maroni Georgina¹; Schoepf María Victoria¹; Misaña Marina¹; Bonavita Daniela¹; Mariño Matías¹; Martínez Constanza¹; Gaggioli Osvaldo Stefan¹; Raviola Marianal; Detarsio Germán¹, Pratti Arianna¹.

¹ Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. ² IFISE-CONICET.

maraojedal8@gmail.com

Introducción: Las NMP, que incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP), se caracterizan por la activación constitutiva de la vía JAK-STAT, impulsada por mutaciones “driver” en JAK2, CALR y MPL. La mutación JAK2V617F es la más común en las tres patologías, mientras que las mutaciones en el exón 9 de CALR y el exón 10 de MPL se encuentran exclusivamente en TE y MFP. Las variantes tipo 1 (deleción de 52 pb) y tipo 2 (inserción de 5 pb) de CALR representan el 80% de los casos, mientras que las mutaciones W515L/K son las más comunes en MPL. La caracterización molecular de las NMP es clave para discriminar entre una proliferación clonal y un proceso reactivo.

Objetivo: Determinar el perfil mutacional de los genes driver en 519 pacientes con NMP.

Materiales y métodos: Se incluyeron 192 pacientes con PV, 258 con TE y 69 con MFP. La mutación JAK2V617F y las variantes W515L/K de MPL se analizaron mediante PCR alelo-específica. Las mutaciones en el exón 9 de CALR y las menos frecuentes en el exón 10 de MPL se evaluaron por high resolution melting y secuenciación directa.

Resultados: En PV, el 95.3% presentó la mutación JAK2V617F. En TE, el 59% fue JAK2V617F+, el 23% CALR+ (49% tipo 1 y 42% tipo 2), y el 5% MPL+ (62% W515L+). En MFP, el 59% fue JAK2V617F+, el 20% CALR+ (36% tipo 1 y 57% tipo 2), y el 9% MPL+ (67% W515L+).

Conclusión: Este estudio permitió el diagnóstico de certeza del 95% de los casos de PV, el 86% de TE y el 88% de MFP. Es de destacar que, la mutación tipo 1 de CALR en MFP (asociada a mejor pronóstico) fue menos frecuente que la tipo 2, lo que contrasta con lo reportado en la literatura.

Control y seguimiento como pilar fundamental

Becerra Santiago, Bruscia Bianca, Colunga Camila, Cordiano Jeremias.

cam99co@gmail.com

Desde la Facultad Nacional de Odontología de Rosario, cátedra de Estomatología Clínica 2 planteamos como objetivo de este trabajo la prevención, detección temprana y seguimiento de las distintas manifestaciones orales potencialmente malignas que pueden desencadenar en carcinogénesis a partir de la presentación de un caso clínico.

El mismo inicia en el año 2019 con la consulta del paciente en otro servicio particular en donde los profesionales decidieron en base a sus conocimientos clínicos realizar una biopsia como método diagnóstico complementario a la clínica. El anatomopatólogo arroja el resultado de mucosa de paladar con hiperplasia escamosa queratinizante, sin atipia epitelial, acompañada con leve inflamación crónica del estroma, por lo tanto, se indica controles periódicos. Sin embargo, el paciente nunca acudió a controles correspondientes durante la pandemia y sufrió un episodio depresivo por pérdida de trabajo.

A mediados del 2024 el paciente decide acudir a consulta por molestia al comer, esta vez en la Facultad de Odontología. A la inspección clínica presenta una lesión verrugosa que abarca el hemimaxilar del lado derecho, la cual asienta sobre una lesión blanca. A partir de esto, se toma la decisión clínica de realizar nuevamente una biopsia, la cual da como resultado anatomopatológico la presencia de un carcinoma verrugoso de mucosa oral en contacto con uno de los márgenes laterales de la resección, el cual se caracteriza por ser de bajo grado de malignidad, comportamiento lento y localmente expansivo.

En conclusión, destacamos la importancia del diagnóstico precoz, el control, el compromiso del paciente y el acompañamiento interdisciplinario de los profesionales para evitar la evolución maligna de estos trastornos orales.

Frecuencia y distribución de mutaciones somáticas del gen *kras* en pacientes con cáncer colorrectal de un hospital de rosario

Micheloni, Josefina¹; Agnella Yanina²; Barranco, M. Manuela³; Caprile, Luis⁴; Chiesa, Hernan⁴; Tartalini, Vanina⁴; Serra, Fernando⁴; Cuzcano-Medina, Lidia⁴; Colombo-Berra, Natalia⁴; Lafert, Guillermo⁴; Girardini, Javier²; Sesma, Juliana^{1,4,5}.

¹Facultad de Ciencias Médicas. UNR. ²IDICER – CONICET. ³Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. ⁴Hospital Provincial de Rosario. ⁵Universidad Abierta Interamericana.

jose.miche@hotmail.com.ar

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en el mundo y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer. Se observa un aumento de CCR de inicio temprano (EOCCR), pacientes menores de 50 años, en comparación con los de inicio tardío (LOCCR). KRAS es el proto-oncogén que se encuentra mutado con mayor frecuencia en el CRC.

Objetivo: Realizar un análisis inicial de la base de datos de pacientes con CCR del Hospital Provincial de Rosario (HPR) y comprar la frecuencia de mutaciones del gen KRAS, la localización tumoral, y la relación entre el sexo y el estadio del cáncer, focalizando en pacientes EOCCR y LOCCR.

Material y Métodos: Se estudió una cohorte de 93 pacientes del HPR con CCR, con edades entre 30 y 79 años. El estado de mutación de KRAS fue analizado mediante PCR digital.

Resultados: La mutación mayormente encontrada fue G12D, con una frecuencia del 20,4%, seguida por G12C (9,7%), G13D (7,5%), G12V (6,5%) y finalmente G12S y G12R (2,2%). No se detectó

G12A. La distribución de los tumores en colon izquierdo, colon derecho y recto fue de 78,9%, 15,8% y 5,3% en EOCCR y del 50%, 37,8% y 12,2% en LOCCR. En cuanto al estadio tumoral en EOCCR, se observaron más mutaciones en los estadios más avanzados, con un 33,3% en T1+2 y un 66,7% en T3+4. Mientras que en los pacientes LOCCR, no se observa una diferencia tan significativa.

Conclusión: La frecuencia de mutaciones del gen KRAS en los pacientes argentinos es 48,4%, superior a la población chilena (37%) y peruana (16,7%), y semejantes a las norteamericanas (45%). En relación a la mutación más común, encontramos mayor frecuencia de la variante G12D al igual que lo reportado en la bibliografía. Por otro lado, los pacientes EOCCR presentan un cáncer más agresivo.

Regulación de la proteína 1 de unión al arn del factor de crecimiento insulínico tipo 2 (igf2bp1) por genisteína en hepg2/c3a. Impacto sobre la quimiorresistencia y mecanismo molecular involucrado.

Aldana Magalí Gola¹, Verónica Inés Livore¹, María Paula Ceballos¹, María Laura Ruiz¹.

¹Instituto de Fisiología Experimental de Rosario (CONICET-UNR). Facultad de Cs Bioq. y Farm. Universidad Nacional de Rosario.

gola@ifise-conicet.gov.ar

IGF2BP1 es una proteína de unión a ARN que se encuentra expresada en tumores y se asocia a quimiorresistencia en diferentes tipos de cánceres. Genisteína (GNT) es una isoflavona presente en la soja que posee actividad estrogénica. Anteriormente, demostramos que GNT 10 μ M aumenta la expresión proteica de IGF2BP1 en células HepG2/C3A. Objetivo: estudiar el mecanismo molecular de la inducción de IGF2BP1 por GNT y su impacto en la citotoxicidad del sorafenib (Sfb). Metodología: Células HepG2/C3A se incubaron durante 48h con GNT 10 μ M o vehículo (DMSO); los niveles de ARNm se midieron por qPCR. Las células fueron transfectadas transitoriamente con ARNi control (SCR) o ARNi contra IGF2BP1 (siRNA) y, 24h posteriores a la transfección, se trataron con GNT 10 μ M o DMSO por 48h. La expresión proteica se evaluó por Western Blot (WB). Para el ensayo de inhibición, las células HepG2/C3A se incubaron con BTNYB 5 μ M (inhibidor de IGF2BP1) y, a las 24h, se agregó GNT 10 μ M o DMSO durante 48h. Se evaluó por MTT la citotoxicidad por Sfb (0-150 μ M, 16h), en células HepG2/C3A preincubadas con DMSO (control), BTNYB 5 μ M o BTNYB 5 μ M + GNT 10 μ M. Los resultados se presentan como Media $\pm$ EEM, n=3, *p<0,05 vs SCR C o Control, #p<0,05 vs SCR GNT. Resultados: GNT no modificó los niveles de ARNm de IGF2BP1. La inducción proteica de IGF2BP1 por GNT se previno tanto en el grupo siRNA (36 $\pm$ 11%*) como en el grupo BTNYB + GNT. El IC50 de Sfb disminuyó frente al tratamiento con BTNYB (44 $\pm$ 4 μ M*). Sin embargo, la inhibición de IGF2BP1 no pudo contrarrestar el aumento significativo del IC50 por GNT 10 μ M (Grupo BTNYB + GNT: 103 $\pm$ 16 μ M*). Conclusión: Estos resultados sugieren una regulación traduccional de IGF2BP1 por GNT. IGF2BP1 se encontraría implicada en su propia inducción por GNT. La resistencia a Sfb inducida por GNT ocurriría independientemente de IGF2BP1.

El rol de la enzima leucotrieno a4 hidrolasa (lta4h) en la progresión del carcinoma hepatocelular

Lucía Oviedo Bustos¹, Magalí Frattinil, Carla G. Comanzo^{1,2,3,4}, Marina C. Vera^{3,4}, Nicolás F. Palma^{1,2}, María Paula Ceballos¹, Anabela C. Ferretti², Ariel D. Quiroga^{1,2}, María De Luján Álvarez^{1,2}

¹Instituto de Fisiología Experimental (IFISE), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (FCByF), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de Rosario (UNR), ²Área Morfología, FCByF, UNR. ³Universidad Abierta Interamericana, ⁴Bioterio Central, FCByF, UNR

luciaoviedobustos@gmail.com

La LTA4H es la enzima clave para la síntesis del leucotrieno B4 (LTB4) y se sobreexpresa en diferentes tipos de cáncer, estimulando la proliferación celular. Sin embargo, no hay estudios en el

cáncer de hígado. Objetivo: explorar la función de la LTA4H en la progresión del carcinoma hepatocelular (HCC). Métodos: *In silico*: Se obtuvieron datos transcriptómicos de 425 muestras hepáticas de la base de datos TCGA (375 de tumor primario y 50 de tejido sano). Se analizaron los genes de la LTA4H y de los receptores de LTB4, LTB4R y LTB4R2. *In vivo*: Se utilizó un modelo de xenoinjerto de células de HCC humano en ratones atímicos (inyección de 5×10^6 células Huh7 en el flanco, $n=10$). La mitad de los ratones recibió SC-57461A (inhibidor específico de LTA4H, 10 mg/kg), 2 días por semana durante 2 semanas, mientras que el resto se dejó como control. Resultados: *In silico*: se observó una sobreexpresión significativa de LTA4H, LTB4R y LTB4R2 en HCC en comparación con el tejido sano ($p < 2.2 \times 10^{-16}$). Este patrón se mantuvo en los estadios I, II y III del HCC ($p < 0.001$), pero no en el estadio IV. *In vivo*: El tamaño del tumor se redujo significativamente en el grupo tratado con SC-57461A (-68%, $p < 0.01$) y los tumores mostraron una menor tinción de marcadores de proliferación PCNA y Ki67. Conclusiones: Los estudios *in silico* demuestran que LTA4H y los receptores estudiados están involucrados en la progresión del HCC en los estadios I al III, donde los procesos proliferativos son más relevantes. La administración del inhibidor de la LTA4H en un modelo *in vivo* redujo el tamaño tumoral y la proliferación de las células. Estos resultados, a pesar de ser preliminares, muestran que la inhibición de la LTA4H tiene potencial como herramienta farmacológica para inhibir el crecimiento de tumores hepáticos.

Este resumen será presentado en el Congreso 2024 de la Sociedad de Biología de Rosario.

Sácale la lengua

Eugenia Paoloni, Yamila Archenti.

Facultad de Odontología Universidad Nacional de Rosario

paolonieugenia@gmail.com

En el siguiente trabajo se exponen dos casos de carcinoma espino celular, los pacientes concurren a la consulta en el servicio de Estomatología de la Facultad de Odontología.

Luego del examen clínico se determinó la sospecha diagnóstica que llevó a la decisión de realizar un examen biopsico de las lesiones. En ambos casos se realizaron biopsias escisionales y se envió el material obtenido al servicio de anatomía patológica de la Facultad de Odontología. Los cuales volvieron con el diagnóstico de carcinoma de células escamosas. El objetivo de este trabajo consiste en remarcar la importancia de conocer las diferentes lesiones que pueden presentarse en boca, en estos casos, en lengua, para que frente a la aparición de las mismas en la clínica, sean prontamente analizadas para arribar a un diagnóstico y tratamiento con la mayor celeridad posible.

Clínicamente ofrece un aspecto de úlcera irregular o también puede manifestarse como una lesión exofítica y proliferativa, ya sea vegetante o verrugosa; cuando presenta ambos patrones conjuntos es úlcerovegetante.

Concluimos que cualquiera de estas lesiones reviste la necesidad de ser biopsiada con urgencia, además del fundamental diagnóstico diferencial con otras patologías de similares manifestaciones como es el caso de la blastomycosis, histoplasmosis o traumatismos.

Esferoides multicelulares resistentes a sorafenib como modelo in vitro de carcinoma hepatocelular. Efectos de la combinación de sorafenib y ex-527 sobre la supervivencia y migración celular.

Palma, Nicolás F.^{1,2}; Livore, Verónica I.¹; Oviedo Bustos, Lucía¹; Carballo, Gastón E.¹; Hesse, Lautaro D.¹; Ferretti, Anabela C.²; Comanzo, Carla G.^{1,2}; Alvarez, María De L.^{1,2}; Quiroga, Ariel D.^{1,2}; Ceballos, María P.¹.

Instituto de Fisiología Experimental (IFISE), CONICET-UNR, Rosario.

Área Morfología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario.

palmanicolasfrancisco@gmail.com

La resistencia a múltiples fármacos (MDR) contrarresta la eficacia de ciertos fármacos como el sorafenib (SFB); utilizado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC). La sobreexpresión de Sirtuínas 1 y 2 (SIRT1/2) en el HCC se vincula con la MDR, al favorecer la supervivencia y migración celular. Es fundamental contar con modelos más apropiados para estudiar posibles estrategias terapéuticas para el HCC. Objetivo: evaluar el efecto de SFB y EX-527 (EX, inhibidor de SIRT1/2), solos o combinados, sobre parámetros asociados a malignidad en un modelo de esferoides multicelulares (heteroesferoides: HE) de HCC resistentes a SFB (HE-RS). Metodología: se puso a punto un modelo de HE-RS conteniendo células de HCC resistentes a SFB (Huh7-RS; obtenidas a partir de células Huh7 parentales), endoteliales (EA.hy926) y hepáticas estrelladas (LX-2), en una relación 1:0,3:0,3, respectivamente. Estos HE-RS son más resistentes a SFB que los HE con células Huh7 parentales. Se estudió el efecto de tratamientos con SFB 4 μ M (S4), EX 40 μ M (EX40) y la combinación de ambos compuestos (S4+EX40) sobre la viabilidad, apoptosis, proliferación y migración de los HE-RS. Resultados: los tratamientos disminuyeron la viabilidad (S4: -5,8%, EX40: -26,1%*, S4+EX40: -38,8%*#), proliferación (S4: -16,3%*, EX40: -54,7%*, S4+EX40: -62,6%*#) y migración (S4: -13,5%*, EX40: -13,4%*, S4+EX40: -46,2%*#). La disminución observada en estos parámetros celulares con S4+EX40 fue mayor a la de los compuestos individuales. La apoptosis fue inducida por los tratamientos. * $p < 0,05$ vs. control, # $p < 0,05$ vs. S4, \$ $p < 0,05$ vs. EX40. Conclusión: si bien todos los tratamientos fueron capaces de reducir la sobrevivencia, proliferación y migración de los HE-RS, el tratamiento combinado fue más efectivo que los tratamientos individuales. Este modelo es más adecuado para continuar estudiando los efectos de los tratamientos en un contexto de resistencia a SFB, teniendo en cuenta parte de las interacciones de las células de HCC con el estroma.

Parte de estos resultados fueron presentados en Congresos de la Sociedad Argentina de Fisiología (SAFIS). Años 2022 y 2023.

Rol de los microtúbulos derivados del aparato de golgi en el tráfico de receptores activadores en células natural killer

Pariani, Alejandro Pedro¹; Almada, Evangelina¹; Rivabella Maknis, Tomás¹; Alonso, Victoria²; Zecchinati, Felipe¹; Vena, Rodrigo²; Favre, Cristián¹; Larocca, María Cecilia¹

¹Instituto de Fisiología Experimental de Rosario, IFISE-CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. ²Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, IBR-CONICET

pariani@ifise-conicet.gov.ar

Las células Natural Killer (NK) son células citotóxicas del sistema inmune innato esenciales para eliminar células cancerosas, a las que reconocen a través de receptores activadores (RA) en una estructura denominada sinapsis inmune (SI). La activación de los RA induce la convergencia de los gránulos líticos (GL) hacia el centrosoma, y su translocación hacia la SI con la consiguiente citólisis de las células tumorales. Existe un reciclado y tráfico intracelular de los RA en las NK que, en el ambiente tumoral, está alterado, lo que contribuye al estado disfuncional de las NK. Los mecanismos que median el tráfico intracelular en las NK no han sido dilucidados. En células epiteliales, los microtúbulos nucleados por el Golgi son fundamentales para el tráfico vesicular direccionado. Previamente demostramos que el Golgi participa en el tráfico del RA LFA-1 hacia la SI. Nuestro objetivo es analizar la participación de los microtúbulos nucleados en el Golgi en la respuesta de las NK a la presencia de células tumorales. Con este fin, aislamos células NK de donantes sanos y preparamos NK con baja expresión de las proteínas CLASP1/2 -estabilizadoras de los microtúbulos del Golgi- mediante transducción lentiviral con shRNAs para ambos mRNAs (CLASP-KD). Las NK fueron incubadas con células de eritroleucemia y la localización del centrosoma y de los GL analizada por microscopía confocal. Las células CLASP-KD mostraron una inhibición de la polarización del centrosoma y de los GL hacia la SI ($p < 0,0012$ y $p < 0,0375$). Resultados similares fueron encontrados en las células NK inmortalizadas YTS, en las que verificamos que las CLASP-KD mostraban una alteración en el tráfico de LFA-1 ($p < 0,0001$). Concluimos que los microtúbulos derivados del Golgi participan en el tráfico de LFA-1 hacia la SI, lo cual es relevante en la respuesta citolítica de las células NK.

Efecto modulador de angiotensina ii sobre la acción citotóxica de las células natural killer

Almada, Evangelina¹; Pariani, Alejandro Pedro¹; Huhn, Victoria¹; Rivabella Maknis, Tomás¹; Zecchinati, Felipe¹; Vena, Rodrigo²; Favre, Cristián¹; Larocca, María Cecilia¹

¹Instituto de Fisiología Experimental de Rosario, IFISE-CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. ²Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, IBR-CONICET.

evangelina_almada@hotmail.com

Las Natural Killer (NK) son células del sistema inmune innato esenciales para eliminar células cancerosas, a las que reconocen a través de diversos receptores activadores. La activación de estos receptores induce vías de señalización que convergen en la activación de las quinasas ERK1/2, generando la translocación de los gránulos líticos hacia las células tumorales y la citólisis de las mismas. Las células NK expresan los receptores de Angiotensina II (AngII) AT1R y AT2R. A través del receptor AT1R la AngII puede regular la evolución del cáncer, estando en evaluación la eficacia del losartán (inhibidor AT1R) para tratamiento de algunos tipos de tumores. A pesar del conocido rol inmunomodulador de AngII, el efecto específico de la AngII en la acción citotóxica de las NK sobre las células tumorales no ha sido estudiado. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la estimulación de las NK con AngII o con el agonista AT2R buloxibutid sobre las vías que determinan la respuesta citotóxica de estas células sobre las células tumorales. Las células YTS (NK inmortalizadas) fueron pre-incubadas con AngII o con buloxibutid durante 24 h, y luego incubadas con células de eritroleucemia por 30 min. El análisis por western blot de la fosforilación de ERK1/2 tanto en células NK aisladas como en presencia de células tumorales indica un aumento de su activación por AngII ($p < 0.05$) pero no por buloxibutid. Nuestros resultados preliminares por microscopía confocal de inmunofluorescencia muestran que el direccionamiento de los gránulos líticos hacia la célula tumoral fue inhibido significativamente por buloxibutid ($p < 0.05$), pero no por AngII. Estos resultados muestran que AngII ejerce efectos diferenciales a través de sus receptores AT1R y AT2R sobre la activación de las NK en presencia de células tumorales, alentando a extender y profundizar la evaluación de estos efectos.

El ácido lipoico reduce la migración/invasión en células de carcinoma hepatocelular via un eje ampk-p53 inhibidor de la transición epitelio mesenquimal

Anabela C. Ferretti¹, Florencia Hidalgo¹, Carla Borini Etichetti², Alejandro P. Pariani¹, Tomas Rivabella Maknis¹, Evangelina Almada¹, Felipe Zecchinati¹, Javier Bussi³, Javier E. Girardini², Maria C. Larocca¹, Cristián Favre¹

¹Instituto de Fisiología Experimental (CONICET-UNR), ²Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (CONICET-UNR), ³Escuela de Estadística (FCEyE, UNR).

favre@ifise-conicet.gov.ar

Demostramos previamente que el ácido lipoico (ALA), un activador indirecto de AMPK, inhibe la migración en algunas células de carcinoma hepatocelular (HCC) y no en células Hep3B (TP53 nulo). Hipotetizamos que esta acción selectiva depende de la presencia del target de AMPK p53, y así estudiar su participación en el mecanismo de acción de ALA.

Para explorar esto, detectamos niveles de pAMPK y p53 en células HepG2/C3A control y silenciadas en AMPK. También desarrollamos una línea con p53 silenciado (shTP53) y evaluamos migración, invasión y niveles de ARNm de E-cadherina (CDH1), vimentina (VIM) y SNAIL (SNAIL) tras el tratamiento con ALA. Además, realizamos análisis bioinformáticos de la expresión de marcadores de la transición epitelio-mesenquimal (TEM) en pacientes de TCGA-LIHC, evaluando sus cambios según el estado de TP53 (WT versus MUT) y en la supervivencia.

ALA triplicó los niveles de p53 y los de pAMPK, lo que se suprimió al silenciar AMPK. En células control, ALA redujo la migración 60%, pero solo 30% en células shTP53. La reducción por ALA del 50% en la invasión en células isogénicas estuvo ausente en células shTP53. ALA aumentó la expresión de CDH1 y disminuyó la de VIM, solo en células control. En los análisis de pacientes, ob-

servamos aumentos significativos en la expresión en comparación con tejido sano ($\log_2FC > 1$) para VIM, MMP2, SNAI2, MMP9 y TWIST1. CDH1 fue el único cuya expresión relativa dependió del estado de TP53: su distribución mostró niveles más conservados en pacientes con TP53-WT ($p < 0.05$). MMP9 fue el único cuyos niveles impactaron en la supervivencia según el estado de TP53 ($p < 0.02$).

ALA resulta un potente antimigratorio en células de HCC reduciendo la TEM por un mecanismo mediado por AMPK y p53. E-cadherina parece ser central en el proceso, lo que se respalda por su asociación con TP53 en pacientes.

(Enviado a la Reunión Anual de Sociedades de Biociencias 2024).

El tratamiento metronómico con ciclofosfamida (cy) y losartán (los) mejora las condiciones tumorocidas del microambiente tumoral (mat) en el adenocarcinoma de mama murino triple negativo m234-p

Fusini, Matías E.^{1,2}; Martínez, M. Itatí¹; Iriarte, Camila¹; Pinzón Rivas, Johan¹; Rozados, Viviana R.¹; Scharovsky, O. Graciela.¹; Mainetti, Leandro E.^{1,3}; Rico, María José^{1,3}

¹Instituto de Genética Experimental (IGE), Facultad de Ciencias. Médicas, Universidad Nacional de Rosario; ²Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias. Médicas, Universidad Nacional de Rosario; ³CONICET.

matiasfusini@gmail.com

El remodelado del MAT implica cambios fenotípicos del estado de desarrollo, metabólico y funcional de poblaciones celulares y modificaciones estructurales de la matriz extracelular (MEC), que ocurren desde estadios tempranos de crecimiento de las células tumorales. A su vez, el tratamiento metronómico con **CY** y **LOS**, constituye un novedoso esquema terapéutico antitumoral. Con el objetivo de evaluar su eficacia y su efecto sobre el MAT, desafiamos por vía s.c. ratones hembras de la línea BALB/c (n=64) con el adenocarcinoma de mama murino triple negativo M234-p (día 0) y evaluamos las condiciones del MAT antes y durante el tratamiento. Cuando el tumor fue palpable, los animales se dividieron en 4 grupos experimentales: 1. **Control** (sin tratamiento), 2. **CY** (25mg/kg/día), 3. **LOS** (150mg/kg/día) y 4. **CY+LOS**. Los fármacos fueron administrados en el agua de bebida. Se obtuvieron muestras de tumor pre-tratamiento y los días 7, 14 y 21 de tratamiento para estudio de diversas determinantes histológicas. Los resultados mostraron una reducción en el crecimiento del volumen tumoral (días 14 y 21) en **CY** ($P < 0.001$) y **CY+LOS** ($P < 0.0001$) respecto al grupo **Control**. Asimismo, el grupo **CY+LOS** se diferenció significativamente del **Control** (días 7, 14 y 21), tras registrar un menor n° de mitosis/mm² y células tumorales Ki-67⁺ ($P < 0.01$); mayor n° de eosinófilos/mm² ($P < 0.05$) y linfocitos T CD8⁺ ($P < 0.01$); menor n° de células Foxp3⁺ ($P < 0.05$) y una MEC con menor n° de células α SMA⁺ ($P < 0.01$), HIF-1 α ⁺ y % de área de depósito de colágeno ($P < 0.05$). Además, se observó menor mimetismo vascular intra-tumoral ($P < 0.05$). Concluimos que el tratamiento metronómico con **CY+LOS** modifica y mejora las condiciones del MAT similares a pre-tratamiento, caracterizado por un aumento de la actividad tumorocida, mediado posiblemente por eosinófilos y linfocitos T CD8⁺, reducción del estado inmunosupresor, menor hipoxia y fibrosis en la MEC y reducida densidad vascular tumoral.

Superando la resistencia a terapias antitumorales Mediante la inhibición de racl

Martínez P.¹; Otterstedt K.¹; Zanotti L.C.^{1,2}; Anselmino L.E.^{1,2}; Menacho Márquez M.^{1,2}

¹Centro de Investigación del Cáncer (CIC-R). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. ²Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER; CON-ICEET-UNR).

pabломartinezponce2001@gmail.com

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el

mundo. El 5-fluorouracilo (5-FU) es un fármaco de quimioterapia utilizado en el tratamiento del CCR; sin embargo, la mitad de los CCR son resistentes a las terapias basadas en 5-FU. Rac1 es un miembro clave de la familia de las Rho GTPasas. Rac1 modula la adhesión y el movimiento celular, y se expresa altamente en tumores. Cada vez más estudios informan sobre el papel de Rac1 como una potencial diana terapéutica antitumoral.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de Rac1 en la resistencia de CCR a terapia.

En estudios previos, identificamos genes y vías asociadas con la recurrencia después de terapias basadas en 5-FU, que sugieren que la inhibición de Rac1 podría ser beneficiosa para superar la resistencia. Dado que aproximadamente el 30-40% de los CCR tienen KRAS mutado, comenzamos a evaluar la relevancia de la expresión de RAC1 en el contexto de CCR con KRAS salvaje y mutado. Para esto, descargamos el conjunto de datos TCGA-COAD y separamos a los pacientes según los niveles de expresión de RAC1, determinados utilizando el paquete "Survminer". A su vez, agregamos un filtro adicional que separa a los pacientes según el estado del gen KRAS. Encontramos que la alta expresión de RAC1 se asoció con un mal pronóstico cuando KRAS está mutado ($p < 0,05$). Para continuar caracterizando el papel de Rac1 en la resistencia del CCR, evaluamos parámetros asociados a la actividad de Rac1 como los tamaños celulares y nucleares y la disposición de la actina en células de CCR resistentes al 5-FU. Las células control y resistentes (generadas por sobreexposición al 5-FU) se sembraron, se trataron con inhibidores de Rac1 o vehículo, se fijaron y se tiñeron con faloidina-rodamina y DAPI para visualizar el citoesqueleto de actina y los núcleos. Las mediciones se realizaron mediante Image J. Observamos que la inhibición de Rac1 fue suficiente para manifestar cambios morfológicos asociados a la resistencia y volver a sensibilizar las células al 5-FU ($p < 0,01$).

Todos nuestros datos nos permiten postular que apuntar a Rac1 representa una vía prometedora para el desarrollo de nuevas terapias para pacientes con tumores resistentes a terapias.

Estos resultados fueron presentados previamente en las XVIII Jornadas de Ciencias, Tecnologías e Innovación.

Rol de la vía de prenilación en la agresividad tumoral: reingeniería de salirasib como estrategia terapéutica

Arel Zalazar, Evelyn E.¹; Borini Etichetti, Carla M.²; Velasquez Sabrina¹, Ballari, Maria Sol³; Porta, Exequiel³; Cocordano, Nabila¹; Labadie, Guillermo R.³; Girardini, Javier E.¹.

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (UNR-IDICER-CONICET). ²Instituto de Fisiología Experimental de Rosario (UNR-IFISE-CONICET). ³Instituto de Química Rosario (UNR-IQUIR-CONICET).

arelzalazar@idicer-conicet.gob.ar

ICMT (Isoprenylcysteine Carboxymethyl Transferase) cataliza el último paso en la vía de prenilación. Este proceso de modificación postraducciona comienza con la adición de un isoprenoide a una cisteína cerca del extremo C en las proteínas diana, seguido por la escisión de los aminoácidos terminales. Luego, ICMT cataliza la metilación del nuevo extremo C generado en la cisteína. Esta modificación regula aspectos críticos de las proteínas sustrato entre las que hay varios miembros de las familias de GTPasas Ras y Rho. ICMT ha surgido como un blanco interesante para nuevas terapias contra el cáncer. Hemos demostrado previamente que ICMT favorece la metástasis y que su expresión es reprimida por el supresor tumoral p53. En este trabajo, estudiamos el papel de ICMT en la migración y la invasión in vitro, haciendo foco en estructuras invasivas generadas por la polimerización de actina, como los invadopodios. Para identificar nuevos inhibidores de ICMT, generamos derivados del ácido farnesiltiosilisílico (FTS, Salirasib). Dicha molécula inhibe ICMT y se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico. Analizando una colección de 27 compuestos, identificamos cuatro compuestos que muestran actividad antiproliferativa. El análisis de la relación estructura-función (SAR) mostró que los sustituyentes lipofílicos largos presentaron mayor actividad. Los estudios de modelado molecular y docking predicen que estos compuestos pueden ser mejores interactores de ICMT y, por lo tanto, candidatos a inhibidores específicos. La privación de suero aumentó drásticamente la activi-

dad antiproliferativa, lo que sugiere que las células con mayores requisitos de nutrientes, como las células tumorales, pueden verse más afectadas. Entre los compuestos que no afectaron la proliferación, identificamos algunos capaces de reducir fenotipos asociados a la metástasis, como la migración y la invasión celular in vitro. Con el fin de estudiar los mecanismos moleculares involucrados, analizamos si estos compuestos pueden alterar el citoesqueleto de actina y la localización subcelular de Rac1. En resumen, demostramos que la sobreexpresión de ICMT promueve la invasión a través de la alteración del citoesqueleto de actina e identificamos nuevos derivados de Salirasib que redujeron los fenotipos asociados al cáncer in vitro y son candidatos interesantes para moléculas líderes en la terapia del cáncer.

Evaluación de la primera base de datos argentina de cáncer colorrectal

Agnella Yanina^{1,2}; Barranco Maria Manuela⁵; Paredes Franco⁶; Argentinian Colorectal Cancer Consortium; Girardini Javier¹; Sesma Juliana^{2,3,4}

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (CONICET). Hospital Provincial de Rosario. ²Universidad Abierta Interamericana. ³Facultad de Ciencias Médicas UNR. ⁴Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. ⁵Wiener Lab. ⁶Santa Fe. Argentina.

agnellayanina@gmail.com

Antecedentes: El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer cáncer más común en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer. El CRC de inicio temprano (EOCRC) está aumentando mundialmente, representando una porción significativa de las muertes por cáncer en poblaciones jóvenes. Sin embargo, la investigación sobre EOCRC en países en desarrollo es aún limitada. Este estudio busca analizar la incidencia y características clínicas del EOCRC en Argentina, enfocándose en los estadios tumorales, positividad de ganglios linfáticos y metástasis. **Métodos:** Realizamos un análisis retrospectivo del primer registro nacional multicéntrico prospectivo, con 1,848 pacientes sometidos a cirugía de CRC entre enero 2020 y diciembre 2023. Se emplearon estadísticas descriptivas para analizar la demografía y condiciones clínicas de los pacientes, mientras que las pruebas Chi-cuadrado y modelos de regresión logística compararon los resultados entre los grupos de EOCRC y CRC de inicio tardío (LOCRC). **Resultados:** EOCRC representó el 15.4% de los casos de CRC, con más de dos tercios de los casos en personas de 40 a 49 años. Los pacientes EOCRC presentaron estadios tumorales más avanzados (T3 y T4), mayor positividad en ganglios linfáticos y mayor prevalencia de metástasis en comparación con los pacientes LOCRC. El grupo de 40-49 años mostró los estadios tumorales más avanzados y la mayor proporción de ganglios positivos. Los tumores en EOCRC se localizaron con mayor frecuencia en el colon izquierdo y el recto, mientras que en LOCRC fueron más frecuentes en el lado derecho. **Conclusiones:** Este estudio es el primer análisis exhaustivo de EOCRC en Argentina, revelando diferencias significativas en estadio tumoral y metástasis entre EOCRC y LOCRC. Estos hallazgos sugieren reconsiderar las guías de tamizaje en Argentina, especialmente para incluir a pacientes menores de 50 años, para mejorar la detección temprana y reducir la progresión y metástasis en poblaciones jóvenes.

Estudio del rol antitumoral de lisados de *trypanosoma cruzi* en melanoma murino

Morales Jazmín^{1,2}, Kaufman Cintia^{1,2}, Biscari Lucía^{1,2}, Pérez Ana Rosa^{1,2}, Alloatti Andrés^{1,2}, Farré Cecilia^{1,2}

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR). ²Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB-FCM-UNR).

jazmin.morales1515@gmail.com

La actividad antitumoral de parásitos como *Trypanosoma cruzi* (Tc) se ha informado en escenarios experimentales y clínicos. En nuestro grupo demostramos que la infección aguda por Tc controla el crecimiento de tumores en modelos murinos de melanoma[1-2]. Este trabajo evaluó el efecto

de la inmunización profiláctica y terapéutica de lisados de Tc (epimastigotes-EPI- y tripomastigotes-TRIPO-) junto al adyuvante Poly I:C (PIC) e ISPA, en el crecimiento y capacidad metastásica de la línea celular B16F10 (melanoma murino) en ratones C56BL/6. En un primer experimento, los ratones fueron divididos en 3 grupos (n=9/grupo): EPI+ISPA, TRIPO+ISPA e ISPA. Recibieron 3 inmunizaciones intraperitoneales (ip), separadas por 7 días y, 7 días después de la última inmunización se inoculó B16F10 subcutáneo. En el segundo experimento, los ratones se aleatorizaron en 3 grupos (n=6/grupo): TRIPO+PIC, EPI+PIC y PIC. Recibieron 3 inmunizaciones ip separadas por 5 días cada una, coincidiendo la primera dosis con la inoculación de las células tumorales. En ambas instancias se midió periódicamente el volumen tumoral, y alcanzado el límite ético, se procedió a la eutanasia. Además, desarrollamos un modelo de metástasis hepática inoculando células B16F10 vía intrasplénica. Los animales fueron sacrificados 18 días post-inoculación (DPI18) para el análisis de los hígados. La inmunización EPI+ISPA evidenció una tendencia al control de crecimiento tumoral, similar a EPI+PIC, siendo TRIPO+PIC el de peor control. Sin embargo, la parasitemia EPI+PIC fue positiva al DPI 34. No hubo diferencias en el número de metástasis hepáticas entre los grupos. La supervivencia de los epimastigotes al método de lisado impidió un correcto análisis. Este trabajo es un comienzo en la exploración del vínculo entre melanoma y Tc. En modelos murinos, los extractos de epimastigotes mostraron una tendencia al efecto profiláctico en el control del crecimiento tumoral, pero no pudimos evaluar completamente el impacto bajo un esquema terapéutico.

Estudios de la inhibición de rac1 en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello

Aparicio, M¹; Chiaraluce, F²; Mian, M¹; Gonzalez Garcés, Y^{1,3}; Farré, C^{1,3}; Menacho Márquez, M^{1,3}.

¹Centro de Investigación del Cáncer de Rosario (CIC-R); Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB). Facultad de Ciencias Médicas, UNR. ²Instituto de Genética Experimental. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. ³Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER; CONICET-UNR)

max.rob.aparicio@gmail.com

Rac1 es una proteína GTPasa que juega un papel crucial en la regulación de procesos celulares como la migración, la proliferación y la organización del citoesqueleto. En el contexto del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (hNSCC, por sus siglas en inglés), Rac1 se ha asociado con la transición epitelio-mesenquimal, un proceso que permite a las células cancerosas adquirir características más invasivas. La sobreexpresión de Rac1 se ha vinculado a una mayor capacidad de migración celular y resistencia a tratamientos quimioterapéuticos, lo que sugiere que esta proteína podría ser un objetivo terapéutico importante para mejorar la respuesta a la quimioterapia en pacientes con hNSCC.

Nuestro objetivo es evaluar el posible rol de la activación de Rac1 en la progresión del cáncer de cabeza y cuello, y analizar parámetros celulares asociados al desarrollo de resistencia a radioterapia en células de hNSCC.

Para esto, ratones C57Bl6 fueron tratados con NQO en el agua de bebida y se evaluó periódicamente el desarrollo de tumores. El tratamiento intraperitoneal con inhibidores de Rac1 se asoció con un descenso no significativo en el número de tumores desarrollados.

Paralelamente, líneas celulares de hNSCC (HN13 y CAL27) fueron sometidas a dosis reiteradas de radiación gamma (2Gy) para generar resistencia. Mediante tinciones con DAPI y faloidina y visualización por microscopía de fluorescencia se evidenciaron cambios importantes en los tamaños nuclear y celular, y en el ordenamiento del citoesqueleto.

La modulación de los niveles de activación de Rac1 podría desempeñar un rol en el desarrollo y la progresión de tumores de células escamosas de cabeza y cuello. Al igual que se ha visto en células de cáncer colorrectal resistentes a terapias con 5-fluorouracilo, Rac1 podría estar cumpliendo un rol importante en el desarrollo de resistencia en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello a radioterapia. Futuros estudios deberán realizarse para confirmar el papel de Rac1 como modulador de fenómenos de resistencia.

Estudio del rol antitumoral de lisados de *trypanosoma cruzi* en tumor de mama murino

Farré Cecilia^{1,2}, Cocordano Nabila¹, Bulfoni Balbi Camila¹, Morales Jazmín^{1,2}, Kaufman Cintial, Biscari Lucía¹, Menacho Márquez Mauricio^{1,2}, Pérez Ana Rosa^{1,2}, Alloatti Andrés¹

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR).

²Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB-FCM-UNR).

cfarre.cipreb@gmail.com

La interfaz huésped-tumor guarda similitudes con las observadas en la interfaz huésped-parásito. Estas semejanzas nos permiten considerar a las células neoplásicas como parásitos moleculares dentro de su microambiente tumoral. Se ha evidenciado hace tiempo que las infecciones parasitarias pueden afectar el crecimiento tumoral. En particular, *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), agente causante de la Enfermedad de Chagas, presenta una serie de moléculas con propiedades antiangiogénicas y antitumorales. Se han caracterizado ciertos antígenos que se encuentran presentes en *T. cruzi* y en varios tipos de tumores, que podrían generar respuestas inmunológicas cruzadas promoviendo el control tumoral. Sin embargo, aún se desconocen las bases celulares y moleculares de este proceso. Habiendo demostrado en nuestro laboratorio que los ratones BALB/c infectados con *T. cruzi* muestran un retraso en el crecimiento del tumor 4T1, asociado a un aumento de la inmunidad celular, nos planteamos dilucidar los mecanismos involucrados. Para ello inmunizamos ratones BALB/c con formulaciones antigénicas (concentración de proteína: 1 mg/ml) derivadas de: epimastigotes de *T. cruzi*; tripomastigotes de *T. cruzi*; células tumorales 4T1 o PBS como control. Además, planificamos dos esquemas experimentales diferentes, inmunizando ratones antes (enfoque profiláctico) y después de la inoculación tumoral (esquema terapéutico). Mientras que el enfoque terapéutico no mostró diferencias significativas con el grupo de control, el esquema profiláctico -en particular formulaciones antigénicas de origen parasitario- retrasó significativamente el crecimiento del tumor y aumentó la supervivencia. Las diferencias también fueron significativas al analizar los porcentajes de células T CD8⁺ en el bazo ($p < 0,05$) y la infiltración de células T en el tumor ($p < 0,05$).

En conclusión, la preinmunización con antígenos derivados de *T. cruzi* puede generar una respuesta inmune capaz de controlar en cierta medida el crecimiento tumoral.

Este resumen fue presentado en la LXVII Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología.

Estudio del potencial rol supresor tumoral de VAV3 en melanoma

Mian, Mirco¹; Anselmino Luciano E^{1,2}; Menacho-Márquez M^{1,2}; Cesatti Lalue, Nahuel^{1,2}.

¹Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB; FCM-UNR); Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. ²Centro de Investigación del Cáncer de Rosario (CIC-R; FCM-UNR); Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER; CONICET-UNR); CONICET.

mircomian08@gmail.com

El melanoma es el cáncer cutáneo más letal, ocasionando gran cantidad de muertes alrededor del mundo; lo cual motiva a profundizar en el estudio de las bases moleculares de la patología para lograr una mejor caracterización, en pos de nuevas terapéuticas y estrategias de detección precoz.

Las proteínas Vav pertenecen al grupo de Factores de Intercambio de Nucleótidos de Guanosina (GEF) y son actores claves en la regulación de la actividad de GTPasa de la familia RHO/Rac; actúan como catalizadores enzimáticos mediante el intercambio de moléculas de GDP/GTP facilitando el paso del estado inactivo al activo de las GTPasa RHO/Rac.

Mediante abordajes bioinformáticos observamos variaciones en la expresión de Vav3 del tejido normal y tumoral. La expresión de Vav3 disminuye en tejido tumoral tipo melanoma respecto a la piel sana. Estas variaciones a su vez se relacionan con la sobrevida de los pacientes, observándose una

mayor sobrevida en aquellos con alta expresión de Vav3 y disminuyendo en el grupo de baja expresión.

Utilizando vectores plasmídicos modulamos la expresión de Vav3 en la línea celular B16-F0, generando líneas con alta expresión de Vav3 (Vav3+) y baja expresión de Vav3 (Vav3-). Posteriormente aplicando el Ensayo MTT (ensayo de colorimetría), evaluamos la proliferación celular.

Obteniendo los resultados previos *in silico* e *in vitro* continuamos con un abordaje *in vivo* en modelos murinos. En este abordaje utilizamos ratones hembras C57BL6 de 8 semanas de edad, a las cuales les inoculamos de forma subcutánea células (2×10^5 cél/100µL) en el flanco derecho, midiendo periódicamente con calibre.

Los resultados previamente expuestos son congruentes con nuestra hipótesis de que el GEF VAV3 actúa, en el caso de melanoma cutáneo, como un gen supresor de tumores.

El presente resumen fue previamente presentado en el marco de las "XXIV Jornadas de Divulgación Técnico Científicas FCV - UNR" realizadas los días 18,19 y 20 de Septiembre del corriente año 2024.