

Revista de la Asociación Médica Argentina



I.S.S.N. 2618-3676

Hospital de Clínicas José de San Martín

En 1877 se iniciaron las obras para un nuevo hospital denominado Buenos Aires,
(antiguo Hospital de Clínicas).

Demolido, dio paso al nuevo edificio en predio adyacente.

VOLUMEN 137

3/2024

SEPTIEMBRE DE 2024

1891

HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN

(1778 - 1850)

Asociación Médica Argentina

Ubicado en el barrio Recoleta, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, es un hospital-escuela dependiente de la Universidad de Buenos Aires.

En 1877 el gobernador de la provincia de Buenos Aires Carlos Tejedor, por solicitud de la Academia de Medicina, inició las obras para un nuevo hospital denominado "Buenos Aires", en el predio comprendido por las calles Córdoba, Junín, Paraguay y Andes (hoy Uruburu).

Muy avanzada la construcción, fue cuartel de Rifleros y prestó asistencia a heridos durante el conflicto por la federalización de Buenos Aires (18 al 20 de junio de 1880). El ingeniero Schwars finalizó la construcción en noviembre de 1879, pero lo entrega se realizó en julio 1881.

Ante la derrota de la provincia, el hospital fue transferido a la Facultad de Medicina, hecho ratificado por el Gobierno Nacional el 31 de agosto de 1880. El Dr. Wilde (ministro de Instrucción Pública del presidente Roca) entregó oficialmente el hospital el 21 de agosto de 1883.

El decreto del día 4 de junio de 1884 dispuso que la Facultad de Ciencias Médicas (como se denominaba entonces) se hiciera cargo de la institución (decano Dr. Manuel Porcel de Peralta) que poco tiempo más tarde se denominaría Hospital de Clínicas.

En sus inicios, constaba de cuatro pabellones aislados, dos salas de cirugía, y jardines. El modelo adoptado fue el de los hospitales europeos, siguiendo cánones de la época.

Ante el cambio de la urbanización y los avances técnico-científicos, en 1908, el decano Dr. Eliseo Cantón impulsó la sanción de la Ley 6026 para construir un policlínico destinado a la enseñanza práctica, dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas, que se denominaría José de San Martín. Por problemas presupuestarios para una obra de tal envergadura, la ley se derogó en 1915.

Ante instancia del rector de la Universidad de Buenos Aires, Dr. José Arce, el proyecto fue retomado bajo la Ley 11333, del 18 de agosto de 1926.

La piedra fundamental del edificio se colocó el 20 de junio 1927.

El policlínico se construyó lentamente desde 1949 en el predio limitado por las calles Córdoba, Uruburu, Paraguay y Azcuénaga, siguiendo el estilo de monoblocks. Posee dieciocho plantas, de las cuales tres son subsuelos y otros tantos, entresijos. La entrada principal se encuentra en la avenida Córdoba 2351 (CABA).

Los primeros servicios en transferirse al nuevo edificio fueron Radiología y Otorrinolaringología (1962), y gradualmente se efectuó el de los restantes, finalizándose los primeros años de la década de 1970.

El 7 de febrero de 1975 comenzaron las obras de demolición del antiguo Hospital de Clínicas.

Como hospital escuela dependiente de la Universidad de Buenos Aires cumple con los objetivos de desarrollar, incorporar y difundir conocimientos médicos, formar recursos humanos para la salud en todos sus niveles, y producir servicios de salud. Constituye un pilar organizativo de las Facultades de Medicina, Psicología, Odontología, Farmacia y Biotecnología.

Brindando excelencia en asistencia, docencia e investigación, todo en su historia se destaca mencionaremos: al Dr. Alejandro Posadas, que realizó en 1899 la primera operación filmada en el mundo, en el antiguo Hospital de Clínicas (cirugía de quiste hídrico de pulmón, con una técnica de su creación), y fue iniciador de la cirugía pediátrica en la Argentina.

Destacamos también la primera residencia de nuestro país (1944), la iniciación y el desarrollo de la cirugía cardiovascular, los aportes originales en cirugía cardíaca, el primer cateterismo cardíaco en el país. También se realizaron las primeras punciones para biopsia de riñón, investigación en cirugía experimental, investigaciones clínicas, la primera aplicación de insulina en el ser humano en territorio nacional, y la creación del primer Comité de Ética en un hospital público (1984).

El prestigio nacional e internacional del Hospital de Clínicas es consolidado por la producción bibliográfica de alta calidad, la excelencia en la actividad asistencial y la docencia universitaria de grado y posgrado, que han generado respeto y admiración durante toda su historia.

Su nombre completo es Hospital de Clínicas José de San Martín, en honor al Libertador José Francisco de San Martín y Matros (Yapeyú, actual provincia de Corrientes, Argentina, 25 de febrero de 1778 -Boulogne sur Mer, Francia, 17 de agosto de 1850).

Héroe de la independencia americana, realizó su carrera militar en España, para unirse posteriormente a los movimientos independentistas del nuevo continente. Creó en 1812 el Regimiento de Granaderos a Caballo; sustituyó al general Manuel Belgrano al frente del Ejército del Norte (1814); fue gobernador de la Intendencia de Cuyo (1814), y en 1816 formó el Ejército de los Andes, del que fue general en jefe. Su genio como estratega ideó y realizó el cruce de los Andes (1817) para dar la independencia a Chile. En 1818 venció a las tropas realistas en Perú para declarar la independencia de ese país, por lo que fue reconocido como Protector del Perú en 1821.

Ante las dificultades internas, se estableció en Europa, donde falleció.

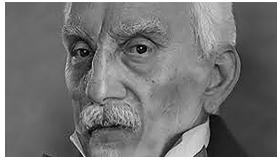
Prof Dra Inés Bores

Expresidente de la Sociedad Argentina de Historia de la Medicina, AMA.

Prof Dra Amalia Bores

Expresidente de la Sociedad Argentina de Historia de la Medicina, AMA.

Correo electrónico: inesbores1@gmail.com



José Francisco de San Martín

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA 1891 - 2024

I.S.S.N. 0004-4830 - Fundada en agosto de 1891

Considerada de interés legislativo nacional - Resolución 17/05/2000

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
(+ 54 11) 5276-1040 - info@ama-med.org.ar - www.ama-med.org.ar

Personería Jurídica N° C. 467 - 4 de agosto de 1914

Entidad exenta, reconocida por la AFIP, en virtud del art. 20, inc. f, de la Ley 20.628

Inscriptos en el Registro Nacional de Entidades de Bien Público. Resolución 536 N° 61842, 10 de abril de 1984

Premio A.P.T.A. - F. Antonio Rizzuto a la mejor revista médica, año 1968

COMISIÓN DIRECTIVA 2023 - 2027

Presidente

Dr Miguel Ángel Galmés (16.619)

Vicepresidente

Dr Roberto Reussi (12.263)

Secretario General

Dr Carlos A Mercau (33.207)

Prosecretario

Dr Alfredo Buzzi (40.179)

Secretario de Actas

Dr Fabián Allegro (29.815)

Tesorero

Dr Vicente Gorrini (15.732)

Protesorero

Dr Miguel Ángel Falasco (30.590)

Vocales Titulares

Dra Luisa Rafailovici (15.023)

Dra Ana Matilde Israel (11.369)

Dr Gustavo Piantoni (13.208)

Dra Silvia Falasco (22.974)

Vocal Suplente

Dr Enrique Pedro Gagliardi (13.043)

Dr Jorge Reilly (15.709)

Presidente de Honor: Prof Dr Elías Hurtado Hoyo (7.390)

ADSCRIPTOS A LA PRESIDENCIA: Dr Abel Luis Agüero (10.303) - Dr Roberto Nereo Borrone (15.462) - Dr Tomás Andrés Cortés (11.601)
Dr Walter Adrián Desiderio (23.227) - Dr Alejandro Jesús Diz (16.497) - Dr Jorge Mercado (14.146) - Dr Carlos Mosca (15.076)
Dr Oscar Juan Pérez (40.823) - Dr Pablo Juan Pescie (30.897) - Dra Rosa Álvarez de Quantin (11.264) - Dr Carlos Raúl Torlaschi (48.168)
Dr Néstor Carlos Spizzamiglio (16.929) - Dr Hugo Pablo Sprinsky (20.953) - Dr Bernardo Yamaguchi (23.340)

TRIBUNAL DE HONOR

Miembros Titulares

Dr Ángel Alonso (10.896)

Dr Marcelo Víctor Elizari (26.574)

Dr Jorge Osvaldo Gorodner (9.128)

Dr Roberto Héctor Iérmoli (16.283)

Dr José Milei (52.252)

Dr Miguel Ángel Schiavone (22.768)

Miembros Suplentes

Dr Mario Bruno (12.357)

Dr Germán Falke (31.714)

Dr Horacio López† (14.518)

Dr Daniel López Rosetti (21.392)

Dr Juan J Scali (27.242)

Dra Lidia Valle (16.932)

TRIBUNAL DE ÉTICA PARA LA SALUD (TEPLAS)

Miembros Titulares

Dr Fabián Allegro (29.815)

Dra Raquel Bianchi (44.392)

Dra Liliana Rodríguez Elénico (43.589)

Dra Adriana Alfano (17.621)

Dr Eduardo Burga Montoya (35.936)

Miembros Suplentes

Dra Graciela Barón (31.631)

Dr Juan Dobon (31.633)

Dr Carlos Do Pico Mai (29.754)

Dr Alberto R. Ferreres (16.018)

Dra Margarita Gaset (18.735)

Asesor Letrado Honorario

Dr Carlos do Pico Mai (29.754)

Contador

Dr Horacio Alfredo Aprea

Gerente Gral

Lic Walter Mora Chacón

Revista

Director: Dr Ángel Alonso (10.896)

Biblioteca

Director: Dr Rodolfo Maino (9.399)

Revista de la Asociación Médica Argentina - Volumen 137, número 3 de 2024. Editor responsable: Asociación Médica Argentina.
Director: Prof Dr Ángel Alonso. Domicilio legal: Av. Santa Fe 1171 (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Dirección Nacional del Derecho de Autor: N° 294.953



ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

VOLUMEN 137 - N°3 - SEPTIEMBRE DE 2024

SUMARIO

ARTÍCULOS ORIGINALES	Asociación entre los defectos cardíacos congénitos y la exposición materna a la polución del aire	4
	<i>Dres Jorge Andrés Hernández Navas, Valentina Ochoa Castellanos, Diego Torres Ardila, Liz Redondo Rayza, Luis Dulcey Sarmiento, Juan Theran, Jaime Gómez</i>	
<hr/>		
	El timo en el envejecimiento	9
	<i>Dres A. Alonso, K. Mouchian, J. F. Albónico, P. A. Riquelme</i>	
<hr/>		
HISTORIA DE LA MEDICINA	Breve reseña del origen y evolución de la historia clínica	22
	<i>Dres Mario Valerga, Luis Trombetta</i>	
	<hr/>	
	Juan Biale-Massé, precursor de la medicina y el derecho laboral de la Argentina	25
	<i>Profs. Dres. Ricardo Jorge Losardo, Ángel Alonso</i>	
<hr/>		
	Extracto del Capítulo Una Salud Elaborado por la Comisión Redactora de la Comisión Interacadémica Una Salud	38
	<i>Dr. Jorge O. Gorodner</i>	

SUMMARY

ORIGINAL ARTICLES	Association Between Congenital Heart Defects and Maternal Exposure to Air Pollution	4
	<i>Dres Jorge Andrés Hernández Navas, Valentina Ochoa Castellanos, Diego Torres Ardila, Liz Redondo Rayza, Luis Dulcey Sarmiento, Juan Theran, Jaime Gómez</i>	
	Thymus in aging	9
	<i>Dres A. Alonso, K. Mouchian, J. F. Albónico, P. A. Riquelme</i>	
HISTORY OF MEDICINE	Brief Overview of the Origin and Evolution of the Clinical History	22
	<i>Dres Mario Valerga, Luis Trombetta</i>	
	Juan Bialeto-Massé, Precursor of Medicine and Labor Law in Argentina	25
	<i>Profs. Dres. Ricardo Jorge Losardo, Ángel Alonso</i>	
	Excerpt from the One Health Chapter	38
	One Health Chapter of the Interacademy Commission One Health	
	<i>Dr. Jorge O. Gorodner</i>	

DIRECCIÓN EDITORIAL

Director

Dr Ángel Alonso
Profesor Emérito de Microbiología (UBA), CABA.

Subdirectores

Dr Horacio López†
Profesor Emérito de Infectología (UBA), CABA.

Dr Ricardo J Losardo
Profesor Titular de la Escuela de Posgrado (USAL), CABA.

Comisión Revisora

Dr Miguel Ángel Falasco
Dr Juan Álvarez Rodríguez
Dr Rodolfo J Bado
Dr Alfredo E Buzzi
Dra Silvia Falasco
Dr Carlos Mercáu
Dr León Turjanski
Dra Lidia Valle

Producción Gráfica

Raúl Groizard

Corrector Literario

María Nochteff Avendaño
Esperanza Janeiro
Gabriela Churla

Diseño y Armado Digital

Carlos Daniel Casuscelli

Diseño y Edición Gráfica

Rolando Michel

Las fotografías fueron realizadas por el fotógrafo independiente Enrique Mourgués

Asociación entre los defectos cardíacos congénitos y la exposición materna a la contaminación del aire

Dres Jorge Andrés Hernández Navas,¹ Valentina Ochoa Castellanos,² Diego Torres Ardila,³ Liz Redondo Rayza,³ Luis Dulcey Sarmiento,⁴ Juan Theran,⁵ Jaime Gómez⁶

¹ Médico interno, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Estudiante de pregrado de fonología. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ Médico general, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁴ Médico internista, Universidad de Mérida, Venezuela.

⁵ Médico residente de medicina familiar, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁶ Médico internista, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

En este documento se evalúa información sobre estudios y revisiones acerca de defectos cardíacos congénitos y su relación con la exposición a contaminantes ambientales. Los defectos cardíacos congénitos constituyen la principal causa de mortalidad neonatal. La prevalencia de enfermedades cardíacas congénitas ha alcanzado 9,4 por cada mil nacidos vivos. Se ha estimado que en la mayoría de los casos las causas de los defectos cardíacos siguen siendo desconocidas, sin embargo un número creciente de estudios muestra el papel potencial de los agentes ambientales como factores de riesgo. Se plantearon los siguientes objetivos: conocer la relación entre la contaminación y los defectos cardíacos congénitos, exponer o identificar los defectos cardíacos congénitos más relacionados, verificar las repercusiones sobre la morbilidad e identificar las aproximaciones teóricas elaboradas sobre el tema. Para el desarrollo del presente artículo se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, en la que se seleccionaron artículos referentes a la relación entre la contaminación del aire y la presencia de defectos cardíacos

congénitos. Los datos se presentaron en tablas y se analizó la información obtenida. El análisis mostró que los contaminantes ambientales potencialmente asociados con el riesgo de enfermedad cardíaca congénita incluyeron al dióxido de nitrógeno (NO₂), el dióxido de azufre (SO₂), el monóxido de carbono (CO), el ozono (O₃) y material particulado PM2.5 y PM10. Sin embargo varias investigaciones no demostraron resultados consistentes, por lo cual es necesario realizar más estudios al respecto. Recomendamos ampliar las investigaciones relativas al potencial vínculo entre los defectos cardíacos congénitos y la exposición a contaminantes ambientales, por tratarse de una problemática de salud pública.

Palabras claves. Defectos cardíacos, defectos congénitos cardíacos, exposición a la contaminación del aire, factores de riesgo en neonatos.

Association Between Congenital Heart Defects and Maternal Exposure to Air Pollution

Summary

This document evaluates information from studies and reviews on congenital heart defects and their relationship to exposure to environmental pollutants. Congenital heart disease is the leading cause of neonatal mortality. The prevalence of congenital heart defects has reached 9.4 per 1,000 births. It has been estimated that in most cases the causes of heart defects remain unknown, but a growing number of studies show the potential role of environmental agents as risk factors. The following objectives were proposed: to know the relationship be-

Correspondencia: Dr. Jorge Andrés Hernández Navas
Correo electrónico: Jorgeandreshernandez2017@gmail.com

tween pollution and congenital heart defects, to expose or identify the most related congenital heart defects, to verify the repercussions on morbidity and mortality, and to identify the theoretical approaches developed on the subject. For the development of this article, a search was carried out in the PubMed database, selecting articles related to the relationship between air pollution and the presence of congenital heart defects. The data were presented in tables, and the information obtained was analyzed. The analysis showed that environmental pollutants potentially associated with the risk of congenital heart disease include nitrogen dioxide (NO₂), sulfur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), ozone (O₃), and particulate matter PM2.5 and PM10. However, several studies showed inconsistent results, so more research is needed. We recommend further research on the possible association between congenital heart defects and exposure to environmental pollutants, as this is a public health issue.

Keywords. Heart defects, congenital heart defects, exposure to air pollution, risk factors in newborns.

Introducción

Los defectos cardíacos congénitos (DCC) constituyen la principal causa de mortalidad y morbilidad neonatal e infantil, asumiendo así una posición de interés primordial para la salud pública. Los DCC surgen de la formación anormal del corazón o de los grandes vasos sanguíneos durante la embriogénesis, entre la segunda y la novena semana de gestación.¹ Aproximadamente el 30% de los bebés que mueren al nacer tienen un defecto cardíaco. El medio ambiente es reconocido como un determinante

importante de la salud tanto para el individuo como para la población. Específicamente, la contaminación del aire es un factor de riesgo ambiental importante que afecta la salud. Está relacionado con el asma, la obesidad, las enfermedades cardíacas y las complicaciones del desarrollo fetal.² En la actualidad muchos contaminantes ambientales se han clasificado como disruptores endocrinos; también pueden actuar como teratógenos a través de ese mecanismo, desempeñando un papel importante en la causa de las enfermedades del corazón. Del mismo modo, se ha reconocido ampliamente que las madres comparten su carga química con el feto y durante la lactancia.³

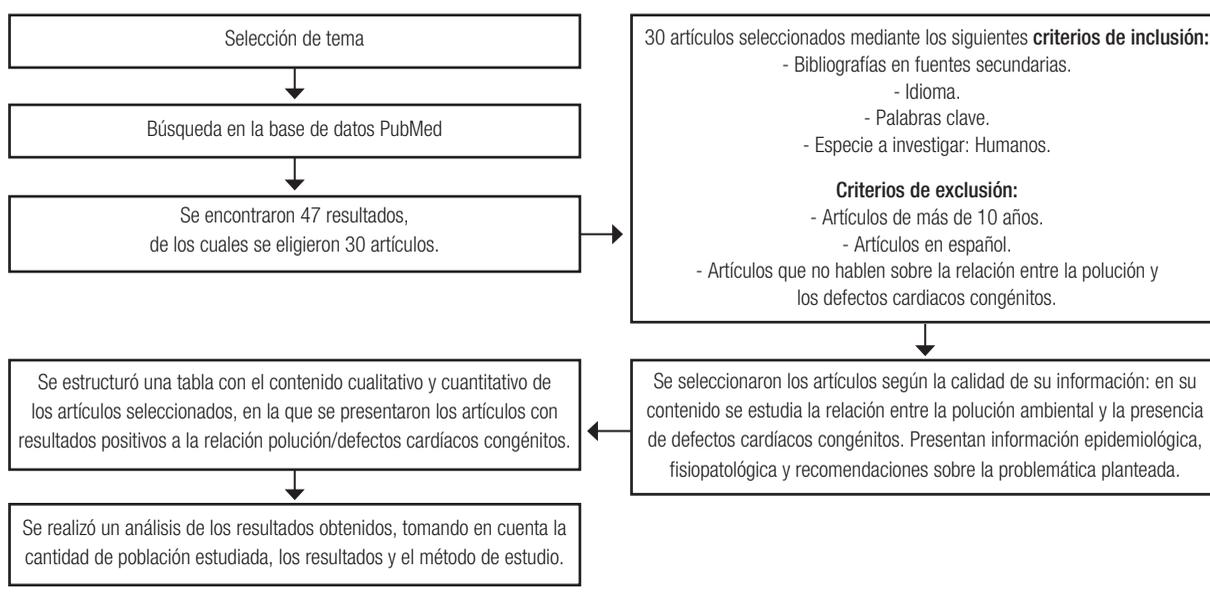
Varios estudios han demostrado una asociación entre la exposición de las mujeres embarazadas a contaminantes del aire y un mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro y mortalidad neonatal. Otros estudios han demostrado que la exposición materna a varios contaminantes del aire posiblemente esté asociada con anomalías congénitas.⁴

Materiales y métodos

Metodológicamente, el actual estudio es una investigación descriptiva de tipo documental acorde con Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2014), debido a que se requirió la exploración, organización, sistematización y análisis de una serie de documentos seleccionados acorde con unos juicios definidos.

A continuación, se expone cómo, con qué criterios, y qué trabajos se han seleccionado y revisado.

Diagrama de flujo de la metodología



Resultados

Se realizó un análisis de los resultados correspondientes a los artículos seleccionados que aportaron información positiva a la relación entre los

DCC y la exposición materna a la contaminación, que se presentan en una tabla junto a otros datos como: título, autor, año y resultado (Tabla 1), además de otros artículos referenciados en la bibliografía.

Tabla 1. Artículos con resultados positivos para relación DCC/polución.

Título	Autor y año	Resultados
<i>Associations between weekly air pollution exposure and congenital heart disease.</i>	Qi Zhang a,1, Shu Sun a,1, Xinmiao Sui a, Liu Ding a, Mei Yang a, Changlian Li a, Chao Zhang b, Xiujun Zhang c, Jiahui Hao b, Yuechen Xu d, Shilei Lin e, Rui Ding a,* , Jiyu Cao - 18 de noviembre 2020.	<ul style="list-style-type: none"> • Los hallazgos mostraron que PM2.5 y PM10, si mostraron aumento de riesgo de cardiopatía. • Ventanas de susceptibilidad de PM10: semanas 0 a 2 y semanas 25 a 29 de embarazo, SO₂: semanas 8 a 16 y semanas 29 a 38 y NO₂ (semana 40). • Mientras que los efectos más fuertes de estos 4 contaminantes en las CC se observaron en la semana 22 (RR = 1,034, IC del 95%: 1,007-1,062), semana 0 (RR = 1,081, IC del 95%: 1,02-1,146), semana 37 (RR = 1,528, IC del 95%: 1,085-2,153) y semana 40 (RR = 1,171, IC del 95%: 1,006-1,364), respectivamente.
<i>Maternal air pollution exposure and congenital heart defects in offspring: A systematic review and meta-analysis.</i>	Cheng-Yang Hu 1, Kai Huang 2, Yuan Fang 3, Xiao-Jing Yang 2, Kun Ding 2, Wen Jiang 2, Xiao-Guo Hua 2, Da-Yan Huang 4, Zheng-Xuan Jiang 5, Xiu-Jun Zhang 6 - 6 de abril 2020.	<ul style="list-style-type: none"> • En los metanálisis, la exposición al monóxido de carbono (CO) alta versus baja se asoció con un mayor riesgo de tetralogía de Fallot. • Se encontró un mayor riesgo de defectos del tabique auricular (ASD) por exposición a material particulado (PM10) y ozono (O₃). • Dióxido de nitrógeno categórico (NO₂) la exposición se asoció con un mayor riesgo de coartación de la aorta.
<i>Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of congenital diseases in South Korea.</i>	Kyung-Shin Lee 1, Youn-Hee Lim 2, Yoon-Jung Choi 3, Soontae Kim 4, Hyun Joo Bae 5, Changwoon Han 6, Young Ah Lee 7, Yun-Chul Hong 8 - 15 de agosto 2020.	<ul style="list-style-type: none"> • La exposición durante el primer y segundo trimestre mostró asociaciones positivas con las enfermedades congénitas en general. • Encontramos que la exposición al PM2.5 durante el primer y segundo trimestre del embarazo se asoció significativamente con un mayor riesgo de enfermedades congénitas específicas, incluidos los subtipos que afectan el sistema circulatorio.
<i>Ozone and Other Air Pollutants and the Risk of Congenital Heart Defects.</i>	Bin Zhang 1, Jinzhu Zhao 1, Rong Yang 1, Zhengmin Qian 2, Shengwen Liang 3, Bryan A Bassig 4, Yiming Zhang 1, Ke Hu 3, Shunqing Xu 5, Guanghui Dong 6, Tongzhang Zheng 7, Shaoping Yang 1 - 18 de octubre 2016.	<ul style="list-style-type: none"> • En el modelo de un contaminante, observamos un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, defecto del tabique ventricular (CIV) y tetralogía de Fallot (TF) con el aumento de exposición al O₃. • En el modelo de dos contaminantes, las asociaciones con todas las CC, VSD y TF para O₃ fueron generalmente consistentes en comparación con los modelos que incluían solo O₃, con las OR más fuertes observadas para las exposiciones durante el tercer mes de embarazo. • También observamos una asociación positiva entre la exposición al CO durante el tercer mes de embarazo y el VSD en dos modelos de contaminación.
<i>Maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart defects in China.</i>	Yang BY, Qu Y, Guo Y, Markevych I, Heinrich J, Bloom MS, Bai Z, Knibbs LC, Li S, Chen G, Jalaludin B, Morawska L, Gao M, Han B, Yu Y, Liu XX, Ou Y, Mai J, Gao X, Wu Y, Nie Z, Zeng XW, Hu LW, Shen X, Zhou Y, Lin S, Liu X, Dong GH. 2021.	<ul style="list-style-type: none"> • Las exposiciones maternas a la contaminación del aire fueron consistentemente más altas entre los casos que entre los controles. • La exposición materna a todos los contaminantes atmosféricos durante el primer trimestre del embarazo se asoció con un aumento de las probabilidades de cardiopatía coronaria (PM10 se asoció con 1,09 mayores probabilidades de enfermedad coronaria). • No se observaron asociaciones significativas para las exposiciones maternas a la contaminación del aire durante el segundo trimestre y el tercer trimestre. • El patrón de las asociaciones entre los contaminantes atmosféricos y los diferentes subtipos de CHD fue mixto.
<i>Associations between exposure to ambient benzene and PM (2.5) during pregnancy and the risk of selected birth defects in offspring.</i>	Jean Paul Tanner, Jason L Salemi, Amy L Stuart, Haofei Yu, Melissa M Jordan, Chris DuClos, Philip Cavicchia, Jane A Correia, Sharon M Watkins, Russell S Kirby.	<ul style="list-style-type: none"> • Los niveles más altos de exposición se asociaron con un mayor riesgo de tronco arterioso no aislado, retorno venoso pulmonar anómalo total, coartación de la aorta, arco aórtico interrumpido y cualquier defecto cardíaco congénito crítico aislado y no aislado.

Fuente: Elaboración propia.

Contaminantes ambientales y defectos cardíacos

El análisis realizado mostró que los contaminantes ambientales potencialmente asociados con el riesgo de enfermedad cardíaca congénita incluyen contaminantes del aire como el dióxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂), monóxido de carbono (CO), ozono (O₃) y material particulado con un diámetro equivalente a < 2.5 µm y < 10 µm (PM2.5 y PM10).⁵ Se encontró que la exposición al NO₂ durante el embarazo aumenta el riesgo de defecto del tabique ventricular, malformaciones del tabique cardíaco y coartación de la aorta.⁶ En el estudio realizado por Qi Zhang, Shu Sun. (2020)

observaron que durante la exposición al NO₂ en la semana 40 se producen sus efectos más fuertes (RTA: RR > 1.17, IC del 95%: 1,006-1,364).⁷ Por otra parte, con la exposición a SO₂ se encontró un mayor riesgo de defectos en la aorta, su válvula y de comunicación interventricular (CIV), de igual forma se presenta una ventana de susceptibilidad en la semana 37 de gestación (RR = 1,528, IC del 95%: 1,085-2,153).^{7,8} En el estudio realizado por Cheng-Yang Hu, Kai Huang (2020) informan que la exposición a monóxido de carbono (CO) alta versus baja se asoció con un mayor riesgo de tetralogía de Fallot; otros estudios¹ informan sobre un riesgo mayor de CIV aisladas, estenosis congénita de la válvula

pulmonar y defectos conotruncuales. La ventana de susceptibilidad por exposición al CO se observó en las primeras 13 semanas, teniendo su tiempo más crítico en las semanas 3 a 8 de gestación.¹ Se encontró que la exposición a PM2.5 tiene relación con cardiopatía coronaria, defectos del tabique auricular, defecto del cojín endocárdico, estenosis de la arteria pulmonar y su válvula, tronco arterioso no aislado, retorno venoso anómalo, coartación de aorta y arco aórtico interrumpido.¹⁰ La ventana de susceptibilidad para la exposición a PM2.5 se vio principalmente durante la semana 22 del embarazo (RR = 1,034, IC del 95%: 1,007 - 1,062). En

comparación con las PM10, las PM2.5 pueden ser un factor de riesgo mayor para los defectos del tabique ventricular. La exposición a partículas PM10 mostró una asociación positiva entre múltiples defectos cardíacos congénitos como la estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interventricular perimembranosa, con una ventana de susceptibilidad ubicada en la semana 0 de gestación (RR = 1,081, IC del 95%: 1,02-1,146), Tabla 2.

Sin embargo, la bibliografía consultada proporciona evidencia inconsistente de una asociación entre la exposición materna al aire ambiente, contaminantes y enfermedades del corazón.^{1, 2, 21}

Tabla 2. Correlación entre contaminantes ambientales y su posible efecto sobre el corazón.

Sustancia química	Ventana de susceptibilidad	Defecto cardíaco
Dióxido de nitrógeno (NO ₂).	Semana 40.	Defecto del tabique ventricular, malformaciones del tabique cardíaco y coartación de la aorta.
Dióxido de azufre (SO ₂).	Semana 37.	Defectos en la aorta, defectos de la válvula aórtica y de comunicación interventricular.
Monóxido de carbono (CO).	Primeras 13 semanas.	Tetralogía de Fallot, CIV aisladas, estenosis de la válvula pulmonar y defectos conotruncuales.
PM2.5.	Semana 22.	Cardiopatía coronaria, defectos del tabique auricular, defecto del cojín endocárdico, estenosis de la arteria pulmonar, estenosis de la válvula pulmonar, tronco arterioso no aislado, retorno venoso anómalo, coartación de aorta y arco aórtico interrumpido.
PM10.	0 semanas.	Estenosis de la válvula pulmonar y comunicación interventricular perimembranosa.

Fuente: Elaboración propia.

Fisiopatología

Con respecto a la posible patogenia de los DCC relacionados con exposición a contaminantes del aire, se plantea la hipótesis de que las partículas ultrafinas podrían inducir malformaciones a través del estrés oxidativo provocado por la contaminación del aire, ya que afectarían la migración y diferenciación de las células de la organogénesis y de la cresta neural, la septación de los ventrículos, los tractos de salida, y la formación del tubo endocárdico en las etapas críticas del desarrollo cardíaco en el primer trimestre.⁸ Incluso podrían generar inflamación placentaria, compromiso de la capacidad transplacentaria y RTA (Alteración de la expresión génica).⁶

En un estudio realizado por Yang BY, Qu Y y Guo (2021) las mujeres embarazadas expuestas a PM mostraron un aumento de los marcadores de estrés oxidativo.¹¹ De igual manera, en otros trabajos,⁸ se ha informado que el ozono también es un poderoso agente oxidante y una molécula altamente reactiva que puede contribuir al estrés oxidativo.

El análisis total de los resultados indica el papel potencial de los agentes ambientales como factores de riesgo para DCC, pero existe heterogeneidad en los métodos, muestras y evidencias presentados. Nuestro conocimiento todavía es incompleto para algunos determinantes y fragmentario para otros.¹⁸ No obstante, la evidencia creciente sugiere que exis-

te una relación teratogénica entre la exposición ambiental y la aparición de DCCs, y que esta podría aumentar la prevalencia de las enfermedades congénitas cardiovasculares.

Conclusión

De acuerdo al análisis realizado se concluyó que la exposición a la contaminación ambiental podría representar un riesgo para el correcto desarrollo del sistema cardiovascular. Sin embargo, la evidencia presentada por los estudios es poco consistente; de la misma manera, se han realizado pocas investigaciones en países desarrollados que tienen niveles más altos de contaminación. Por lo tanto, recomendamos ampliar los estudios al respecto, ya que esta problemática compete a la situación ambiental y de salud pública actual y futura.

Bibliografía

- Gorini F, Chiappa E, Gargani L, Picano E. Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(4):559-68.
- Hall KC, Robinson JC. Association between maternal exposure to pollutant particulate matter 2.5 and congenital heart defects: a systematic review: A systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(8):1695-716.

3. Nicoll R. Environmental contaminants and congenital heart defects: A re-evaluation of the evidence. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018;15(10). Disponible en: <https://www.mdpi.com/resolver?pii=ijerph15102096>
4. Salavati N, Strak M, Burgerhof JGM, de Walle HEK, Erwich JJHM, Bakker MK. The association of air pollution with congenital anomalies: An exploratory study in the northern Netherlands. *Int J Hyg Environ Health*. 2018;221(7):1061-7.
5. Baldacci S, Gorini F, Minichilli F. Rassegna degli studi epidemiologici su fattori di rischio individuali e ambientali nell'eziologia dei difetti cardiaci congeniti [Internet]. *Epiprev.it*. [citado el 16 de octubre de 2021]. Disponible en: https://epiprev.it/articoli_scientifici/rassegna-degli-studi-epidemiologici-su-fattori-di-rischio-individuali-e-ambientali-nell-eziologia-dei-difetti-cardiaci-congeniti
6. Lavigne E, Lima I, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, Decou ML, Luo W, *et al.* Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and risk of congenital heart defects. *Environ Int*. 2019;130(104953):104953-7. Associations between weekly air pollution exposure and congenital heart disease.
7. Zhang B, Zhao J, Yang R, Qian Z, Liang S, Bassig BA, *et al.* Ozone and other air pollutants and the risk of congenital heart defects. *Sci Rep*. 2016;6(1):34852.
8. Gianicolo EAL, Mangia C, Cervino M, Bruni A, Andreassi MG, Latini G. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area—a case-control study in Brindisi (southern Italy). *Environ Res*. 2014;128:9-14.
9. Tanner JP, Salemi JL, Stuart AL, Yu H, Jordan MM, DuClos C, *et al.* Associations between exposure to ambient benzene and PM (2.5) during pregnancy and the risk of selected birth defects in offspring. *Environ Res*. 2015;142:345-53.
10. Yang B-Y, Qu Y, Guo Y, Markevych I, Heinrich J, Bloom MS, *et al.* Maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart defects in China. *Environ Int*. 2021;153(106548):106548.
11. Lee K-S, Lim Y-H, Choi Y-J, Kim S, Bae HJ, Han C, *et al.* Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of congenital diseases in South Korea. *Environ Res*. 2020;191(110060):110060.
12. Hu C-Y, Huang K, Fang Y, Yang X-J, Ding K, Jiang W, *et al.* Maternal air pollution exposure and congenital heart defects in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere*. 2020;253(126668):126668.
13. Zhang Q, Sun S, Sui X, Ding L, Yang M, Li C, *et al.* Associations between weekly air pollution exposure and congenital heart disease. *Sci Total Environ*. 2021;757(143821):143821.
14. Nie Z, Yang B, Ou Y, Bloom MS, Han F, Qu Y, *et al.* Maternal residential greenness and congenital heart defects in infants: A large case-control study in Southern China. *Environ Int*. 2020;142(105859):105859.
15. Girguis MS, Strickland MJ, Hu X, Liu Y, Bartell SM, Vieira VM. Maternal exposure to traffic-related air pollution and birth defects in Massachusetts. *Environ Res*. 2016;146:1-9.
16. Agay-Shay K, Friger M, Linn S, Peled A, Amitai Y, Peretz C. Air pollution and congenital heart defects. *Environ Res*. 2013;124:28-34.
17. Gorini F, Chiappa E, Gargani L, Picano E. Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(4):559-68.
18. Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, Hammond SK, Yang W, Lurmann F, *et al.* Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin Valley of California: Air pollution and congenital heart defects. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(4):329-39.
19. El Bouchikhi I, Belhassan K, Moufid FZ, Houssaini MI, Bouguenouch L, Samri I, *et al.* GATA4 molecular screening and assessment of environmental risk factors in a Moroccan cohort with tetralogy of Fallot. *Afr Health Sci*. 2018;18(4):922-30.
20. Lee KS, Choi YJ, Cho J, Lee H, Lee H, Park SJ, *et al.* Environmental and genetic risk factors of congenital anomalies: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Korean Med Sci*. 2021;36(28):e183.
21. Román A O, Prieto C MJ, Mancilla F P, Astudillo O P, Dussaubat A AM, Miguel W C, *et al.* Association between air pollution and cardiovascular risk. *Rev Med Chil*. 2009;137(9):1217-24.
22. Tapia V, Carbajal L, Vásquez V, Espinoza R, Vásquez-Velásquez C, Steenland K, *et al.* Traffic regulation and environmental pollution by particulate material (2.5 and 10), sulfur dioxide, and nitrogen dioxide in Metropolitan Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2018;35(2):190-7.
23. Henríquez G, Urrea C. Association between air pollution and emergency consultations for respiratory diseases. *Rev Med Chil*. 2017;145(11):1371-7.
24. Álvarez Miño L, Salazar Ceballos A. Síntomas respiratorios y función pulmonar en niños de 6 a 14 años de edad y su relación con la contaminación por material particulado PM10 en Santa Marta-Colombia. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87(3):239-46.
25. Chen Y-A, Chang Y-K, Su Y-R, Chang H-C. Ambient sulfur dioxide could have an impact on testicular volume from an observational study on a population of infertile male. *BMC Urol*. 2020;20(1):149.
26. Yang L, Li C, Tang X. The impact of PM2.5 on the host defense of respiratory system. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:91.
27. Farhadi Z, Abulghasem Gorgi H, Shabaninejad H, Aghajani Delavar M, Torani S. Association between PM2.5 and risk of hospitalization for myocardial infarction: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020;20(1):314.
28. Xu D, Chen Y, Wu L, He S, Xu P, Zhang Y, *et al.* Acute effects of ambient PM2.5 on lung function among schoolchildren. *Sci Rep*. 2020;10(1):4061.
29. Li M, Wu Y, Tian Y-H, Cao Y-Y, Song J, Huang Z, *et al.* Association between PM2.5 and daily hospital admissions for heart failure: A time-series analysis in Beijing. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2217.

El timo en el envejecimiento

Dres A. Alonso, K. Mouchian, J. F. Albónico, P. A. Riquelme

Div. Alergia e Inmunología - Hospital de Clínicas - Universidad de Buenos Aires - Sociedad Científica Argentina
Asociación Química Argentina - Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se presentan datos sobre la utilidad de proteínas extraídas de timos humanos y de animales sobre la producción linfocitaria de IL-4 e IFN-gamma en cultivos celulares de atópicos y no atópicos.

Palabras claves. Timoestimulinas; IL-4; IFN-gamma; cultivos celulares.

Thymus in aging

Summary

Data are presented on the usefulness of proteins extracted from human and animal thymus for lymphocyte production of IL-4 and IFN-gamma in atopic and non-atopic cell cultures.

Keywords. Thymostimulins; IL-4; IFN-gamma; cell culture.

Introducción

Los griegos tuvieron dos voces para significar el alma o la mente con igual énfasis (*psiqué* y *timós*), tratando de desentrañar con especial empeño cual

era el asiento misterioso de la anatomía del alma. En esos intentos no faltaron quienes atribuyeron al corazón y a la aorta ese refugio inmanente. Otros, al observar un pequeño órgano cercano (el timo), pensaron que él era el responsable de tan ansiada búsqueda. Aunque *timo* proviene del griego *thymos*, sus raíces son aún más profundas. Si nos remontamos más allá del mundo de Sócrates y de Platón, vemos que *thymos* procede de la raíz indoeuropea *dheu*, que forma parte de muchos derivados, cuyo significado es “elevarse en llamas”, “elevarse en forma de nube”, “hacer humo”, y en sánscrito la palabra *dhuma* de la que proceden tanto “humo” como “perfume”. Según Julián Jaynes, *thymos* o *thumos* fue, con otros seis términos traducidos como “mente”, “espíritu” o “alma”, un ingrediente clave de la conciencia homérica. Significaba “movimiento” o “actividad”, tal como se perciben externamente.

Esa tensión o estrés provocaba cambios físicos, un aumento de la adrenalina segregada, una taquicardia, y por ello una “agitación en el pecho”. De allí que el *thymos* era una especie de fuerza o vigor; el hombre le hablaba al *thymos*, y este lo dotaba de fuerzas para guerrear y lo instaba al amor y a la victoria. Quizás Ajax no estuviese deseoso de combatir, pero su *thymos* sí; y no era Eneas sino su *thymos* quien se regocijaba en la victoria.

En la *Ilíada*, Aquiles dice: “Despertándose como humo en los pechos de los hombres incluso cuando Agamenón me provocaba; pero olvidemos el pasado y aplaquemos al *thymos* en nuestros pechos”. Metafóricamente, se aprecia el empleo de la palabra *thymos* y sus raíces indoeuropeas.

En el siglo II, Galeno dio el nombre de *thymos* al órgano formado por dos lóbulos de color gris rosado, que recordaba a un manojo de tomillo. Curiosamente, a esta planta se la quemaba en el altar de los dioses a manera de incienso. *Thymos* significaba “humo ascendente”, incienso quemado en sacrificio a los dioses, en el *thymele* o altar y en el *thymiaterion*

Correspondencia: Dr. Ángel Alonso
Correo electrónico: aalonsomed@gmail.com

o incensario. Este ritual equivalía a elevación, cantos de alabanza, espíritu y demostraciones de amor, siendo identificado con el hálito o alma de los dependían la energía y el valor de los hombres.

Por su parte, él sostenía que el timo servía como almohadilla para proteger a los grandes vasos contra eventuales traumatismos. Sin embargo, luego se reconoció su naturaleza linfoidea y, en 1777, Hewson lo describió como el centro de dicha actividad, observando que el timo existe durante el curso de los primeros períodos de la vida precisamente cuando las células del tipo linfoideo aparecen y juegan un papel importante en la sobrevivencia del individuo.

Beard, en 1900, sugirió que, por lo menos desde el punto de vista embriológico, el timo estaba relacionado íntimamente con el sistema linfático (hoy en día también es asociado con el sistema nervioso central), y señaló: "La suerte ha querido que haya caído en la cuenta de que los primeros leucocitos (en realidad linfocitos) provienen del timo a partir de sus células epiteliales, y de que el timo debe ser considerado como el punto de partida de todas las estructuras linfáticas del organismo".

Más adelante, en 1935, Gregorie realizó la timectomía a humanos y permitió sostener esta argumentación, habida cuenta de que no se producían cambios que pusieran en peligro la vida aunque en el hombre se observara una ligera linfopenia que no se vinculaba con ninguna otra patología. En la década de 1940, cuando aún no se había descubierto el porqué de la transmisión genética de los caracteres hereditarios, los bioquímicos llamaron "ácido timonucleico" al que más tarde bautizarían como ácido desoxirribonucleico (ADN), cuyo nombre se debió al hallazgo de esta sustancia en gran cantidad en el timo de los terneros; y llamaron "timidina" al nucleósido que se forma de la combinación de una nueva base pirimidínica aislada: la timina y la desoxirribosa. Hoy es claro el porqué del alto contenido de ADN del timo fetal o infantil. Los timocitos o linfocitos que pueblan el timo están entre las células de núcleo más grande y, por ello, son muy ricos en ADN. Sin embargo, las experiencias de Glick, Claman y Talmage (1963), al someter a animales adultos a la timectomía, y luego a la inyección de bacterias, otros antígenos particulados e injertos de tejidos de otros animales, lograron demostrar que la ablación del órgano producía ciertos cambios desfavorables en la respuesta inmune, sobre todo en la capacidad de sintetizar anticuerpos específicos, y en el rechazo de tejidos ajenos.

Si bien estas experiencias conmovieron el saber de entonces, había pasado inadvertido el hecho descrito por McEndy, Boon y Furth (1944), quienes habían señalado que la timectomía prevenía el desarrollo de la leucemia linfoidea en familias consanguíneas de ratones, que, espontáneamente desarrollaban la enfermedad al llegar los animales a cierta edad.

En su libro clásico de 1969, *Timo, inmunición y*

alergia, el Dr. Plutarco Naranjo, profesor de Inmunología de la Facultad de Medicina de Ecuador, nos manifestó en su visita al Centro de Alergia del Hospital de Clínicas de Buenos Aires (UBA), la importancia del timo aun en la edad adulta, en contraposición con otros autores que desestimaban su valor en la senectud. Miller, en 1966, sostuvo que "el timo no deja de existir durante el resto de la vida...". Stoner (1963), Clark (1966), Hoshino (1966) y Weiss (1963) señalaron que con la microscopía electrónica de la época las células epiteliales tímicas conservaban cierta viabilidad independientemente de la edad de la muestra analizada. Esto entusiasmó a Miller (1961 a 1966) a iniciar una serie de timectomías neonatales que le permitieron esclarecer ciertas funciones tempranas del timo. Conjuntamente con Gaburro y Golpato, establecieron una serie de graves alteraciones que ocasionaba la extirpación precoz del órgano, que sintetizaron en: 1) sobre el crecimiento; 2) sobre los órganos linfáticos; 3) sobre los linfocitos; 4) sobre la respuesta inmune en sí misma; 5) sobre la supervivencia, y 6) sobre el metabolismo.

En los animales, se describen la *wasting disease* (síndrome caquético) y la *runt disease* (envejecimiento prematuro y muerte) como consecuencia de la timectomía neonatal. Hoy en día, nadie duda de que la aplasia o hipoplasia del órgano en el ser humano (similar a una timectomía neonatal) produce una grave deficiencia en la funcionalidad T, llamada síndrome de Di George, que no es una enfermedad genética ni existe un patrón hereditario pues es una alteración del desarrollo embrionario durante las 8-12 semanas de gestación de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas, que también dan origen a las paratiroides, a la tiroides, al arco aórtico y, por extensión, al tubérculo del oído y el filtrum labial.

Se discute su origen viral, tóxico (etilismo materno) o farmacológico sin precisión; puede ser parcial (la más común) o completa, y presenta ausencia de la sombra tímica en la radiografía del tórax del niño. El trasplante de timo fetal de menos de 14 semanas de gestación es una buena opción, pero debe realizarse lo antes posible. Su recuperación es notable en aquellos infectados con virus, hongos o parásitos, aunque el peor problema es la hipocalcemia y la cardiopatía.

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada suelen estar ausentes, aunque ello es difícil de valorar en la corta edad, y los trasplantes, en general, son bien aceptados por la falla del sector LT.

Aspectos actuales

En un meduloso estudio histopatológico del timo a distintas edades, un grupo de investigadores argentinos de la U.N.N.E. (Dres. María L. Piuzy y A. Cerdera Noguera) realizó la caracterización citológica de timos entre el nacimiento y los 5 años, entre los 5 y los 10 años, y en los adultos. Los órganos

fijados en formol se colorearon con hematoxilina-eosina para una primera observación sobre su estructura, conservación y viabilidad. A los buenos ejemplares se los sometió a técnicas de inmunoperoxidasa, empleando como sistema de detección el de avidina-biotina y como revelador la diaminobencidina. Los anticuerpos monoclonales utilizados fueron: el anti-CD45RO, marcador de timocitos; el CD68, marcador de histiocitos; el CK o marcador de citoqueratinas en células epiteliales; el S-100 o marcador de células retículo-epiteliales e histiocitos, y el ACL o antígeno leucocitario común. Los resultados se describen de la siguiente manera: en el grupo de **0 a 5 años**, con hematoxilina-eosina se observó una delgada cápsula de tejido conectivo con numerosas trabéculas y una abundante población de timocitos en diferentes estadios de proliferación. Se advierte una distinción entre las zonas cortical y medular. Hay células retículo-epiteliales de aspecto normal con corpúsculos de Hassall conservados, y unos pocos pseudoquísticos. Estos hallazgos son coincidentes con los nuestros, publicados oportunamente. La inmunomarcación reveló positividad con el monoclonal CK en las células retículo-epiteliales y en los Hassall; con ACL y CD45RO en los timocitos presentes; con CD68 y S-100 en los histiocitos, y en las células retículo-epiteliales interdigitadas.

En niños **de 10 años**, con hematoxilina-eosina se observa que el timo presenta una estructura conservada, destacándose la corteza sobre la médula y las células linfocitarias proliferantes. En la primera, se visualizan células reticulares de los tipos I y II, numerosas formaciones pseudoquísticas delimitadas, y con material amorfo, focos de calcificación distrófica y escasos Hassall típicos (células reticulares del tipo VI). Con inmunoperoxidasa se observó positividad en las retículo-epiteliales y en los Hassall con el monoclonal CK, en linfocitos con ACL y CD45RO y con CD68 y S-100 en los histiocitos y en las retículo-epiteliales.

Por fin, en el **adulto** (hombre de 64 años) se apreciaron islotes de tejido tímico con corteza y médula diferenciadas. Con hematoxilina-eosina se observó un incremento de adipocitos y tejido conectivo denso. Los linfocitos están conservados en relación con el menor parénquima tímico. Los macrófagos abundan. Los Hassall son pequeños y compactos con estructura laminar conservada. La inmunoperoxidasa reveló similares

imágenes a las anteriores descritas para el niño de 10 años.

De todos estos hallazgos, se puede concluir que la **celularidad** disminuye con la edad y se incrementan los adipocitos, hecho que es frecuente en otros órganos. Los Hassall aparecen más rudimentarios, pero responden satisfactoriamente al inmunomarcado. La presencia de pseudoquistes con necrosis central se debe a la involución de los Hassall, cuyo origen se halla en discusión entre quienes sostienen que

derivan de las células interdigitadas y aquellos que abogan por una relación con las células neuroectodérmicas (teoría del eje-hipotálamo-hipófisis-timo). Lo concreto es que, por la inmunomarcación (más sensible que las técnicas comunes), se puede sostener que **el timo aun en la etapa involutiva conserva potencialmente su importancia funcional**.

Investigadores de la Universidad de La Plata están estudiando las relaciones entre el timo y el sistema nervioso central, sosteniendo la hipótesis de un **eje hipotálamo-hipófisis-timo**, al igual que la restitución de la función "endocrina" tímica por gene terapia a ratones envejecidos que recuperan los niveles séricos de timulina de su juventud. Muy probablemente, estas "hormonas tímicas" sean necesarias para una apropiada estimulación de las **células dendríticas** en el proceso de presentación antigénica al linfocito virgen, y activar así toda la respuesta inmune específica.

Se ha probado que la linfoquina **TSLP** (*thymic stromal lymphopoietin*) actúa sobre las **CD CD11c+** que son inductoras potentes de los **LTCD4-Th2**, cuyo rol en las patologías alérgicas es indiscutido. Recientemente, Kleinjan (2011) confirmó que la **TSLP** está presente en la mucosa nasal, y, que influencia la interacción **CD → LT** a favor de los **LTCD4-Th2**. Otro grupo de investigadores evalúa la actividad de la hormona del crecimiento humana recombinante en pacientes portadores del HIV, al observar la reconstitución del timo por mecanismos no muy claros aún. En los últimos años, se demostró que el receptor para la **IL-7 (IL-7R)** es un objetivo transcripcional de Notch, que controla el temprano desarrollo de los **LT** humanos con la consiguiente expansión de los progenitores **T intratímicos**. Las células **no-T** del timo son dendríticas que expresan **p33** y el factor de transcripción **Runx 3**. Estas células tienen una función tolerogénica, tanto sean convencionales o plasmocitoides, generando **LT-reguladores (LT-reg)** naturales, que son esenciales para la adquisición de tolerancia y prevención de la autoinmunidad.

Numerosos trabajos de investigación sostienen que las citoquinas elaboradas por las células epiteliales influyen notoriamente sobre los procesos inmunológicos, como pueden ser la activación, los patrones de migración celular, la quimiotaxis, la diferenciación y la proliferación de los tipos celulares participantes en la inflamación alérgica o no.

La **TSLP**, una citoquina similar a la **IL-7**, se probó en ratones y en humanos. En los primeros, su efecto es sobre la progenie linfoidea mientras que, en los segundos, lo hace sobre la mieloide. En particular, la **TSLPh** se comporta como un activador potente de las células dendríticas inmaduras de linaje mieloide. No obstante, se ha visto que la **TSLP** varía su accionar según la composición del infiltrado celular. Así, la **TSLP** secretada por las células epiteliales titulares condiciona a las **CD** para la producción de moléculas que favorezcan la inflamación alér-

gica. La secreción de eotaxina e IL-8 atraen a los eosinófilos, y las CD favorecen la polarización de los LT-CD4-Th2 inflamatorios productores de altas concentraciones de TNF α . Estas células inflamatorias son atraídas por quimiocinas secretadas por las CD, tales como MDC y TARC, que favorecen la amplificación de la inflamación alérgica. Se ha demostrado que la TSLP, de acuerdo con su localización y el microambiente existente, regula la generación de LT con diferentes funciones efectoras. En el timo (órgano linfático primario) induce la producción de LT reguladores involucrados en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio. En la mucosa intestinal permite el equilibrio homeostático Th2 o la generación de la respuesta inflamatoria Th1, y en la piel la expresión de TSLP se relaciona con el eccema atópico.

En el ratón, esta citoquina segregada por las células epiteliales tímicas no solo afecta a las células involucradas en la llamada inmunidad innata, sino también en la vertiente adaptativa. Fue originalmente clonada de la línea celular estromal tímica Z201R.1, que, al ser cultivada con precursores linfoides de hígado fetal murino, favorece el desarrollo de LB IgM $^{+}$ (Sims, 2000). Igualmente, el cocultivo con timocitos no fraccionados resultó en un aumento de la proliferación de los timocitos en concentraciones subóptimas de anticuerpos anti-CD3 (Friend, 1994). Si se cultivan células estromales tímicas aparece en su sobrenadante la IL-7 y otra molécula que por cromatografía de intercambio iónico con un perfil de elución distinto a la IL-7 permitió identificar a la TSLP. La IL-7 induce LB 220+ IgM $^{-}$, mientras que la TSLP induce LB 220+ IgM $^{+}$ (Levin, 1999). El receptor para IL-7 (IL-7R) y otra cadena similar a la TSLP (Pandey, 2000; Fujio, 2000) se expresan en hígado, cerebro, médula ósea, timo y testículos (Al-Shami, 2004). La creación de un ratón deficiente en TSLPR mostró que la celularidad linfohematopoyética era normal, pero que su recuperación luego de emplear radiaciones subletales, a las 4 semanas, mostraba una disminución con respecto al ratón normal, con defecto notorio de LTCD4 $^{+}$, LTCD8 $^{+}$ y LB del timo y bazo.

Por el contrario, la inyección diaria de TSLP en dicho ratón incrementaba la celularidad tímica y esplénica con acumulación de LTCD4 $^{+}$ en la periferia (Al-Shami, 2004). Todos los estudios realizados en los seres humanos (TSLPh) señalan que el receptor para esta citoquina es también un heterodímero constituido por el IL-7R y un nuevo miembro de la familia de las hemopoyetinas bautizado receptor para la TSLP.

La transfección de la línea celular proB Ba/F3 con este receptor induce respuesta celular a la TSLPh, pero no a la IL-7 o a la TSLP murina (Reché, 2001).

A diferencia de la expresión del TSLPR en el ratón, en los humanos es expresado por las células de linaje mieloides, en especial por las células dendríticas

(CD) y los monocitos. La activación del complejo receptor-ligando en estas células lleva a la fosforilación de los factores de transcripción STAT-5 y STAT-3, y la liberación de quimiocinas como TARC (*thymus and activation-regulated chemokine* o CCL 17) o como MDC (*macrophage-derived chemokine* o CCL 22) que atraen a LT. De igual manera, se demostró que CD mieloides tratadas con TSLP incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras como CD40 y CD80, y poseen una gran capacidad para hacer proliferar LTCD4 $^{+}$ vírgenes alogénicos (Reché, 2001; Isaksen, 2002; Urashima, 2005). Funcionalmente, las CD activadas por la TSLP poseen la capacidad para activar LTCD4 $^{+}$ vírgenes alogénicas hacia un fenotipo Th2 con secreción de altas concentraciones de IL-13, IL-15 y TNF α , en menor medida de IL-4, pero nada de IL-10 ni de IFN- γ .

Además, las CD activadas por la TSLP expresan OX40L y no producen IL-12. La interacción de OX40L con el OX40 del LT es necesaria para la generación de un fenotipo Th2 (Soumelis, 2002). Por ende, la actividad reguladora de TSLPh en la inmunidad adaptativa se logra por su acción sobre la CD (presentadora por excelencia) y ulterior polarización de los LT hacia Th2. Ello no ocurre con las células linfoides del ratón que no responden a la TSLPh.

Los corpúsculos de Hassall son grupos de células epiteliales localizadas dentro de la médula tímica que segregan citocinas, y TSLP, que influyen en el desarrollo de los timocitos y sobre las CD mieloides colocalizadas que expresan un marcador de maduración, el DC-LAMP, mientras que las CD inmaduras se ubican en la corteza y en la unión córtico-medular del timo y no lo expresan (Watanabe, 2005).

Las CD derivadas del timo que se expusieron a la TSLP aumentan la expresión de marcadores como DC-LAMP, HLA-DR, CD80 y CD86, que favorecen la presentación antigénica a las células linfoides. Por otra parte, segregan quimioquinas como TARC y MDC que atraen Th2, pero no eliminan IL-12 ni TNF α , que son proinflamatorias e inducen gran expansión de timocitos. Estos son principalmente CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$, y la mayoría expresan CD25, fenotipo vinculado con los LT reguladores naturales que controlan en la periferia la respuesta de los LT efectores (Watanabe, 2005). Los timocitos CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ estimulados por TSLP-CD presentan una baja proliferación frente a un estímulo, expresan el factor de transcripción Fox-p3 e inhiben la capacidad proliferativa de los LTCD4 $^{+}$ CD25 $^{-}$, estimulados por un anti-CD3 o un anti-CD28. Además, se demostró que la inducción de estos LT - reg depende de la interacción con moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), de CD80 y de CD86, al igual que de la IL-2. Los estudios hechos con LT vírgenes de la periferia estimulados con TSLP-CD muestran que, a diferencia de los timocitos, los LT periféricos NO se diferencian en un fenotipo regu-

lador CD4+ CD25+ Fox-p3+, lo que asevera la importancia del microambiente tímico en la diferenciación. Esto sugiere que las células autorreactivas que superan el umbral de afinidad para la selección NEGATIVA estarían sometidas a un proceso de selección adicional al final de su maduración que, a través de TSLP-CD, posibilitaría su diferenciación en el LT-reg que mantienen la tolerancia periférica. En los órganos linfoides periféricos o secundarios, se mantienen las células maduras y se encuentran con el antígeno sin generar un fenómeno inflamatorio, lo que Jameson definió en 2002 como “expansión homeostática de las células T”. En el compartimiento de las células T de memoria se definieron subpoblaciones que se distinguen en su capacidad proliferativa, los patrones de migración y sus funciones efectoras. Así, se reconoce actualmente la existencia de LT de memoria central (LT-mc) y LT de memoria efectora (LT-me). Los primeros tienen patrones de migración a los órganos linfáticos secundarios, una función efectora limitada, pero proliferan y adquieren funciones efectoras frente a un nuevo desafío antigénico. Los segundos migran a los tejidos periféricos no linfoides, secretan rápidamente citoquinas efectoras frente a la estimulación antigénica, pero poseen una capacidad proliferativa limitada (Lanzavecchia, 2005). Se identificó una subpoblación de LTCD4+ que expresan el receptor para la **prostaglandina D2** que, a su vez, pertenecen a los LT-mc con un potencial de polarización hacia una respuesta Th2, por las citoquinas que segregan. Por su parte, las TSLP-CD inducen una expansión sostenida después de múltiples estimulaciones de estos LT hacia el fenotipo Th2, aunque ocurre lo contrario si se los trata con anti-CD3/anti-CD-28, que los lleva a LT-me y luego a Th1 (Wang, 2006). Se describió que las CD presentes en la lámina propia intestinal emiten prolongaciones a través de las uniones de las células epiteliales para detectar las bacterias de la flora intestinal que se hallan en el lumen (Rescigno, 2001). En ausencia de un patógeno, estas células poseen la capacidad de promover la diferenciación de los LT hacia los Th2 (Alpan, 2001). También inducen a los LB →plasmocitos IgA+ en un microambiente no inflamatorio Th2. Este condicionamiento de las CD intestinales depende del microambiente local, ya que las CD del colon inducen una respuesta Th2, aun en presencia de un estímulo antigénico inductor de respuesta Th1. En la piel sana en condiciones no inflamatorias la gran mayoría de LT son Th1 y expresan el marcador CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*), y son células T-me (Clark, 2006).

La primera evidencia de la asociación de TSLP con enfermedades alérgicas humanas fue descrita en la dermatitis atópica que presenta una respuesta a LTCD4-Th2. Biopsias de piel con dermatitis por sulfato de níquel corroboraron ambos hallazgos: el de la citoquina y el de la subpoblación Th2. En esta piel se detectan además CD con el marcador

de activación LAMP, que, al parecer, migraron de la epidermis a la dermis. Estos casos se acompañan de niveles séricos de IgE elevados. Los ratones deficientes del TSLPR no desarrollan inflamación pulmonar a antígenos inhalados y tienen una respuesta Th1 con altos niveles de IL-12, IFN- γ y bajos valores de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE. Todo ello refuerza el papel de la TSLP en la atopía.

Relación entre el sistema nervioso central y el timo y la médula ósea. El primero es el más estudiado, dado que la médula ósea presenta dificultades para identificar a aquellos que estén vinculados estrechamente con los vasos sanguíneos. En el timo humano, fibras nerviosas liberadoras de TH (tirosina hidroxilasa), DBH (dopamina b-hidroxilasa), NPY, SP, neuroquininas A and B, CGRP, VIP y NA fueron halladas, siendo la última la más abundante. El NPY se localiza junto a las fibras de NE que entran al timo por la cápsula o con las arteriolas superficiales. Las fibras de SP, CGRP y de VIP se ubican cerca de los mastocitos.

Ya Szent-Gyorgy, en 1964, y Vittadini, en 1966, postularon una relación entre el hipotálamo-hipófisis y el timo, que hoy adquiere interesante relevancia en varios grupos de investigación. La hipófisis a través de la TSH→T4 = estimulación tímica y, por el contrario, ACTH→corticoides más gonadotrofinas→testosterona = inhibición tímica. Casi medio siglo después, los investigadores sostienen la existencia de un eje hipotálamo-hipofisario-tímico, con nuevos elementos, y con actividad de neuropéptidos no descubiertos en aquel entonces. Ello abre infinitas posibilidades de investigación tanto a nivel inmunológico como farmacológico por el desarrollo de estas dos ciencias en la actualidad.

Histofisiología del timo y de los órganos linfáticos

Estos órganos son aquellos en los que los linfocitos maduran, se diferencian y proliferan. Se dividen en dos grandes grupos: los *primarios* o centrales y los *secundarios* o periféricos.

Células primitivas totipotenciales o pluripotenciales o *stem-cells* o células reticulares primitivas o hemocitoblastos provenientes del saco vitelino y del hígado fetal dan origen a las progenies eritroidea y mieloidea, que originan a los eritrocitos y a los granulocitos, ya que los linfocitos derivan de un progenitor linfoideo.

Los primarios o centrales son el **timo** y la **médula ósea**, mientras que los secundarios o periféricos son el bazo, los ganglios linfáticos, el apéndice, las amígdalas, las adenoides, las placas de Peyer del intestino y el tejido linfoideo asociado a las mucosas (MALT), cuyos más grandes exponentes son el intestinal (GALT) y el bronquial (BALT).

En los *primarios* maduran los LT y los LB sin estar presente el antígeno ni necesitarlo.

El **timo** es un órgano linfoepitelial, bilobulado que deriva del endodermo y –como ya se expresó– de las 3ª y 4ª bolsas faríngeas. Durante el desarrollo fetal, aumenta mucho de tamaño y alcanza su máximo en el nacimiento, y luego involucre lentamente hasta la pubertad para mantenerse muy pequeño en la edad adulta. Posee una corteza y una médula, y la primera se divide en superficial y profunda. La corteza exhibe linfocitos de varios tamaños (timocitos), la mayoría de ellos inmaduros que, al madurar, entran a la médula y de allí a la circulación sanguínea donde son transportados a los órganos linfoides secundarios para encontrar en ellos –y no en otro lugar– al antígeno.

El **timo** posee células no linfocíticas; así, existen células epiteliales especializadas o células nodriza o *nurse*, células dendríticas epiteliales y células dendríticas interdigitadas.

Las dos primeras abundan en la corteza, y las últimas en la médula donde hay células epiteliales adyacentes a los corpúsculos de Hassall. Los macrófagos se encuentran en la unión córticomedular.

Las células *nurse* albergan en sus senos citoplasmáticos a los timocitos; las dendríticas epiteliales con moléculas del CMH de las clases I y II seleccionan a las células útiles para el reconocimiento antigénico.

Las células epiteliales forman las “hormonas” involucradas en la maduración T (timopoyetina, timopentina, timosina α -1 o β -1, fracción 5 y TSLP). La corteza superficial contiene entre un 5% y un 10% de timocitos; la profunda (que es la más rica) entre un 75% y un 80% y la médula de un 8% a un 10% de los timocitos. La célula madre entra al **timo** y allí sufre una serie de transformaciones que se conocen con el nombre de ontogenia T, es decir, unos pasos fisiológicos que los llevan a la maduración como célula T.

Así, el **PRO-T** exhibe la enzima TdT o desoxinucleotidil-transferasa-terminal, los marcadores CD2, cCD3, CD5, CD7, CD45RO, genes de la cadena β del R α T, son doble negativas porque no tienen ni CD4 ni CD8, y se pueden subdividir en CD25-CD44+, CD25+CD44+ y CD25+CD44-; el **PRE-T** muestra a la TdT, los CD2, cCD3, CD5, CD7, CD45RO, cadena β del R α T y genes de cadena α del R α T, CD4 y CD8 (doble positivas) y CD1.

Por fin, el **T maduro** o simple positiva tiene CD4 o CD8, sCD3, CD2, CD5, CD7, CD45RA que pasa a CD45RO si activa al antígeno, y, R α T $\alpha\beta$ o R α T $\gamma\delta$ según el caso.

El 70%-75 % son CD4 y el 25%-30% son CD8.

Los R α T $\alpha\beta$ son de ontogenia tímica tardía y, excepcionalmente, extratímica, mientras que los R α T $\gamma\delta$ son de ontogenia tímica muy temprana y extratímica probable.

Se llama “selección positiva” cuando los LT aprenden a “ver” y reconocer al CMH propio, mientras que se llama “selección negativa” cuando reco-

nocen a antígenos propios con alta afinidad y, por ende, deben ser deleccionados para evitar los fenómenos de autorreactividad y autoinmunidad ulterior a través de la apoptosis o muerte celular programada.

Cuando el LT “toca” a una molécula de clase I en la dendrítica epitelial, expresará CD8 y, viceversa, si “toca” a una de clase II solo expresará CD4; por eso las dendríticas tienen gran contenido de moléculas del CMH. Si quedase algún LT autorreactivo que no fuera deleccionado y “escapase” a estos mecanismos de control de la tolerancia central, las células epiteliales interdigitadas y los macrófagos tratarán de inducirles un estado de “anergia” clonal o no respuesta ante autoantígenos, para conservar la tolerancia.

El CD3 constituye una importante molécula accesoria en la estructura del R α T; es un pentámero compuesto por 5 cadenas proteicas (γ de 21 kDa; δ de 25 kDa; ϵ de 25 kDa y 2 $\delta\delta$ de 16 kDa) que envían señales al interior de la célula.

Las “hormonas” tímicas

En 1855, el fisiólogo Starling acuñó el vocablo *hormona* para el concepto fisiológico de mensaje químico, que desde entonces quedó firmemente establecido. Desde 1961, Auerbach, Nossal y Levey sostuvieron que el organismo tendría otro mecanismo de mensaje fisiológico que sería el celular y enfatizaron en que sería el timo el responsable de dicha función. Células originadas en el timo o que en este órgano reciben un mensaje o código químico irían luego a otros órganos linfoides a cumplir con su papel fisiológico, fuera este constituir un nuevo clon o familia celular, o transferir a otras células el código químico que portaban. Esta sería la función celulosmática (de *missaticum* = “mensaje”, y este a su vez de *mittere* = “enviar o mandar un mensaje u orden”). Esta interpretación no dista mucho de los conceptos actuales acerca de las funciones del timo y sus presuntas relaciones con el sistema nervioso central y el sistema endocrino, aunque haya todavía mucho por esclarecer.

1. La **timulina** es un nonapéptido que posee el ion zinc (Zn), tan importante en la inmunología, producido por las células epiteliales tímicas exclusivamente. El Zn parece ser el responsable de la actividad biológica de esta molécula que está involucrada con la diferenciación linfocitaria T tanto intra como extratímica. También se demostró que su producción y secreción está fuertemente influenciada por el sistema neuroendocrino, y también se presume que la timulina ejercería acciones sobre el eje hipotálamo-hipofisario.

En un modelo experimental animal, se unió el gene de la timulina a un vector de adenovirus y se inyectó intramuscularmente a ratones “desnudos” (*nude*) y a ratas envejecidas, restituyendo la función linfocitaria en ambos casos a partir de los miocitos inoculados. Llamada antiguamente *facteur thymique serique* por Bach en 1977, sigue un ritmo circadiano,

y los niveles fisiológicamente elevados de ACTH se correlacionan de forma positiva con los niveles plasmáticos de timulina. Recientemente, la timulina sería un efector de los mediadores proinflamatorios o citoquinas. Un péptido análogo de la timulina (PAT) posee efectos analgésicos en altas concentraciones y especialmente efectos neuroprotectores antiinflamatorios en el sistema nervioso central y en particular sobre los astrocitos. Fue asociada por Wade (1985) con la anorexia nerviosa.

2. La **timosina**, fracción 5, de origen bovino, con un peso molecular (PM) entre 1000 y 15.000, constituye una familia de polipéptidos termo y ácido estables, que provoca la diferenciación T y potencia la función inmunitaria en modelos experimentales y humanos. Se la subdivide en timosina $\alpha 1$, timosina $\alpha 2$, timosina $\alpha 3$ y timosina $\beta 4$, con similares efectos biológicos dependiendo del modelo experimental animal utilizado para tal fin.

3. La **timopoyetina**, de origen bovino, con un PM de 5560, que comprende a un residuo de 49 aminoácidos, es termoestable y produce la diferenciación de los linfocitos pretímicos, aunque determina in vivo una alteración retardada de la transmisión neuromuscular.

4. La **timosina $\alpha 1$** , de origen bovino, con un PM de 3100, que abarca un residuo de 28 aminoácidos termoestables, aumenta la respuesta de los linfocitos de rata a los mitógenos con incremento de células Thy 1, 2 + y Lyt 1,2,3 +, modulando la actividad de la TdT.

5. La **timoestimulina**, de origen bovino, con un PM de 12.000, es una familia de polipéptidos poco caracterizada, y produce marcadores y funciones específicos de los LT tanto en el animal inmunosuprimido como en el paciente con déficit inmunitario; en la rata incrementa la producción de IFN provocada con Poli IC.

6. El **factor humoral tímico**, de origen bovino, con un PM de 3200, es un polipéptido (residuo de 31 aminoácidos) termolábiles, restaura la reacción GVH en esplenocitos de ratones timentomizados neonatalmente y aumenta la respuesta a la Con-A y a la PHA de los esplenocitos normales.

7.- El **factor tímico sérico**, de origen porcino y murino, con un PM de 860, y que corresponde a un residuo de 9 aminoácidos termolábiles, aumenta la generación de células citotóxicas T *in vivo* e *in vitro*.

8.- La **timosina-alfa-1 ($\alpha 1$)** es un péptido recombinante análogo al natural sintetizado en el timo, que inhibiría la replicación viral, el crecimiento neoplásico y aumentaría la diferenciación linfocitaria T y de NKC con producción de IFN- γ , IL-2 e IL-3, reduciendo la apoptosis de los LT.

Los niveles de hormonas tímicas circulantes, tanto en el hombre como en el animal de experimentación, tienden a bajar con la edad paralelamente a la involución morfológica del timo hasta llegar a ser prácticamente indetectables en el hombre después de los 60 años de edad.¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Aquí, se exponen los datos obtenidos *experimentalmente* con "hormonas tímicas": 1) de origen **humano** (timoestimulina), 2) de origen **bovino** (timo-modulina), y 3) un péptido recombinante de **síntesis de laboratorio** (timosina alfa-1) sobre la actividad de los linfocitos de pacientes atópicos y no atópicos de diversas edades, cuantificando los niveles de la **IL-4** y del **IFN-gamma** producidos en un medio de cultivo celular.

Materiales y métodos

1. "Hormona tímica humana o timoestimulina humana"

Se obtuvo a partir de timos humanos de niños entre los 5 y los 10 años de edad fallecidos por accidentes viales en pleno estado de salud, merced a una acordada de la Corte Suprema de Justicia de la Nación tramitada a través de la Morgue Judicial de la ciudad de Buenos Aires bajo la dirección del Prof. Dr. Haroldo Nelson Donnewald (en su momento), luego de presentarse un protocolo de investigación aprobado éticamente por dicho organismo. Los órganos obtenidos fueron pesados y estudiados histopatológicamente (cortes parafinados coloreados con hematoxilina-eosina) para valorar la viabilidad e integridad de los tejidos antes de proceder a la separación de las células constitutivas. De tal manera, los órganos muy deteriorados o hemorrágicos fueron descartados en consideración al sufrimiento celular y a una presunta alteración de la producción de los factores tímicos a estudiar.

2. Homogeneización de los tejidos

Los órganos seleccionados en buen estado fueron cortados en trozos pequeños y sometidos a un homogeneizador del tipo Virtis a bajas revoluciones, para lograr una papilla que posibilitara los pasos ulteriores. El único agregado posible en este paso fue la solución fisiológica a pH 7,2, a razón de 3 ml por cada gramo de tejido. Una vez obtenido este homogenado fue sometido a centrifugación a 14.000 g en centrifuga refrigerada, separándose un depósito y un sobrenadante. Este, a su vez, fue tratado con acetona para lograr su deslipidización, y con sulfato de amonio al 50% para eliminar las proteínas séricas contaminantes. Todo precipitado fue eliminado, y ulteriores diálisis contra solución fisiológica a pH 7,2 prepararon el producto para ser sometido a las columnas de Sephadex G-50.

3. Cromatografía en columnas de Sephadex G-50

Se utilizó una columna de Sephadex G-50 que tenía 780 mm por 22 mm y que se equilibró y se eluyó con buffer fosfato y ClNa 0,15 M a pH 8 y a 4° C. Tres y medio mililitros del sobrenadante fueron sembrados, y alícuotas de un mililitro del eluido fueron recogidas en el colector de fracciones con una velocidad de 20 ml/min. El contenido proteico de cada eluido fue determinado por absorbancia a 280 nm de densidad óptica en un espectrofotómetro Metrolab y medido cuantitativamente por el método de Bradford.

4. Pesos moleculares

Una serie de proteínas de peso molecular conocido usadas como marcadores proteicos, tales como la lisozima (PM. 19,5 kDa), el inhibidor de la tripsina (PM. 28,8 kDa), la anhidrasa carbónica (PM. 37,1 kDa), la ovoalbúmina (PM. 54,5 kDa), la albúmina sérica bovina (PM. 97 kDa), la β -galactosidasa (PM.115 kDa) y la miosina (PM. 205 kDa) (Bio-Rad lote 161-0318), se aplicaron a una columna de Sephadex G-200 de 780 mm por 22 mm que se equilibró, y se eluyó con un buffer PBS-ClNa 0,15 M a pH 8 y a 4° C. Un mililitro de cada sustancia fue recogida y sometida al espectrofotómetro Metrolab a una densidad óptica de 280 nm. La concentración proteica de los marcadores fue de 13,5 mg en un volumen de 1,5 ml, mientras que el extracto de timoestimulina tenía 147 mcg en un volumen de 3,5 ml (42 mcg/ml).

5. Electroforesis en gel de poliacrilamida

El SDS-PAGE fue preparado por el método de Laemmli empleando el gel al 15% y corriéndolo en un aparato Mini-Protean II durante 2 horas a 120 V. Veinte microlitros de timoestimulina fueron cargados en orificios separados en condiciones diferentes de reducción y calentamiento para la detección de proteínas con azul brillante de Coomassie R-250 y luego la transferencia a una membrana de nitrocelulosa.

6. Pacientes y muestras de linfocitos

Se seleccionaron 30 sujetos afectados de rinitis perenne, de rinitis estacional y de asma bronquial extrínseca, con antecedentes heredofamiliares de **atopía**, y con valores de IgE sérica total superiores a 210 ± 74 KU/L. Presentaron pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata francamente positivas a ácaros, blátidos, hongos anemófilos y pólenes de diversas familias autóctonas. Sus edades estaban comprendidas entre los 22 y los 78 años y eran 20 mujeres y 10 varones en buen estado de salud general, y oólo sometidos a medicación antialérgica convencional (anti-H1 y β 2 agonistas).

Al momento de la toma de la muestra sanguínea, para separar sus linfocitos no estaban recibiendo inmunoterapia específica con alérgenos ni ningún medicamento inmunomodulador. Al mismo tiempo, como **controles**, se seleccionó a otros 20 sujetos de edades similares, 10 mujeres y 10 varones, no atópicos, cuyas IgE séricas totales eran de 18 ± 15 KU/L, **carentes** de enfermedad respiratoria y/o dermatológica alguna ni de antecedentes heredofamiliares sospechosos de atopía cuyos linfocitos fueron sometidos a idéntico experimento que el de los atópicos. Así, 10 ml de sangre venosa obtenida en ayunas fueron sometidos a la técnica de Boyum⁷ para separar los linfocitos en un gradiente de Ficoll-Hypaque (densidad 1.077 g/cm³) y luego conservarlos en un medio de cultivo tal como el RPMI 1640 (Gibco).

Todos los linfocitos estuvieron separados por pa-

ciente para valorar el efecto etario y su relación con la activación por las 3 "hormonas tímicas". Estos péptidos fueron esterilizados (salvo los de la industria farmacéutica que estaban envasados en viales) por pasaje a través de un filtro Millipore de 0,22 μ antes de ser incorporado al cultivo celular.

7. Dosajes de IL-4 e IFN-gamma en el cultivo celular

A un mililitro de la suspensión linfocitaria, cuya viabilidad se valoró microscópicamente mediante un frotis coloreado con Giemsa, se lo incubó con 10 mcg/ml de timoestimulina humana, con 4 mg/ml de timomodulina bovina y con 1,6 mg/ml de timosina- α -1, separadamente durante 24 horas, al cabo de las cuales se centrifugó la suspensión y se midió la cantidad de IL-4 e IFN-gamma producidos, por el método de ELISA,²⁹ empleando un antisuero de ratón contra la IL-4 e IFN-gamma humanas (Sigma Chemical Co. Clone n° 34019.111). Un sistema indicador enzimático PAP-anti-PAP facilitó su medición en la lectora correspondiente. Esta metodología se aplicó con los linfocitos provenientes de sujetos atópicos y de las personas no atópicas que sirvieron de grupo control de la experiencia.

8. Análisis estadístico de los resultados

La comparación entre los grupos en estudio fue realizada por medio del método de la t de Student y del análisis de la varianza. Todos los métodos estadísticos presentaban dos colas; el valor de la p menor a 0,05 fue considerado de significación.

Resultados

1. Los timos humanos obtenidos pesaron entre 4,4 gr y 50,5 gr en un paralelismo con la edad del occiso, consignándose un promedio de 26,86 gr para los 21 órganos viables estudiados histológicamente y que exhibieron integridad morfológica tanto de la corteza como de la médula.

2. El fraccionamiento del sobrenadante del homogeneizado humano a través de la columna de Sephadex G-50 exhibió la presencia de 3 picos proteicos correspondientes a los tubos 12-17; 33-37 y 39-43, cuyos contenidos proteicos medidos por el método de Bradford fueron de 42 mcg /ml en total.⁸

La sumatoria de estos picos proteicos fue denominada aleatoriamente como timoestimulina humana", con la cual se realizaron los experimentos con los linfocitos de normales no-atópicos y de atópicos sintomáticos de diferentes edades para valorar el efecto estimulante si lo hubiere.

3. El SDS-PAGE reveló la presencia de por lo menos 3 grupos de bandas proteicas con pesos moleculares aproximados de 15-20 kDa el primero, de 28-30 kDa el segundo y de 50-60 kDa el tercero.

4. Las concentraciones de la IL-4 en el medio de cultivo linfocitario de las diferentes muestras analizadas reveló resultados dispares según el grupo estudiado. Así, los linfocitos controles de

no atópicos estimulados con timoestimulina humana mostraron valores decrecientes con la edad, pero con una media de 3,5 UI/ml y un DE \pm 1,643, dado que el valor máximo fue de 5,20 UI/ml (a los 30 años de edad) y el menor de 0,80 UI/ml (a los 70-79 años de edad). Los valores del IFN-gamma revelaron una media de 5,2 UI/ml y un DE de 0,82 con un máximo entre los 30 y 55 años y un mínimo entre los 70-79 años. Por su parte, los linfocitos de **no atópicos** fueron tratados con la timomodulina bovina, observándose una media de 3 UI/ml y un DE \pm 1,623 con un valor máximo de 5,40 UI/ml (a los 30-39 años) y un mínimo de 1,50 UI/ml (a los 70-79 años). El IFN-gamma fue de 4,1 UI/ml y el menor de 0,98 UI/ml, a los 45 y 65 años. Por último, al incubarlos con timosina α -1 se observó un promedio de 1,791 UI/ml con un DE \pm 1,487 con un valor máximo de 3,15 UI/ml (a los 20 años) y un valor mínimo de 0,20 UI/ml (a los 70 años), mientras que el IFN-gamma fue de 2,95 UI/ml a los 20 años y de 0,90 UI/ml a los 70 años. La significación estadística de estos hallazgos fue la siguiente:

$p = 0,50$, $p = 0,10$ y $p = 0,50$, respectivamente, en los 3 grupos descriptos.

Dentro del grupo de linfocitos **atópicos**, los valores hallados fueron muy distintos. Así, los incubados con la timoestimulina humana expresaron un promedio de 19,80 UI/ml con un DE \pm 3,46, mostrando un pico máximo a los 40 años y un mínimo a los 70 años; los estimulados con la timomodulina bovina exhibieron una media de 7,258 UI/ml con un DE \pm 1,34, mostrando un pico a los 30 años y un mínimo a 70 años, mientras que, por último, aquellos estimulados con timosina- α 1 revelaron un promedio de 5,866 con un DE \pm 3,02, con un máximo a los 20 años y un mínimo a los 70 años. Valores muy similares se lograron con el IFN-gamma a predominio de la timoestimulina humana con un pico entre los 30 y 50 años y un mínimo a los 79 años, con valores de 23 UI/ml como máximo y un mínimo de 8 UI/ml. La significación estadística de estos hallazgos fue la siguiente: $p \leq 0,0001$, $p \leq 0,001$ y $p = 0,50$, respectivamente, para los 3 grupos estudiados. (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Valores de la *il-4* en el sobrenadante del cultivo celular de linfocitos de atopicos (en UI/ml).

Edades	Incubados con timoestimulina humana	Incubados con timomodulina bovina	Incubados con timosina α -1 recombinante
20 - 29	16,20	8,10	6,20
30 - 39	20,00	10,70	8,10
40 - 49	24,10	9,25	10,00
50 - 59	22,55	8,70	5,20
60 - 69	20,70	4,10	4,40
70 - 79	15,30	2,70	1,30
	X: 19,80 DE: \pm 3,46	X: 7,258 DE: \pm 1,34	X: 5,866 DE: \pm 3,02

Significación estadística:

Entre timoestimulina humana y bovina $p \leq 0,0001$.

Entre timoestimulina humana y recombinante $p \leq 0,001$.

Entre timodulina bovina y recombinante $p = 0,50$.

Tabla 2. Valor del IFN- γ en el sobrenadante del cultivo celular de linfocitos de no-atopicos (en UI/ml).

Edades	Incubados con timoestimulina humana	Incubados con timomodulina bovina	Incubados con timosina α -1 recombinante
20 - 29	38,50	22,70	18,70
30 - 39	35,20	5,40	2,90
40 - 49	35,10	4,70	2,50
50 - 59	32,70	2,20	1,20
60 - 69	31,10	2,00	0,80
70 - 79	32,78	1,50	0,20
	X: 3,50 DE: \pm 1,643	X: 3,00 DE: 0,623	X: 1,791 DE: \pm 1,227

Significación estadística:

Entre timoestimulina humana y bovina $p = 0,50$.

Entre timoestimulina humana y recombinante $p = 0,10$.

Entre timomodulina bovina y recombinante $p = 50$.

Discusión

Desde hace varias décadas que se conoce el papel crucial que desempeña el timo en la ontogenia y en la homeostasis del sistema inmunológico, tal como se resumiera en la introducción.

Desde que se sospechó que el timo podía desempeñar un papel “endocrino”, se efectuaron numerosas investigaciones tendientes a identificar la posible “hormona” y, así, Metcalf (J. Cancer. 1956;10:442) encontró que los extractos (muy crudos por cierto) de la zona medular eran mucho más activos que los de la corteza, hallazgo experimental que concuerda con la naturaleza histológica de las dos porciones tímicas.

Este autor demostró que un extracto acuoso termolábil de timo de rata era capaz de aumentar el número de linfocitos circulantes en ratas de poca edad.

Levey, Trainin y Clark (J. Natl. Cancer Int. 1963; 31:199) demostraron, por otra parte, que la administración de extractos tímicos de conejo a ratas adultas incrementaba la incorporación de precursores radioactivos en el ADN y proteínas a nivel de los ganglios linfáticos, hecho no lográble con la inyección de otros órganos linfoides.

El período crítico durante el cual el timo influye en el desarrollo inmunológico debe situarse en la vida embrionaria y en el período perinatal inmediato. De hecho, numerosas experiencias clásicas así lo avalan, pues la timectomía realizada en estas fases tiene consecuencias gravísimas en los animales de experimentación, del mismo modo que las deficiencias primarias (totales o parciales) en el ser humano condicionan cuadros clínicos de déficit de la inmunidad celular (T-dependiente) de indudable trascendencia aunque, en estos casos, los mecanismos puedan ser más complejos e involucren otros factores en su génesis. Por el contrario, esta intervención en la edad adulta no provoca grandes modificaciones (Miller (Nature [Londres]. 1961;191:248) y, hasta en casos muy especiales (miastenia gravis con timoma), su resección induce mejorías clínicas indudables.

Los astrocitos y las células epiteliales tímicas parecen poseer un origen común y elaboran un grupo de péptidos, transmisores, hormonas y citoquinas que funcionan como reguladores paracrinos y autocrinos.

El timo y las quimioquinas **TARC**, **TSLP** y **CTACK** son responsables de la atracción y el tráfico de los **LTCD4-Th2** en la piel de los pacientes atópicos que sufren de eccema crónico, y parecen cumplir un papel relevante en el mantenimiento de dicha afección con las modificaciones histológicas *in situ* que ello significa.

Burnet (Scient. Am. 1962;206:50), intentando resaltar lo más importante de lo tratado sobre el timo en un simposio, señaló que sus factores hormonales eran responsables de:

1. la regulación de la linfopoyesis *in situ*;
2. el

mantenimiento de la viabilidad del timocito que va a colonizar un órgano linfopoyético, y 3. la estimulación de la linfopoyesis en los tejidos linfoides con producción de plasmocitos, que son los que sintetizan las inmunoglobulinas, y de linfocitos pequeños responsables de la alergia tardía, pero era prematuro sostener que una misma hormona era capaz de ejercer todas estas funciones.

Así, trató de establecer una función timotrópica y otra linfotrópica, más con criterio pedagógico y con prudencia investigativa que con pruebas concretas de su hipótesis.

Sin embargo, las interrelaciones (timo vs. sistema endocrino) fueron sospechadas desde 1964 con los trabajos de Levey (Scient. Am. 1964;211:66).

Se desconoce si el hipotálamo-hipófisis ejerce una influencia sobre el timo, en especial durante la vida fetal. No obstante, la acción del ACTH y de los corticoesteroides es bien conocida. Estas hormonas producen en forma dosis dependiente inhibición del timo, y es posible que la hidrocortisona tenga un papel regulador de la secreción tímica y de su actividad celulomiscática. La inyección de cortisol produce un aumento de las inclusiones PAS-positivas y la disminución del número de timocitos en mitosis.

Esta relación inversa también se observó en el último trimestre del embarazo; en cambio, durante el parto, hay una rápida caída de las inclusiones y de los corpúsculos de Hassall y un renacer de la actividad mitótica. Esto lleva a reflexionar acerca de que las inclusiones son depósitos de material secretado que estimularía la mitosis timocítica y que los corticoides inhiben su liberación, tal como lo postularon Csaba, Toro y Bodoky (Z. Mikorsk-anat. Forsch., 1963;69:467).

Según Szent-Gyorgy (Perspect. Biol. Med.1964; 7:279), un factor humoral producido por el timo estimularía el crecimiento y retardaría la maduración sexual. Tanto los estrógenos como la progesterona y los andrógenos ejercen efectos inhibidores e involutivos sobre el timo, aunque la mayoría de las experiencias se desarrollaron con estrógenos. En animales irradiados, los estrógenos pueden retardar y potenciar la actividad timolítica de las radiaciones.

La acción inhibidora de las hormonas sexuales sobre el timo se realizaría a través de las suprarrenales, pero no se descarta cierta acción directa, tal como se probó en animales a los cuales se les había extraído la hipófisis y las adrenales. Vittadini (Medicina & Higiene.1966;112:6.) demostró que en niños pequeños con hipertrofia tímica la estrogenterapia inducía una rápida reducción del tamaño del timo.

Un hallazgo histopatológico de Damesheck (Ciba Foundation Symposium, Londres, 1966) es la hiperplasia del timo en pacientes con tirotoxicosis, lo cual fue corroborado en animales de experimen-

tación al suministrarles tiroxina; ello podría significar que esta hormona tendría un efecto estimulante sobre el órgano. Esto no implica que el timo funcione como glándula de secreción interna autónoma, pero sí que varias hormonas podrían ejercer efectos positivos o negativos sobre su funcionamiento.

Así, mientras que la tiroxina tendría un efecto estimulante, los corticoides y la gonadotropina exhibirían un efecto inhibitorio. Las nuevas investigaciones acerca de un eje *hipotálamo-hipófiso-tímico* tendrían sustento sobre la base de experimentos realizados décadas atrás.

En varios trabajos se discute el condicionamiento Pavloviano de la respuesta inmune.

Las ratas a las que se les administra sacarina como estímulo condicionado junto con el inmunodepresor ciclofosfamida como estímulo no condicionado (pero que en este caso se usa porque produce náuseas) se detectó más tarde que se condicionaban para supresión inmunitaria con la sacarina sola. Esta observación llevó a una serie de experimentos, en los cuales la inmunidad mediada por anticuerpos y por células se deprimieron por condicionamiento.

En un experimento inverso, se utilizó con éxito también el condicionamiento para reducir significativamente la dosis de ciclofosfamida que se requiere para controlar el lupus sistémico en ratones.

Más alejadamente, los mediadores de los mastocitos también se han podido liberar in vivo por estímulo condicionado a un olor en cobayos y a un estímulo audiovisual en ratas.

Este trabajo es la segunda presentación en nuestro país del empleo de "hormonas tímicas" humanas valorando su actividad sobre los linfocitos, tal como lo hicieron en su momento Bena y Mordoh (Medicina. Buenos Aires. 1980;40:5-10) sobre la síntesis del ADN de linfocitos periféricos de pacientes con cáncer, no valorando en aquel momento la producción de citoquinas, dada la carencia de los reactivos específicos correspondientes.

En este caso, planificamos puntillosamente el experimento, habida cuenta de los datos discordantes de la bibliografía acerca de la utilidad o no de los tratamientos con factores u hormonas tímicas de cualquier origen, generalmente animal, en las enfermedades atópicas.¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³

Al compararse los hallazgos entre los diferentes grupos de linfocitos, se destaca que los controles no atópicos tratados con la timoestimulina humana mostraron una producción sostenida de IL-4 (3,50 UI/ml, DE \pm 1,643) con un descenso paulatino hacia los pacientes de edad proveya (grupo de 70 – 79 años), lo cual no resulta una novedad con respecto a los hallazgos de la literatura médica y del prejuicio sobre la involución tímica. Estos mismos linfocitos controles tratados con timomodulina bovina presentan un comportamiento muy parecido al anterior, con un promedio productivo de IL-4 de

3,00 UI/ml con un DE \pm 1,623 y un descenso no tan marcado con el avance de los años.

Por su parte, el empleo de timosina- α 1 parece ser el menos relevante en la síntesis de IL-4, pues se logra un promedio de 1,791 UI/ml con un DE \pm 1,487 y el valor mínimo en el grupo de 70-79 años, que obligaría a valorar la liberación de otras citoquinas linfocitarias ante su empleo farmacológico tan promocionado en infecciones virales crónicas (hepatitis B y C, HIV) y en neoplasias.

Cuando se analizan los resultados obtenidos en el grupo de atópicos, se valora que espontáneamente estos linfocitos producen más IL-4 que los controles, aun a edades avanzadas, lo cual es coherente con la condición de atopía de los linfocitos donantes y, curiosamente, la posibilidad de la capacidad de reacción independiente de la edad.

Al comparar los grupos no atópico y atópico estimulados con timoestimulina humana, se detectó una significación con una $p \leq 0,00001$, lo cual ratifica la notable estimulación de la "hormona tímica" sobre los linfocitos de los atópicos, medida en función de la producción de IL-4. La comparación entre los 2 grupos al ser estimulados con timomodulina bovina la significación de la p fue de $\leq 0,001$, y al emplear timosina- α -1, la p fue de $\leq 0,05$. O sea que todas las hormonas empleadas indujeron una liberación de IL-4, aunque la más notoria fue la de la humana, luego la bovina y, por último, la timosina- α -1.

Todos estos hallazgos demuestran las propiedades linfoestimulantes de las "timoestimulinas" empleadas, no obstante su parcial purificación y la valoración de otras acciones sobre los linfocitos humanos.

El objetivo de trabajar con una población de linfocitos de atópicos pretendió valorar su presunta utilidad en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, tal como algunos autores especularon en su momento, pero los incrementos de la IL-4 serían contraproducentes en dichos tratamientos por la mayor síntesis de la IgE sérica de los tratados, con las consecuencias clínicas que se podrían presentar. El aumento del IFN-gamma, con su gran importancia biológica, no parece contrarrestar los efectos negativos del incremento de la IL-4.

Estos datos concordarían con los de Lurie y su equipo, que no encontraron ningún beneficio al tratar a niños asmáticos atópicos ($n = 40$) con timulina, ya que otros autores habían encontrado valores séricos muy bajos de las "hormonas", atribuyendo este hallazgo a la disfunción LTCD4-Th1 atribuida al proceso respiratorio.

De acuerdo con nuestros datos, las timoestimulinas humana y bovina y, en menor grado, la recombinante, favorecerían la funcionalidad LTCD4-Th2, lo cual es contraproducente, según Romagnani y su equipo, sobre el balance entre ambas subpoblaciones linfocitarias, que, por otra parte, la inmunoterapia

convencional con aero-alérgenos permite corregir en la mayoría de los casos, como lo asevera el informe de la OMS de 1998 (Allergy. 1998;44(53):2-42).

La timoestimulina **heteróloga** fue probada en infecciones virales como el herpes zóster y en reacciones graves a vacunas con virus atenuados, en las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea y el LES, en patologías neoplásicas acompañando a los fármacos citotóxicos y a las radiaciones, en la sarcoidosis, en la candidiasis crónica, en el síndrome de Di George, en el defecto de la nucleósido-fosforilasa y de ADA, en la reacción de injerto versus huésped, en el síndrome de Wiskott-Aldrich y en el sida, con resultados poco convincentes la mayoría de las veces con su aplicación.²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻³⁰

Como estos productos son proteínas heterólogas, su aplicación reiterada puede desencadenar cuadros clínicos correspondientes a los tipos I y III de Gell & Coombs, tal como lo documentamos en un paciente con herpes zóster oftalmofacial en la época anterior a los fármacos antivirales (por ej., aciclovir) que sufrió brotes de urticaria aguda con angioedema y rinorrea profusa luego de la aplicación reiterada de timoestimulina **bovina**.

El paciente presentó pruebas cutáneas positivas inmediatas al producto convenientemente diluido según técnica e IgE-RAST > de 0,35 PRU/ml contra dicho antígeno (dato no publicado), mejorando con tratamiento sintomático y supresión total del fármaco sospechoso.⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰

No obstante los hallazgos obtenidos, la purificación y mejor caracterización de estas "hormonas tímicas" podrían permitir conocer si alguna de ellas posee una actividad más específica sobre tal o cual citoquina o si responde a un fenómeno general de respuesta del todo o nada.¹⁷⁻¹⁸

Como se advierte, todos estos datos abren un panorama muy interesante en la revalorización del timo y su presunta participación en mecanismos reguladores poco conocidos todavía.³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰

Por otro lado, se intentará vincular los hallazgos en el timo con la detección en los astrocitos de los mismos animales de las modificaciones de la GFAP o proteína gliofibrilar ácida y del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) como índice de su activación específica, tal como se señaló en trabajos previos en el envejecimiento de ratas normales.^{31,32,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,5}

Bibliografía

1. Aiuti F. Immunologic and clinical investigation on a bovine thymic extract. *Pediat. Res.* 1979;13:797.
2. Aiuti F., Businco L. Effects of thymic hormones on immunodeficiency. *Clin. Immunol. Allerg.* 1983;3:187.
3. Aiuti F. A placebo-controlled trial of thymic hormone treatment of recurrent herpes simplex labialis infection. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1984;30:11.
4. Alonso A. Temas de Inmunoalergia. Tomos I al VI. Ed. CTM. Buenos Aires. 1998-2006.
5. Ammirati P. Immunoterapia con un estratto di timo bovino. *Folia Allerg. Immunol. Clin.* 1977;24:195.
6. Bernengo M.G. Thymostimulin therapy in melanoma patients. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1983;28:311.
7. Bistoni F. Enhancement of natural killer cell activity in mice by a thymic factor. *Cancer Immunol. Immunother.* 1984;17:51.
8. Boyum A. Ficoll-Hypaque method for separating mononuclear cells from human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1966;sup.77.
9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976;72:248.
10. Caputo G. Effect of a thymic extract in a case of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Haematologica.* 1982;67:64.
11. Consolini R. Primary thymic endocrine failure in HIV-1 infected children. *Pathobiology.* 2000;68:251.
12. Daddi G. A thymic hormone in pneumology. *Ind. J. Tuberc.* 1984;31:78.
13. Davies E. Treatment of cell mediated immunodeficiency with calf thymic hormone. *Pediat. Res.* 1982;16:573.
14. Falchetti R. Pharmacological and biological properties of a calf thymus extract. *Drug Exp. Clin. Res.* 1977;3:39.
15. Filchakov F.V. Mechanisms of inhibiting thymus endocrine function in tumor growth. *Fiziol. Zh.* 2003;49:56.
16. Franchi F. La timostimulina nel trattamento del lupus eritematoso sistemico. *Progr. Med.* 1977;33:893.
17. Goldstein A.L. Thymosins. *Clin. Immunol. Allerg.* 1983;3:119.
18. Goya RG. Thymus and aging. *Gerontology.* 2002; 48:325.
19. Goya RG. Thymulin and the neuroendocrine system. *Peptides.* 2004;25:139.
20. Labunets I.F. Age related characteristics of the thymus and adrenal cortex function in CBA mice immunized by T-dependent antigen. *Fiziol Zh.* 2005;51:77.
21. Labunets IF. The pineal gland's peptides factors and the rhythms of functions of the thymus and bone marrow in animals during aging. *Adv. Gerontol.* 2004;13:81.
22. Laemmli U.K.: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, 1970; 277: 680.
23. Lauria F. Effect of a thymic factor on T cells in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1984;64:667.
24. Lurie A. Serum thymic hormone thymulin activity is normal in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989;84:386.
25. Martelli MF. The in vivo effect of a thymic factor in Hodgkin disease. *Cancer.* 1982;50:490.
26. Merlino PG. Evidence for the direct action of thymulin on avian NKC. *Dev. Comp. Immunol.* 2001;25:337.
27. Playfair J y Chain B. *Immunology at a glance.* Blackwell Ed. Londres. 2005.
28. Santarelli L. Reduced thymulin production during occupational exposure to lead. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2005;27:68.

29. Savino W. Abnormal thymic microenvironment in insulin-like growth factor II transgenic mice. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:100.
30. Trainin N. Biochemical and biological properties of THF in animal and human models. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 332. Ed. H. Friedman. 1979.
31. Vanzani M.C., Caccuri R., Iácono R., Alonso A., Berría M.I.: Acerca de la astrocitosis espontánea y de su componente proliferativo en curso del envejecimiento. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001;61:699.
32. Vanzani MC, Iácono R, Alonso A, Berría MI. Análisis cuantitativo de la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) en cultivos astrocitarios a largo tiempo. *Medicina (Buenos Aires)*. 2004;64:678.
33. Wada S. Improved ELISA to measure thymosin alpha 1. *Int. J. Immunopharmacol*. 1988;10:795.
34. Wara DW. Thymic hormones in primary immunodeficiencies. *Clin. Immunol. Allerg*. 1983;3:169.
35. Cuéllar A. Linfopoyetina estromal tímica: regulación de la respuesta inmune y la enfermedad alérgica. *Universitas Scientiarum*. 2007;12(1):5-13.
36. Naranjo P. "Timo, inmunización y alergia". Ed. Universidad de Quito - Ecuador. 1969.
37. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat. Immunol*. 2006;7:709-14.
38. Zhou B. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat. Immunol*. 2005;6:1047-53.
39. Yoo J. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J. Exp. Med*. 2005;202:541-9.
40. Watanabe N. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat. Immunol*. 2004;5:426-34.
41. Watanabe N. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+ CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature*. 2005;436:1181-5.
42. Wang YH. Maintenance and polarization of human Th2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. *Immunity*. 2006;24:673-5.
43. Urashima M. Gene expression profiles of peripheral and cord blood mononuclear cells altered by thymic stromal lymphopoietin. *Pediatr. Res*. 2005;57:563-9.
44. Stock P. Induction of T helper type 1 like regulatory cells that express Foxp3 and protect against airway hyperactivity. *Nat. Immunol*. 2004;5:1149-56.
45. Soumelis V. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol*. 2002;3:673-80.
46. Rimoldi M. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat. Immunol*. 2005;6:507-14.
47. Ito T. TSLP activated dendritic cells induced an inflammatory Th2 cell response through OX40 ligand. *J. Exp. Med*. 2005;202(9):1213-23.
48. Reche PA. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J. Immunol*. 2001;167:336-43.
49. Gray D.H. Controlling the thymic microenvironment. *Curr. Opin. Immunol*. 2005;17:137-43.
50. Jameson SC. Maintaining the norm: T cell homeostasis. *Nat. Rev. Immunol*. 2002;2:547-56.
51. Lanzavecchia A. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr. Opin. Immunol*. 2005;17:326-32.
52. Levin S.D. Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells in vitro and signals via a novel mechanism. *J. Immunol*. 1999;162:677-83.
53. Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J. Exp. Med*. 2006;203:269-73.
54. Bach J. Biochemical characterization of a serum thymic factor. *Nature*. 1977;266(5597):55-7.
55. Hadley A.J. Thymulin stimulates corticotrophin release and cyclic nucleotide formation in the rat anterior pituitary gland. *Neuroimmunomodulation*. 1997;4(2):62-9.
56. Dardenne M. Role of thymulin or its analogue as a new analgesic molecule. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2006;1088:153-63.
57. Wade S. Thymulin (Zn-facteur thymique serique) activity in anorexia nervosa patients. *Am. J. Clin. Nutr*. 1985;42(2):275-80.
58. Alonso A. "Fundamentos de Alergia para el Médico General". Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1996.
59. Alonso A, Albónico JF, Mouchián K, Pionetti CH, Varela MR. Alergia atópica. Ed. H. Macchi. Buenos Aires. 1987.
60. Alonso A, Pionetti CH, Rodríguez SR, Regueiro MR, Mouchián K, Albónico JF. Efecto de las hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4. *Prensa Méd. Argent*. 2011;98:133-9.

Breve reseña del origen y evolución de la historia clínica

Dres Mario Valerga,¹ Luis Trombetta²

¹ Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Docente adscripto, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

² Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Profesor titular, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Cátedra de Enfermedades Infecciosas - Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires, Sede Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz".

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Puede definirse la historia clínica como el documento o instrumento escrito en el que consta en forma metódica, ordenada y detallada la narración de todos los sucesos acaecidos y comprobaciones realizadas por el médico o el equipo médico durante la asistencia de un paciente, en un establecimiento público o privado, desde su ingreso hasta el momento de su egreso por alta o por muerte. Es la prueba escrita de la actividad médica desarrollada en el paciente para procurar la recuperación de la salud. En el presente artículo se repasan los orígenes y evolución de la historia clínica desde la época hipocrática hasta nuestros días.

Palabras claves. Historia clínica, Hipócrates, Boerhaveen.

Brief Overview of the Origin and Evolution of the Clinical History

Summary

The medical history can be defined as the document or written instrument that contains a methodical, orderly and detailed account of all the events and verifications made by the physician or medical team during the care of a patient, in a public or private facility, from the time of admission to the time of discharge or death. It is the written proof of the medical activity performed on the patient to achieve the recovery of health. This article reviews the origins and evolution of medical history from the Hippocratic era to the present day.

Keywords. Medical history, Hippocrates, Boerhaveen.

Introducción

Puede definirse la historia clínica como el documento o instrumento escrito en el que consta en forma metódica, ordenada y detallada la narración de todos los sucesos acaecidos y comprobaciones realizadas por el médico o el equipo médico durante la asistencia de un paciente, en un establecimiento público o privado, desde su ingreso hasta el momento de su egreso por alta o por muerte. Es la prueba escrita de la actividad médica desarrollada en el paciente para procurar la recuperación de la

Correspondencia: Dr. Mario Valerga - Dr Luis Trombetta
Correo electrónico: mvalerga59@gmail.com
lusumar@fibertel.com.ar

salud. Debe ser hecha por el propio médico con letra legible y en forma prolija, sin abreviaturas ni enmiendas ni tachaduras, y si las hubiera, salvadas convenientemente. Todo ello es debido a la trascendencia jurídica como elemento de defensa en un juicio de responsabilidad y recordando que el secuestro es una de las primeras medidas que dispone el juez ante una denuncia de esa naturaleza.¹

Antigua Grecia

Las primeras 42 historias clínicas completas y bien caracterizadas están recopiladas en *Las Epidemias I y III* que forman parte del *Corpus hippocraticum*.²

Precisamente, fue la escuela hipocrática la que comenzó a registrar el curso clínico de la enfermedad, haciendo un análisis entre lo normal y lo anormal, y clasificando las enfermedades como agudas o crónicas según su desarrollo. Cada anormalidad con respecto a lo esperado se basaba en lo que el paciente tenía (síntomas) y lo que el médico observaba con todos sus sentidos (signos). La suma de ambos factores constituía la enfermedad. La historia clínica hipocrática tenía una estructura ordenada que constaba de: numeración ordinal del enfermo dentro del grupo, nombre del enfermo, localización social, breve referencia a datos sobre enfermedades anteriores y descripción día a día del curso de la enfermedad con una ordenación cronológica de los hechos muy precisa; además, no solo tenía el único propósito de informar acerca de las dolencias del paciente, sino también de educar a los médicos novatos.³

Edad Media

En la Edad Media existían los barberos cirujanos y los médicos. Los barberos cirujanos no habían asistido a una universidad, sino que se habían formado como aprendices de otros cirujanos. Además de las tareas propias de la barbería, se encargaban de realizar sangrías, extraer muelas, arreglar huesos rotos, sacar piedras del riñón o amputar miembros. Los médicos, para obtener su licenciatura, debían estudiar un año en la Facultad de Arte y luego tres años en la de Medicina. La mayoría de los aspirantes a médicos estaban muy preparados desde el punto de vista teórico, pero comenzaban a ejercer sin haber visto nunca a un paciente. Para estos jóvenes e inexpertos galenos, los médicos más experimentados escribieron los *Consilium*, obras destinadas a correr de mano en mano en donde se detallaban los resultados de su experiencia diagnóstica y terapéutica más idóneos para mejorar el ejercicio del posible lector. Eran verdaderos consejos, y algunos contenían historias clínicas de los pacientes tratados pero, a diferencia de la historia hipocrática, en el *Consilium* se enumeraban los síntomas sin tener en cuenta el momento en que aparecían.⁴

Renacimiento

Durante el siglo XV, las facultades de Medicina establecieron que, para que los alumnos tuvieran el título de médico, debían haber recibido formación práctica. En dichas lecciones, los alumnos tenían como libros de apoyo las *Observatio*, que eran una versión de las actuales historias clínicas mucho más detalladas que los *Consilium* de la Edad Media y que se mantuvieron durante todo el Renacimiento y principios del siglo XVII. Eran relatos precisos y objetivos que finalizaban con el diagnóstico y las indicaciones de tratamiento.⁵

Siglo XVII y XVIII

Durante el siglo XVII, Thomas Sydenham, siguiendo el ideario hipocrático, describía y nombraba signos y síntomas haciendo hincapié en el momento en que aparecían, y tomaba datos de edad, sexo y otros antecedentes del paciente. Sydenham redactó las historias clínicas individuales de sus pacientes y reunió su experiencia clínica en el *Observationes medicae*.

Durante el siglo XVIII, el médico holandés Herman Boerhaave siguió el método hipocrático de enfrentarse a los problemas clínicos a la cabecera del enfermo. Para ello, daba clases prácticas en los hospitales y elaboró la estructura de la historia clínica que conocemos hoy en día, estableciendo que el examen de los enfermos debía constar de tres partes: inspección, interrogatorio anamnésico y exploración objetiva. Finalizaba con el tratamiento para la enfermedad, y la autopsia en el caso de que el paciente muriera, mostrando a los alumnos la relación entre las lesiones y los síntomas.⁶

Siglo XIX

El siglo XIX fue un siglo de grandes avances médicos e invenciones. A principios de siglo se inventaron el estetoscopio y el tensiómetro. En la segunda mitad del siglo, Joseph Lister desarrolló métodos quirúrgicos antisépticos, usando ácido carbólico para limpiar las heridas y los instrumentos quirúrgicos, lo cual redujo las muertes por infecciones de un 60% a un 4%. Poco tiempo después, Louis Pasteur y Robert Koch establecieron la teoría de los gérmenes. A finales de siglo se descubrieron las vacunas contra el cólera, la rabia, el tétanos y la difteria, y surgió la Enfermería como disciplina. Todos estos inventos y descubrimientos permitieron tomar mejores datos y enriquecer las historias clínicas de los pacientes.⁷

Siglo XX y la actualidad

El siglo XX fue de gran avance tecnológico, comenzando por la radiología, que supuso la primera de las técnicas de diagnóstico por imagen. También se desarrollaron las especialidades médicas y comenzaron a incluirse dentro de la historia clínica informes de pruebas especializadas. A finales

de 1960, el doctor Lawrence Weed creó la historia clínica orientada por problemas, aunque la estructura general sigue siendo la diseñada por Herman Boerhaave.⁸

A partir de fines del siglo XX, los procesos de digitalización ampliaron el desarrollo y el uso de tecnologías de información y comunicación (TIC) y de sistemas como la inteligencia artificial y el Big Data. Estos procesos complejos permearon el campo de la salud y alcanzaron plena visibilidad con la pandemia de covid-19, con la consiguiente implementación de la historia clínica electrónica (HCE).⁹ La HCE reúne información digitalizada sobre la salud de los pacientes y aborda temas como el tiempo de consulta médica, contenidos mínimos de interoperabilidad y evaluaciones sobre su implementación. Experiencias locales en el primer nivel de atención pública muestran que facilita el seguimiento de los pacientes y mejora la comunicación y el trabajo entre los centros de salud y los niveles de atención.¹⁰ La HCE se implementa en los centros de salud y acción comunitaria (CESACS) del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires desde el año 2016 y desde allí se ha extendido progresivamente a todos los hospitales del sector público de la ciudad. Ha resultado de suma utilidad para que los profesionales médicos consulten la información relacionada con el cuidado de la salud de sus pacientes. A cada paciente se le asigna un número de historia clínica único que permite acceder a su historia integral de salud, que registra todas sus consultas en los distintos hospitales del Gobierno de la ciudad; la información que se vuelca en la HCE está centralizada e integrada en un mismo lugar.¹¹ La inserción de la HCE en el ejercicio de la profesión médica trae aparejadas implicancias éticas y legales, en especial respecto del carácter legal de las firmas digitales, dado que en la HCE se implementan con firma electrónica en lugar de una firma digital que permita certificar la identidad del firmante.¹² De cualquier manera, el proceso de implementación y

uso de la HCE es un signo del progresivo protagonismo de las TIC en la biomedicina, que aparenta no tener retorno.

Bibliografía

1. Patito JA. Medicina Legal. Buenos Aires: Ediciones Centro Norte. 2000. Libro V; cap.2:112-114.
2. Fombella J, Cereijo J. Historia de la historia clínica. *Gaceta Clin.* 2012;73(1):21-6.
3. González Díaz P. La historia clínica. Orígenes y evolución. *Ocronos.* 2021;IV(11):172-80.
4. Laín Entralgo P. La Historia clínica. Historia y teoría del relato patográfico. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas. 1949. Cap 1:29-272.
5. Criado del Río M T. Aspectos Médico Legales de la Historia Clínica. Madrid: Editorial Colex. 1999. Cap1:10-5.
6. Martínez Hernández J. Historia Clínica. *Cuad Bioét.* 2006;XVII:57-69.
7. Carnicero J. De la historia clínica a la historia de salud electrónica. *Informes SEIS (5)*. Pamplona: Sociedad Española de Informática de la Salud. 2003.
8. Guzmán F, Arias C. La historia clínica: elemento fundamental del acto médico. *Rev Colomb Cir.* 2012;27:15-24.
9. Krause M, Petracci M, Elicabe E. Historia clínica electrónica: miradas críticas de médicos del área metropolitana de Buenos Aires, Argentina. *Interface.* 2023;27:2-17.
10. Chá Ghiglia MM. Historia clínica electrónica: factores de resistencia para su uso por parte de los médicos. *Rev Med Urug.* 2020; 36(2):163-70. DOI: 10.29193/ RMU.36.2.6
11. Información disponible en: <https://buenosaires.gob.ar/noticias/la-ciudad-incorpora-la-historia-clinica-electronica>
12. Argentina. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Inspección General de Justicia. Firma Digital: manual para SAS de Ciudad Autónoma de Buenos Aires [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Justicia y Derechos Humanos; 2019 [citado 13 de abril de 2021]. Disponible en: http://www.jus.gob.ar/media/3175414/manual_de_firma_digital_actualizado.pdf

Juan Biale-Massé, precursor de la medicina y el derecho laboral de la Argentina

Profs. Dres. Ricardo Jorge Losardo,¹ Ángel Alonso²

¹ Profesor titular, Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador (USAL). Buenos Aires, Argentina. Miembro honorario nacional de la Asociación Médica Argentina. Presidente de la Academia Panamericana de Historia de la Medicina.

² Miembro académico titular de la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Profesor emérito de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Presidente de la Sociedad Científica Argentina (SCA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Juan Biale Massé (1845-1907), médico y abogado catalán radicado en la Argentina, fue un precursor de la medicina y del derecho laboral argentino. Se recuerdan en este artículo la vida y la obra de este notable personaje, prolífico y multifacético, que además fue empresario, constructor, agrónomo y profesor. Amante de la democracia y de la república, este intelectual perteneció a la Generación del 80 en la Argentina.

Palabras claves. Salud laboral, prevención de riesgos de trabajo, Ley sobre riesgos de trabajo, derecho laboral, historia de la medicina, biografías.

Juan Biale-Massé, Precursor of Medicine and Labor Law in Argentine

Summary

Juan Biale Massé (1845-1907), a Catalan physician and lawyer who settled in Argentina, was a precursor of Argentine medicine and labor law. This article recalls the life and work of this remarkable, prolific and multifaceted character, who was also a businessman, builder, agronomist and professor. A lover of democracy and the republic, this intellectual belonged to the generation of the 80's in Argentina.

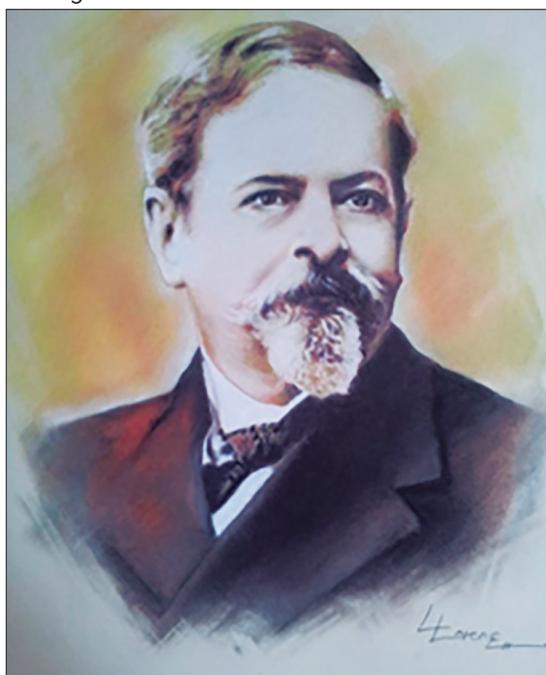
Keywords. Occupational health, occupational risks prevention, occupational risks law, labor law, history of medicine, biographies.

“Enseñar es la suprema caridad; aprender, la gran conquista”
Juan Biale Massé (educador), 1906.

Sus primeros años. Su vida en Europa

Juan Biale Massé (JBM) nació el 19 de junio de 1846 en Argentona (Comarca del Maresme), un pueblo a seis kilómetros de la ciudad costera de Mataró y a unos treinta y cinco kilómetros al norte de Barcelona, Cataluña (Figura 1).

Figura 1. Retrato de JBM por Lucía Lorenç. Gentileza de Diego Arcos.



Correspondencia: Dr. Ricardo Losardo
Correo electrónico: ricardo.losardo@usal.edu.ar

Su hogar pertenecía a una clase media acomodada, de ideas monárquicas y de arraigadas creencias religiosas, dentro del catolicismo (Figuras 2, 3 y 4). Fue bautizado como **Joan Paulino Manuel Batlle y**

Mas; hijo de **Camilo Francisco de Batlle y Gual** (militar y con el grado de coronel) y de **Joaquina de Mas y Coma**. Tanto su abuelo paterno como el materno eran notarios de Argentona, y tenía varios hermanos.

Figura 2. Can Gual, masía señorial en el barrio del Cros, casa natal de Biale Massé. Gentileza de Diego Arcos.



Figura 3. Parte de atrás de la casa natal de Biale Massé. Gentileza de Diego Arcos.



Figura 4. Interiores de la casa natal de Biale Massé. Gentileza de Diego Arcos.



A los casi cuatro años, la familia se trasladó a una casa de Mataró. A los siete, sufrió un accidente que lo dejó prácticamente “lobotomizado” o “abúlico”, fue curado en Barcelona a sus trece años, cuando comenzó a razonar de cero, como un recién nacido, pero con un cuerpo sano de 13 años. Esto lo convirtió en un superdotado, con una personalidad resiliente que lo ayudaría a lo largo de su vida.

Ingresó a la Academia Militar en 1862. Luego obtuvo el cargo de oficial administrador militar y, más tarde, el de comisario de guerra (cumplía funciones de control y vigilancia administrativa en los quehaceres militares). Es posible que este cargo, que

le permitió tener ingresos para mantenerse, fuera conseguido por medio de la influencia de su padre.

El 12 de abril de 1865, a los dieciocho años, en Madrid, se casó con **María Elvira Alfrida Calvo y D’Agat**, de diecinueve años. La familia de su esposa estaba en contra de la monarquía y estaba relacionada con la masonería. Entonces, JBM por el lado de su padre estaba vinculado con los “monárquicos”, y por el lado de su esposa con los “republicanos”.

Estudió en la Universidad Central (más tarde denominada Universidad de Madrid), y allí se vinculó con el republicano federalista **Emilio Castelar y Ripoll**, con quien participó de los movimientos

opositores a la monarquía de **Isabel II de Borbón** (Figuras 5 y 6). Se estima que se recibió de médico en esa universidad. También estudió, mostrando ya su espíritu inquieto, Historia Filosófica y Crítica de España, con el mismo Emilio Castelar -a cargo de dicha Cátedra- y que para JBM era su ídolo y maestro.

Figura 5. Emilio Castelar y Ripoll (1832-1899), político republicano federalista español.



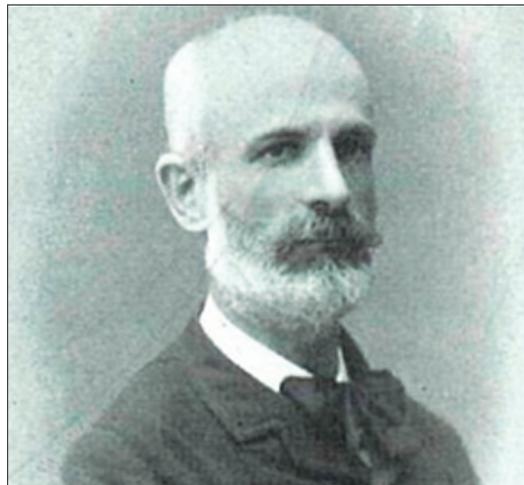
Figura 6. Isabel II de Borbón (1830-1904), reina de España entre 1833 y 1868.



Colaboró en los medios periodísticos republicanos, contrarios al gobierno monárquico. En 1866 debió exiliarse por un tiempo en París, junto con otros republicanos, como **Francisco Giner de los Ríos** (Figura 7). Después viajó al norte de África, Marruecos, donde actuó como médico de la **Cruz Roja**, creada a nivel internacional una década antes.

Con la revolución de septiembre de 1868, que destronó a la reina, regresó a España. Se iniciaba el período denominado Sexenio Democrático (1868-1874). En 1869 nació su primer hijo, **Carlos Batlle Calvo**, que seguiría la carrera militar y llegaría a general de brigada.

Figura 7. Francisco Giner de los Ríos (1839-1915) pedagogo, filósofo y ensayista español.



Entre 1871 y 1873, en su condición de militar, fue destinado a Bilbao (País Vasco), donde había conflictos internos y donde cayó prisionero en dos oportunidades; y luego fue liberado. Allí le otorgaron la medalla "Caridad en la Guerra" de la Cruz Roja por sus servicios como médico, atendiendo a los heridos de ambos bandos.

Llegaban los tiempos de la tan esperada proclamación de la Primera República (1873-1874). Sin embargo, esta malograda Primera República, en sus apenas dos años de existencia tuvo cinco presidentes, lo que demostró el fracaso de su clase dirigente. Así, en 1874, se restauró la monarquía hasta 1923. JBM ya no estaría en esa época en España.

En mayo del 1873, en España, JBM se presentó en las elecciones de diputado como candidato republicano pero, debido a su desencanto con los políticos que compartían sus ideales, retiró su candidatura. También aparecieron problemas familiares. Entonces, decidió emigrar de manera abrupta; abandonó su cargo en el ejército y salió, se presume, desde Lisboa hacia América, para evadir el control militar de los puertos españoles.

Debemos aclarar que la información disponible sobre este primer período en la vida de JBM, transcurrido en Europa, resulta a veces confusa o contradictoria, dificultando hacer una biografía precisa, por lo que termina siendo en algunos momentos conjetural.

Su autoexilio en la Argentina: Mendoza, San Juan y La Rioja

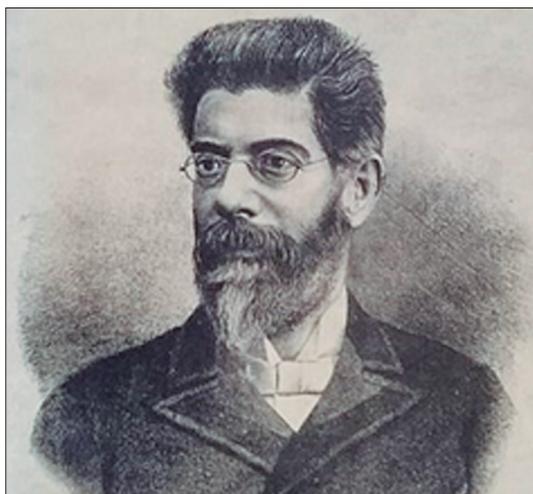
En julio de 1873, a los veintisiete años y con la ayuda de sus contactos masones, se radicó en la Argentina, que contaba en ese momento con 1.800.000 habitantes. Transcurría la presidencia de **Nicolás Avellaneda** y habían pasado algo más de veinte años de superadas las guerras civiles. Empezaba entonces la construcción de una nación pujante. La Argentina, por su Constitución de 1853 cuyo autor intelectual fue el liberal y republicano **Juan Bautista Alberdi** abría las puertas a los inmigrantes, al proclamar en

su preámbulo: “para todos los hombres del mundo que quieran habitar en el suelo argentino”. Esto entusiasmó a muchos europeos, entre ellos a JBM.

El cambio de sus apellidos, adoptando Biale en lugar de Battle y Massé en vez de Mas, fue para ocultar su condición de autoexiliado. También alteró en sus documentos la fecha (unos meses después) y ciudad de su nacimiento (asentando Mataró en lugar de Argenton). En definitiva, la idea era iniciar una nueva vida y evitar ser rastreado por las autoridades de su país. Por supuesto, esto lo limitaría de por vida frente a las tramitaciones que podría requerir entre ambos países. Por otra parte, creemos que su intención era que se lo declarara presuntamente muerto, con el fin de facilitarle la vida a su familia en su país. En resumen, se puede conjeturar que su salida de España se debió a una suma de factores políticos, militares y familiares.

En su corta estadía de tres meses en la ciudad de Buenos Aires, colaboró en el diario *La Prensa* (fundado hacía casi cuatro años por los roquistas). Se contactó con el ministro de Hacienda, Justicia e Instrucción Pública, **Bonifacio Lastra** -mano derecha del presidente Avellaneda-, quien vio su título de médico con su nombre original y lo envió a Mendoza para cubrir una vacante docente (Figura 8).

Figura 8. Bonifacio Lastra (1845-1896), abogado y ministro del presidente Nicolás Avellaneda.

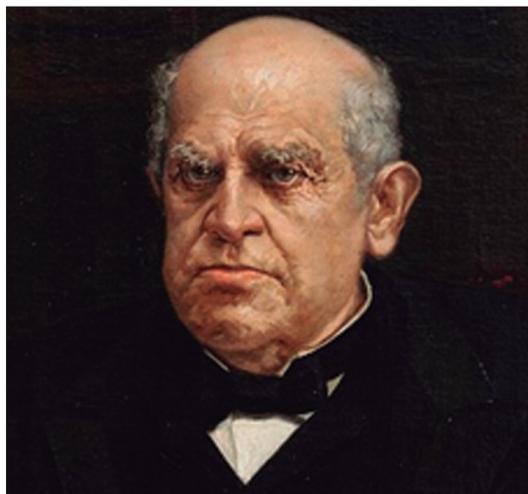


Así se instaló -en octubre de 1873- en aquella ciudad, donde trabajó durante un año y medio en el Colegio Nacional, como docente de Anatomía, hasta principios de 1875, y donde fue también vicerrector. Se debe señalar que los Colegios Nacionales eran en esa época instituciones educativas muy importantes, ya que eran escasas las universidades nacionales.

En San Juan conoció a la joven **Zulema del Carmen Laprida** (nieta del prócer de la Independencia y político sanjuanino **Francisco Narciso de Laprida**), con quien se casó el nueve de julio de 1874. Entre 1875 y 1895, tuvieron nueve hijos (cinco mujeres y cuatro varones). Este matrimonio lo vinculó con las más selectas familias de la tradicional élite ar-

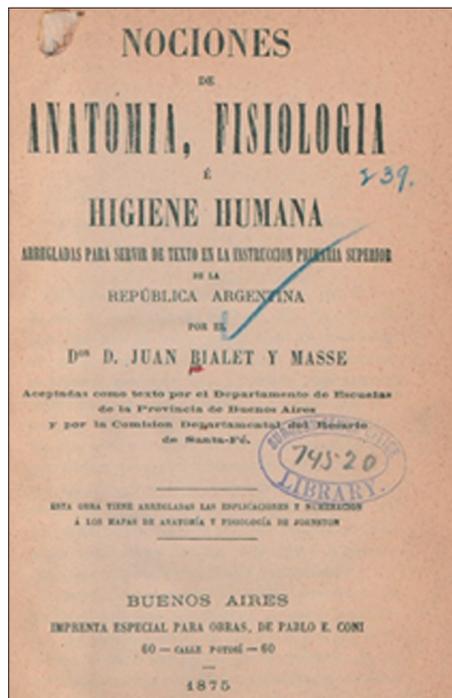
gentina, incluso con la familia de **Domingo F. Sarmiento** (Figura 9). Era común en ese entonces, con una escasa población y teniendo en cuenta que pocos tenían la instrucción necesaria, que el “poder” estuviese reducido a esas familias notables: una minoría social, económica y política.

Figura 9. Domingo Faustino Sarmiento (1811-1888), político, escritor, docente, periodista, militar y estadista argentino.



En 1875 publicó su primer libro, *Nociones de anatomía, fisiología e higiene humana*, destinado al estudio de esa asignatura en el colegio secundario (Figura 10). Fue también rector del Colegio Nacional de San Juan.

Figura 10. Libro “Nociones de anatomía, fisiología e higiene humana” de Juan Biale Massé.



En 1876, se trasladó con su familia a La Rioja. Fue también docente de Ciencias Naturales, Física y Química del Colegio Nacional de esa provincia y, además, rector.

En todas estas ciudades repartió su actividad docente en la enseñanza media con el ejercicio de la medicina.

En 1876, tuvo que atender de urgencia, a raíz de un accidente, al joven abogado y ya conocido político **Roque Sáenz Peña**, varios años más tarde presidente de la Nación (Figura 11). A pesar de estar en plena carretera y carecer por completo de instrumentos adecuados, logró operarlo exitosamente, por lo que se ganó el reconocimiento de la gente.

Figura 11. Roque Sáenz Peña (1851-1914), abogado y presidente argentino.



Su vida en Córdoba

En 1877, se trasladó junto con su familia a Córdoba. Esta ciudad y sus barrios aledaños contaban en aquel entonces con un poco más de quinientas manzanas y unos 40.000 habitantes, e iniciaban una época de gran crecimiento y transformaciones. También recordemos que la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) se creó en 1613, la más antigua del país y una de las primeras de América, pero su Facultad de Medicina se fundó recién en 1877 (en la gestión del rector **Manuel Lucero**). A nivel nacional, el acontecimiento más significativo ocurrió en 1878, cuando el General **Julio A. Roca** -ministro de Guerra- inició su campaña al desierto patagónico, que finalizaría en siete años (1885), contribuyendo a consolidar la extensión del territorio nacional (Figura 12).

En la UNC y en aquella fecha, reinició la docencia universitaria que había dejado en España. Fue designado profesor de la cátedra de Medicina Legal en la Facultad de Medicina. Como creyó que para

Figura 12. Julio Argentino Roca (1843-1914), presidente, militar y estadista argentino.



tal desempeño era indispensable un conocimiento jurídico, estudió abogacía y se graduó en un tiempo récord de dos años, con excelentes calificaciones, siendo este su segundo título universitario, obtenido en 1879, a los treinta y cuatro años. Entonces, en su doble condición de médico y abogado, comenzó a dictar sus clases de Medicina Legal, actividad que realizó durante siete años.

JBM tenía, como docente y político, una gran preocupación por la educación, que entendía como un derecho básico de los pueblos y necesaria para el progreso social y económico del país. En 1882, representó a la UNC en el Congreso Pedagógico Nacional, realizado en Buenos Aires, que anticipó los lineamientos de la Ley 1420 (de educación común, laica, obligatoria y gratuita), piedra fundamental de la educación argentina. **Domingo F. Sarmiento**, quien asistió a la reunión, desempeñó un liderazgo fundamental en esta política educativa nacional. La ley “catorce veinte” (como se la llamaba) fue promulgada en 1884. En esa fecha solo sabía leer en el país menos del 2% de la población. La Argentina fue pionera a nivel internacional sobre legislación en educación pública.

También fue en la ciudad de Córdoba donde reinició su actividad política y, en 1883, fue designado concejal de la ciudad. Asumió como presidente del Concejo Deliberante en 1884. Durante su gestión se aprobó la compra a una empresa privada del **Sistema de Aguas Corrientes y de Saneamiento (cloacas y desagües)** así como del **Sistema de Alumbrado a Gas** (que proveyó la iluminación de las calles de la ciudad), lo que permitió modernizarla, disminuir enfermedades (como el cólera) y mejorar la calidad de vida de sus habitantes. En esa época también se empezaban a adoquinar las calles, mejorando la circulación. Gracias a esta

actividad política conoció a los ingenieros **Casaffousth** y **Dumesnil**. El primero era ocho años más joven que JBM, mientras que el segundo tenía su misma edad (Figura 13).

Figura 13. Carlos Adolfo Casaffousth (1854-1900), ingeniero argentino.



Se instaló en la Estancia Santa María (su casa-quinta y residencia de verano), a unos ocho kilómetros al sur de Cosquín, en pleno corazón del Valle de Punilla, donde realizó novedosos experimentos hidráulicos y fue pionero en la fabricación de cal y cemento. Entre 1884 y 1889, desarrolló sus facetas de empresario y de constructor en las Obras de Riego de los Altos de Córdoba, que incluyeron la construcción del Dique San Roque. En este último emprendimiento, de enorme envergadura, trabajaron más de siete mil personas, entre ellos europeos emigrados, entusiasmados con radicarse en Córdoba.

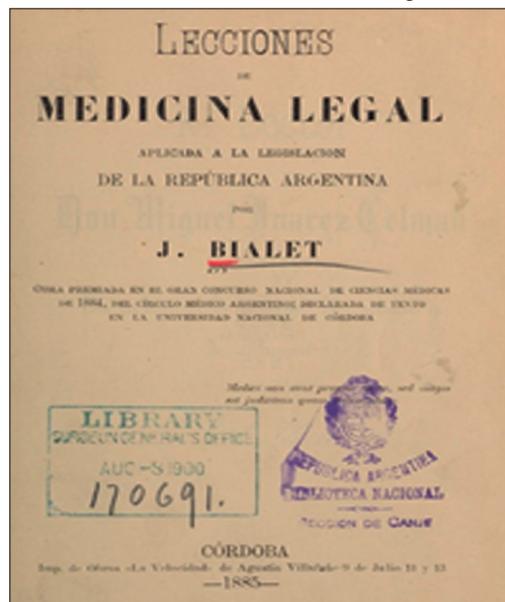
En 1885, ganó el premio del concurso anual del Círculo Médico Argentino por su obra **Lecciones de Medicina Legal** (Figura 14). Ese mismo año, obtuvo el grado de doctor *honoris causa* de la UNC y fue nombrado delegado del Consejo Superior Universitario.

JBM dejó Córdoba por algunos años y se trasladó a Buenos Aires, a Rosario y también recorrió el interior del país.

En 1905, a los sesenta años, ingresó como alumno a la Escuela Nacional de Agronomía y Veterinaria de la UNC, egresando en marzo de 1906, con un tercer título universitario: técnico en Agronomía y Zootecnia (hoy día equivalente al de perito o ingeniero agrónomo).

En 1906, fue autor del programa de estudios y profesor de la materia Legislación Industrial y Agrícola en la Facultad de Derecho de la UNC (que luego pasó a llamarse Legislación Industrial y Obrera y posteriormente Derecho del Trabajo y Seguridad Social). Fue el primero en dictar esta materia en América Latina, aunque lo hizo por poco tiempo debido a la enfermedad que padecía.

Figura 14. Libro: “Lecciones de medicina legal aplicada a la legislación de la República Argentina”, dedicado al presidente de la República, Juárez Celman. Gentileza de Diego Arcos.



Su breve estadía en Rosario

En 1898 se instaló en Rosario, donde actuó fundamentalmente como abogado. Integró la nómina de socios de la **Bolsa de Comercio de Rosario** y fue asesor letrado de su **Cámara Sindical** (poderosa patronal de la época). Así, propuso la mediación de los conflictos entre patrones y obreros, para que cada uno tuviera lo justo y lo que le pertenece.

Como abogado de la **Sociedad de Obreros Estibadores de la Ribera de Rosario** fue designado delegado en el II Congreso de la **Federación Obrera Argentina** (FOA) realizado en marzo de 1902 en Buenos Aires. En esa reunión, un grupo de sindicatos se desprendió y formó la **Unión General de los Trabajadores** (UGT), instalándose en el país dos centrales sindicales, una anarquista y otra socialista, respectivamente. En esta última estaba JBM. Entre ambas reunían más de cien gremios y más de cien mil afiliados.

En 1902, la FOA resolvió la primera huelga general de la historia argentina. La huelga, que fue un éxito y sorprendió al gobierno, tuvo como principales protagonistas a los estibadores portuarios, que reclamaban una jornada laboral de ocho horas y el descanso semanal. JBM era el abogado de este gremio. El diario *La Prensa* dijo: “Nunca en la República Argentina se había producido un movimiento obrero de defensa y de protesta de las proporciones y la trascendencia actuales”.

Conviene señalar que la ciudad de Rosario era llamada la “Barcelona argentina”, por la gran influencia anarquista de sus trabajadores inmigrantes. En marzo de 1902, se creó el Centro Catalán de Rosario y JBM fue uno de sus fundadores. En esta ciudad argentina posiblemente sintió que estaba en su tierra natal, y revivió sus épocas pasadas de luchas sociales, así como su faceta de activista sindical.

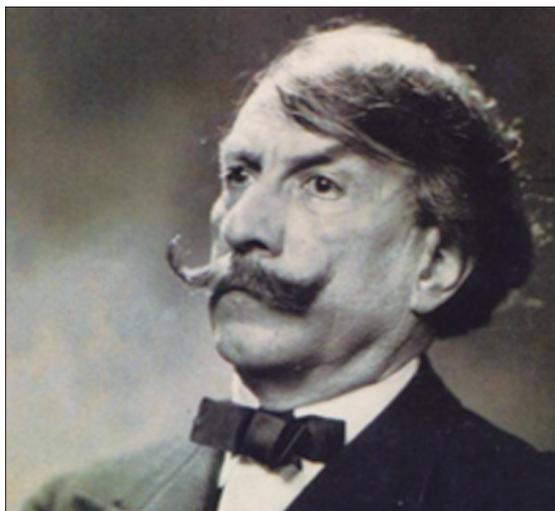
En 1902, JBM redactó un Proyecto de Ordenanza reglamentaria para el servicio obrero y doméstico (peones). Además, dictó conferencias sobre socialismo y derechos del trabajador en la Sociedad Confederación de Ferrocarrileros de Rosario, en la Sociedad Centro Unión de Dependientes de Comercio y en el Teatro La Comedia de Rosario.

En este clima social, las organizaciones que representaban a los trabajadores fueron en aumento y se conformaron distintas federaciones gremiales. El socialismo como expresión política empezaba a tomar cuerpo en todo el país; fue fundado como partido en 1896 en Buenos Aires. **Juan B. Justo**, joven médico y periodista (unos veinte años menor que Biale), fue el fundador del Partido Socialista y su figura más representativa (Figura 15). Más tarde, **Alfredo Palacios**, otro joven abogado y profesor, fue el primer diputado socialista de América Latina (en 1904); treinta años menor que Biale, fue quien convirtió muchas de sus ideas en leyes. JBM conoció a Justo y a Palacios (Figura 16).

Figura 15. Juan B. Justo (1865-1928), médico, periodista, político, parlamentario y escritor argentino.



Figura 16. Alfredo Palacios (1878-1965), abogado, legislador, político y profesor argentino.



En 1902, JBM se unió a la Logia Unión N.º 17 de Rosario, estrechando lazos de confraternidad con los que abrazaban ideas semejantes. Muchas de las amistades que hizo en Córdoba pertenecían a la Logia Piedad y Unión N.º 34. Cuando retornó, a Córdoba en 1905, se unió a la Logia Jacobo de Molay N.º 162.

Construcciones de los diques

En 1884, JBM había comprado varias propiedades en el Valle de Punilla, en las cuales creó luego la fábrica de cal y cemento **La Primera Argentina**, empresa que, como su nombre lo indica, usaba cemento y cal nacionales, compitiendo con las importaciones inglesa y francesa. Esta empresa nacional proveyó la cal y el cemento para las construcciones de las Obras de Riego de los Altos de Córdoba (que incluyen los diques Mal Paso y San Roque).

La idea era solucionar dos problemas: la falta de agua potable para la gente y de agua para el riego de los cultivos. También, se buscaba controlar las inesperadas inundaciones por las crecidas de los ríos, y la generación de energía (a través de una usina hidroeléctrica). Además, con estas obras disminuirían las enfermedades infecto-contagiosas, como la reciente epidemia de cólera (1867-1868).

Para estos proyectos se relacionó con dos ingenieros, el francés **Esteban Dumesnil** y el argentino **Carlos Casaffousth**. Dumesnil estuvo solo al principio de estas obras, ya que luego volvería a Francia y se desvincularía de estas, quedando Casaffousth (que vivió trece años en Córdoba) como ingeniero a cargo en todas ellas. Casaffousth se fue en 1895 de Córdoba a Buenos Aires, donde se reintegró al Departamento de Ingenieros Civiles de la República Argentina. De allí, se fue después a Santiago del Estero, donde continuó su actividad profesional.

La construcción del dique San Roque fue adjudicada en 1883 por el entonces gobernador de Córdoba Juárez Celman a la empresa constructora Funes, Biale Massé y Cía. **Félix Funes** era un diputado provincial cordobés que -a través de dos de sus hermanas- era cuñado del futuro presidente **Miguel Juárez Celman** y del presidente **Julio Argentino Roca** (Figura 17). Así, Funes contaba con importantes contactos e influencias políticas.

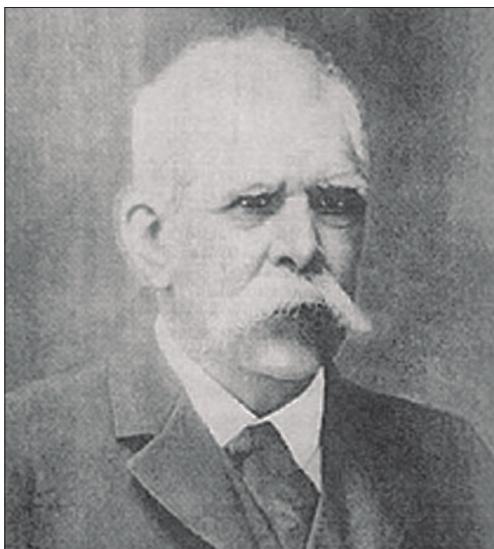
Figura 17. Miguel Juárez Celman (1844-1909), abogado y presidente argentino.



El Dique Mal Paso (1884-1886) fue el primer dique y la prueba piloto de la cal que se utilizaría en el “gran” dique San Roque. Es un azud nivelador de las aguas que se encaminan, a partir de él, por los canales maestros norte y sur, para desembocar luego en la gran red de canales de riego secundarios. Es de resaltar que el reconocido ingeniero francés **Armand Saint Ives**, en 1886, vino especialmente de Francia e inspeccionó los materiales que iban a utilizarse y dio su aprobación.

El Dique San Roque (1886-1889) se construyó en veintisiete meses, todo un récord para semejante obra. La construcción tuvo algunas objeciones del Departamento Topográfico en 1888, ya que había interés de integrar el dique a un canal navegable para conectar la ciudad de Córdoba con el río Paraná y así lograr la salida fluvial de las mercancías al Río de la Plata. Además, había cuestiones relativas al pago de la obra con respecto a su contrato original. Sin embargo, el ingeniero **Luis A. Huergo**, que fue solicitado en el arbitraje, apoyó a Funes y a JBM (Figura 18).

Figura 18. Luis Augusto Huergo (1837-1913), primer ingeniero de la Argentina y primer presidente de la Sociedad Científica Argentina.



Debemos señalar que el transporte de esas mercancías se podía hacer por dos vías: la planeada fluvial (diseñada por Huergo y que contaba con el apoyo económico francés) y la de los ferrocarriles (en manos de los ingleses, ya instalados entre 1870 y 1890). Había intereses internacionales de por medio (Inglaterra y Francia). La vía fluvial le otorgaba cierta independencia a Córdoba con respecto al puerto de Buenos Aires. En cambio, si se usaba la vía ferrocarril, se beneficiaba al puerto de Buenos Aires y se encarecía el flete. Otro factor más de interés político-económico pero nacional (Buenos Aires y Córdoba). El Proyecto Huergo fue frustrado por el informe Stavelius y el juicio a JBM y Casaffouth (que explicaremos luego), que demolieron la confianza en el dique San Roque, pieza fundamental del proyecto,

pues se decía que el dique se desintegraría “como un terrón de azúcar”.

El Dique, de ciento cuarenta metros de largo y treinta y cinco metros de altura, fue inaugurado en septiembre de 1891 con la presencia de las más altas autoridades nacionales y provinciales; funcionó hasta 1944.

Debemos destacar que el mantenimiento del dique había quedado en manos del gobierno provincial. Este lo había dejado caer y aparecían así algunos desperfectos en las maquinarias de control de caudal. A JBM y Casaffouth se los asociaba al sector político del juarismo, partido al que querían destruir.

1892 fue un mal año, por diversos motivos. En primer lugar, debido a altas deudas, JBM pidió un concurso de acreedores para La Primera Argentina. En segundo lugar, a mediados de ese año, el nuevo gobernador de la provincia, **Manuel Pizarro**, ante tantos rumores y habladurías locales, y que también venían de Buenos Aires, pidió al nuevo presidente de la nación, **Carlos Pellegrini**, que investigue el polémico dique impulsado por Juárez Celman cuando era gobernador (Figura 19).

Figura 19. Carlos Pellegrini (1846-1906), presidente, militar, abogado y periodista argentino.



Recordemos que Pellegrini había sido vicepresidente de Juárez Celman y debió asumir cuando este último renunció, a raíz de la Revolución del Parque (julio de 1890). Pellegrini, que ahora se había convertido en un opositor al juarismo, empujó la investigación judicial con el fin de aclarar el conflicto por supuesta corrupción y fallas técnicas en la construcción del dique y así quedar desvinculado frente a la opinión pública.

En tercer lugar, el especialista contratado fue **Federico Stavelius**, quien realizó un informe técnico que perjudicó a JBM y Casaffouth. Como resultado, en octubre de ese año, ambos fueron detenidos por la construcción del dique, el cual, supuestamente, estaba fallado.

JBM, en su condición de abogado, presentó la

defensa de ambos con un extenso alegato y en noviembre de 1893 recuperaron su libertad, tras trece meses de cárcel, cuando el juez **Antenor de la Vega** los declaró absueltos y las costas de juicio a cargo de la gobernación. Sin embargo, económicamente ambos quedaron en la ruina. Es de resaltar que tanto JBM como Casaffousth eran muy talentosos, perfeccionistas y honestos en su trabajo. A Casaffousth, indignado con el proceso judicial, le costó recuperarse anímicamente de ello y se mudó a Buenos Aires, para continuar trabajando. En cambio, JBM, que tenía otra personalidad, enseguida retomó su cátedra de Medicina Legal en la UNC, lo que le permitió obtener ingresos económicos para mantenerse.

Recién en 1898, JBM finalizaría la querrela contra el ingeniero de nacionalidad sueca contratado, **Federico Stavelius** (radicado en Argentina), por perjurio y ejercicio ilegal de la profesión en nuestro país, ya que no se pudo comprobar que poseía título de ingeniero, lográndose su extradición.

A este proceso se lo conoce ahora como *lawfare* -guerra jurídica por intereses políticos y/o económicos-, ante la mayor obra pública de Córdoba del siglo XIX y una de las más importantes en su género a nivel mundial de esa época.

El Dique San Roque fue, en aquel entonces, el mayor embalse o represa de agua del mundo. **Casaffousth** y **Dusmenil** conocían al ingeniero **Alejandro Gustavo Eiffel**, quien construyó la torre de París en 1889, que coincidía con la finalización de la construcción del dique y ambas obras eran noticia en todo el mundo (Figura 20).

Figura 20. Alejandro Gustavo Eiffel (1832-1923), ingeniero civil francés.



El dique fue realizado con un material que era cal hidráulica -que ya la habían usado los jesuitas en la época colonial-; cinco veces más barata y tres veces de mejor calidad que el *portland* inglés. Tenía un horno principal y otros accesorios, donde se cocinaba el material (la caliza) a más de mil grados centígrados y se producía la cal hidráulica.

Esto tocaba intereses anglo-franceses, pues tenían el negocio de cemento y cal en Sudamérica. Por ello se los acusaba, falsamente, de utilizar materiales de mala calidad para la construcción. Le dijeron a la gente que el dique, al llenarse totalmente de agua, iba a caerse, y que corrían peligro los habitantes de las costas del río Suquía y de las ciudades cercanas. Recordemos que este río nace en el lado sur del lago San Roque y tiene una longitud de doscientos kilómetros. Mientras, el río Cosquín, de trece kilómetros, termina en el lado norte del lago y con sus crecidas puede causar inundaciones. Así, en 1892, el pánico se apoderó de los cordobeses. A JBM y Casaffousth se los acusaba de construirlo con serias deficiencias técnicas, así como de malversación y defraudación al Estado, motivo por el que fueron presos. La realidad demostró que el pronosticado derrumbe de la obra nunca se dio. Esto es conocido ahora como *fake news* (noticias falsas o falseadas), con el fin de instalar la confusión en la población.

Con este panorama, muchos años después, las autoridades decidieron dinamitar parcialmente el dique; un paredón resistió, lo que demostró la calidad de los materiales empleados. Con el paso del tiempo y al aclararse el conflicto, se reivindicó el trabajo de Biale y Casaffousth, declarándose patrimonio cultural aquel paredón del primer Dique San Roque (de interés histórico por la Legislatura de Córdoba, 2019). También, el único horno (de La Primera Argentina) que queda en pie en la actualidad y los túneles de la fábrica fueron declarados de interés histórico nacional (2008).

De tal manera que el dique fue construido dos veces -con un intervalo aproximado de cincuenta años- por diferentes empresas y con distintos materiales, pero con el mismo volumen de agua. Los diques están separados entre sí por ciento cincuenta metros. El primer dique fue construido con piedra, arena y cal hidráulica, mientras que en el segundo la cal hidráulica fue reemplazada por cemento. Señalemos que la cal hidráulica es un tipo de cal que se endurece con el agua y une las piedras. Por otra parte, el cemento utilizado en el segundo dique ya se fabricaba en la Argentina.

Informe sobre el estado de las clases obreras

En 1904, durante el segundo gobierno roquista (1898-1904), a través del entonces ministro del Interior, **Joaquín V. González**, por decreto presidencial del 21/1/1904, le encomendaron a JBM realizar un estudio sobre el estado de los trabajadores y la producción en la Argentina, detallando la composición de la población obrera en el país y su condición laboral (Figura 21).

El reconocimiento del conflicto social, las reivindicaciones obreras y la incorporación de los inmigrantes a la sociedad ya eran preocupaciones políticas en aquel momento. Por esta razón, las autoridades nacionales decidieron estudiar el complejo fenómeno social y laboral que se extendía en todo el país, al que se llamaba "**la cuestión obrera**", y buscar modos de resolverla. Era un asunto de Estado.

Figura 21. Joaquín V. González (1863-1923), ministro del presidente Julio A. Roca, historiador, educador, filósofo y jurista argentino.



El objetivo del estudio era conocer las condiciones (higiénicas, morales y económicas) y las jornadas laborales; el impacto del descanso dominical en los ramos de la industria; la importancia y la forma en que se pagaban las retribuciones y los salarios; así como sus relaciones con la alimentación y la vivienda. Además, se buscaba interiorizarse sobre las costumbres y la idiosincrasia de los trabajadores.

JBM, con 58 años de edad, soportando las inclemencias del clima y la geografía de los paisajes, no solo investigó la vida obrera en las zonas industriales de las grandes ciudades (Buenos Aires, Córdoba y Rosario) sino que incluyó las catorce provincias que formaban el país para realizar el informe, registrando detalladamente las condiciones de trabajo. Recorrió en tren, en barco, en carreta, a mula, a caballo y a pie toda nuestra extensión territorial. Visitó talleres, estancias, establecimientos agrícolas-ganaderos, explotaciones mineras, etc. Esto demostraba la pasión y la dedicación que tenía cuando emprendía un proyecto.

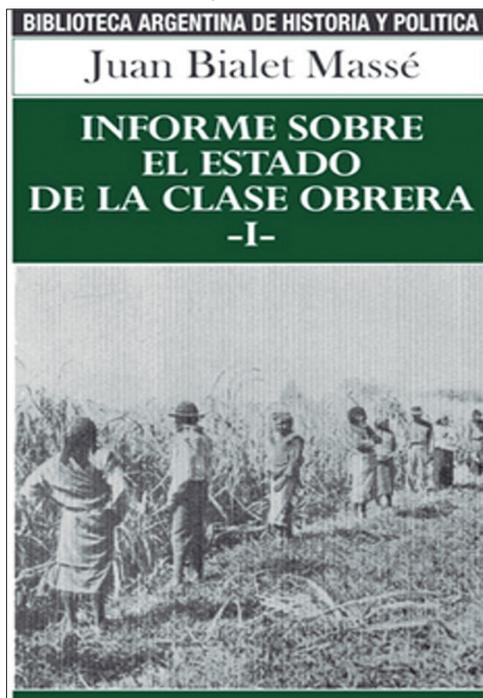
JBM se relacionó directamente con la realidad nacional; convivió y compartió la jornada cotidiana con el indio, el criollo, el inmigrante, el capataz y el patrón de estancia. Sus líneas dan cuenta de ello:

“En las cumbres del Famatina he visto al peón cargado con 60 y más kilogramos deslizarse por las galerías de las minas, corriendo riesgos de todo género, en una atmósfera de la mitad de la presión normal; he visto en la ciudad de La Rioja al obrero, ganando sólo 80 centavos, metido en la zanja estrecha de una cañería de aguas corrientes, aguantando en sus espaldas un calor de 57°, a las dos de la tarde” [...] “Esos son los anónimos, que labran el canal de la riqueza de que ellos no van a gozar; su trabajo se paga con un peso y cincuenta centavos y se cree haberlo recompensado con largueza”.

El 30 de abril de 1904, luego de cuatro meses de travesías, presentó al ministro la primera parte del célebre **Informe sobre el estado de las clases obreras** (Figura 22). Y habiendo solicitado una extensión

para completar el estudio encomendado, la cual le fue otorgada por decreto presidencial del 11/7/1904, inició así su segunda expedición. Ahora, acompañado por una cámara fotográfica que le permitía captar las imágenes como pruebas de sus afirmaciones.

Figura 22. Libro Informe sobre el estado de la clase obrera, de Juan Biale Massé.



Como resultado de ambos viajes, el informe comprendió tres tomos de más de cuatrocientas páginas cada uno, que revelaban las condiciones de sobreexplotación en que se encontraban los trabajadores argentinos de principios del siglo XX (jornadas de trabajo extenuantes, graves condiciones de higiene, riesgo en talleres y obras, trabajo de mujeres y niños, etc.). Retrató las características de los tres grupos de trabajadores: el criollo, el indígena y el inmigrante extranjero. En la presentación, JBM anunció una descripción detallada y objetiva, “prescindiendo de toda teoría o sistema, y aun de mis propias ideas socialistas”.

A raíz de esta investigación, en 1915 -algunos años después de la muerte de JBM- bajo la presidencia de **Victorino de la Plaza**, sobre un proyecto elaborado por los diputados **Adrián Escobar**, **Arturo M. Bas** y **Alfredo Palacios**, se sancionó la **Ley N° 9688 sobre accidentes de trabajo**, que tuvo la particularidad de estar vigente durante setenta y seis años, aunque con numerosas reformas. Esta ley fue un gran avance, ya que el solo hecho del accidente otorgaba el derecho a recibir una indemnización, sin necesidad de demostrar la cuantía del daño ni la responsabilidad del empleador. Sus disposiciones se aplicaron a todos los establecimientos. A partir de allí se comenzó a hablar sobre las **condiciones de higiene y seguridad en el trabajo** en todo el terri-

torio de la República Argentina. Fue la primera ley sobre seguridad social en el país.

Podemos señalar que el informe, de alguna manera, anuncia la situación que estallaría en la conocida Semana Trágica en la ciudad de Buenos Aires; al igual que la vida semifeudal de los obreros rurales, que advertía la futura huelga de los peones de Santa Cruz, conocida como la Patagonia Trágica en los años veinte. Ambos lamentables episodios se cobraron la vida de muchísimos trabajadores, debido a la desacertada actuación de las autoridades de turno, increíblemente un gobierno democrático. Era necesario buscar la paz y la justicia social entre empleadores y empleados; y el informe de JBM colaboró en este delicado asunto de Estado.

Su formación política en Europa así como su experiencia profesional en el interior de nuestro país contribuyeron a sus ideas federalistas, antirracistas y obreristas, que se diferenciaron del pensamiento de la élite argentina del 1900. Sobre este extraordinario documento se basó buena parte de la posterior **legislación laboral argentina**.

El final. Una de cal y una de arena

JBM falleció el 22 de abril de 1907, a los sesenta y un años, en la ciudad de Buenos Aires, por un cáncer de garganta o laringe (no se puede determinar) que le causó internaciones hospitalarias y períodos ambulatorios de convalecencias que lo obligaron a hacer pausas en sus actividades. No está claro aún en qué hospital se atendió y si lo hizo en Córdoba y/o en Buenos Aires. Sus restos descansan en el cementerio de la Recoleta, en la ciudad de Buenos Aires.

Unas semanas antes de su muerte, en marzo de 1907, el presidente **José Figueroa Alcorta** creó la **Dirección General del Trabajo** (que en 1912 pasó a llamarse Departamento Nacional del Trabajo), con el objetivo de “recoger, coordinar y publicar todos los datos relativos al trabajo de la República, especialmente en lo que concierne a las relaciones del trabajo y del capital y a las reformas legislativas y administrativas capaces de mejorar la situación material, social, intelectual y moral de los trabajadores” (Figura 23).

Figura 23. José Figueroa Alcorta (1860-1931), presidente y abogado argentino.



JBM había logrado su último propósito en vida y pudo verlo. Observándolo desde esta óptica, un final feliz. Y como dice la expresión, muy apropiada para este caso, *una de cal* (lo positivo, la Dirección General del Trabajo) y *una de arena* (lo negativo, su muerte). JBM, QDEP.

Sus libros

Esta es una lista con la mayoría de sus obras.

En materia educativa se destacan:

- *Nociones de Anatomía, Fisiología e Higiene Humana* (1875).
- *Compendio de Anatomía, Fisiología e Higiene Humana* (1876). Libro de texto obligatorio para la enseñanza secundaria en todo el país.
- *Lecciones de Medicina Legal aplicada a la Legislación Argentina* (1885).
- *Cuatro verdades sobre enseñanza secundaria* (1901). Como educador, hizo críticas al sistema escolar sobre la base de su experiencia docente y sus ideales culturales.

En materia laboral (jurídicos y legales) se destacan:

- *Recopilación de fallos* (o sentencias) del Superior Tribunal de Justicia de Córdoba (1880).
- *Código de procedimientos criminal y correccional de Córdoba* (1886). Le fueron realizadas pocas modificaciones para su promulgación.
- *“Socialismo argentino: El espíritu de la Ley Nacional de Trabajo”* (1902). Conferencia dictada en Córdoba.
- *Proyecto de una ordenanza reglamentaria del servicio obrero y doméstico (peones)* (1902). Esta obra lo ubicó como precursor del derecho laboral en Argentina.
- *“Deberes y derechos de los obreros”* (1903). Conferencia dictada en Rosario.
- *“El estado de las clases obreras argentinas”* (1904). Informe para la comisión organizada por el presidente Julio A. Roca.
- *El socialismo práctico en el país: el descanso semanal* (1904).
- *Responsabilidad Civil en el Derecho Civil Argentino* (1904). Tratado considerado como precursor del Derecho Laboral por sus comentarios sobre la responsabilidad empresarial y los accidentes de trabajo. Primer tomo (obra inconclusa).
- *Administración de irrigación y comentarios de las leyes agrarias* (1904).
- Biallet también colaboró con la redacción del finalmente fallido *“Proyecto de Ley Nacional del Trabajo”* o *“Código del Trabajo”*. Presentado en el Congreso en 1904 por el ministro del Interior **Joaquín V. González**, pero que no fue tratado debido a que este cuerpo colegiado era de ideología conservadora. Se trataba de avanzada en leyes obreras a nivel mundial.
- *“Informe sobre la creación de colonias nacionales algodoneras”* (1906). Presentado al ministro de agricultura **Damián Torino**.

En otros temas:

- “*El Dique San Roque*” y “*El riego en los Altos de Córdoba*” (1906), defendiendo su proyecto y señalando sus beneficios hídricos, que los repartió por todos los ambientes de ingeniería del mundo.

- En 1906 realizó la compilación de datos que se publicó, póstumamente, como *Primer Censo General de Población, Edificación, Comercio, Industria, Ganadería y Agricultura de la Ciudad de Córdoba* (1910).

Algunos homenajes

Una localidad de la provincia de Córdoba, donde JBM tenía su casa-quinta y su fábrica, lleva su nombre desde 1913. Está a unos 40 km al oeste de la ciudad de Córdoba, en el valle de Punilla, sobre la ruta nacional 38 y actualmente cuenta con un poco más de 5000 habitantes.

Una calle de la ciudad catalana de Mataró, en España, se llama Juan Biale Massé.

En la ciudad de Córdoba, en el barrio Providencia, hay una calle corta, de 4 cuadras, con el nombre de Biale Massé.

En la ciudad de Buenos Aires, en el barrio de Flores, desde 1926, hay una calle corta o pasaje de dos cuadras con su nombre.

En la Academia Nacional de Derecho y Ciencias Sociales de Córdoba, desde 1952, hay un sillón con su nombre.

En la Facultad de Derecho y Ciencias Sociales de la UNC, en el 2011, se realizó un homenaje a su trayectoria y se descubrió un busto de su figura y un aula con su nombre.

En el Tribunal Superior de Justicia del Trabajo en la ciudad de Córdoba, en 2023, se emplazó una escultura de JBM, en el ingreso al edificio, con motivo de recordar la primera sentencia laboral en la provincia de Córdoba en 1950.

En la ciudad de Biale Massé, Córdoba, hay un Museo Histórico Municipal y Casa de la Cultura que lleva su nombre, creado en 1995, donde se encuentra detallada información sobre su vida y obra.

El Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España homenajeó a JBM en el Congreso de Prevención de Riesgos Laborales Iberoamericano Prevencia (Seguridad y Salud en el Trabajo), en Cádiz, en 2007.

La Biblioteca del Ministerio de Trabajo de la Nación Argentina, desde 1993 lleva su nombre. Es una biblioteca jurídica especializada en temas laborales sobre trabajo, empleo y seguridad social en la Argentina.

Conclusiones

Juan Biale Massé fue un médico, abogado y agrónomo, así como profesor, empresario y constructor, de ideas socialistas. Nacido en Cataluña, España, a los veintisiete años se trasladó a la Argentina, en donde vivió el resto de su vida (en Mendoza, San Juan, La Rioja, Córdoba, Rosario y Buenos Aires). Falleció a los sesenta y un años. Fue un hom-

bre inteligente, capaz, modesto, íntegro, de espíritu noble y emprendedor.

A pesar de no haber regresado nunca más a su país y de haberse radicado definitivamente en la Argentina, no quiso renunciar a su ciudadanía española, aun con el ofrecimiento de un alto cargo educativo universitario, el de rector, en 1905, en la ciudad de La Plata. También siguió cultivando la cultura y las costumbres catalanas en la Argentina, sobre todo cuando vivió en la ciudad de Rosario.

Publicó varias obras relacionadas con temas médicos y jurídicos; su obra cumbre fue el *Informe sobre el estado de las clases obreras en el interior de la República*, que evidencia -en el país de principios del siglo XX- las deficiencias en el trabajo, así como su relación con la salud y la educación. En sus escritos, manifestó la necesidad de disminuir los accidentes y de regular las condiciones de trabajo. El informe de JBM constituyó un detallado relevamiento que permitió sentar las bases de la legislación laboral. Es, así, considerado el precursor de la medicina y el derecho laboral argentinos.

Además, construyó el primer Dique San Roque en la provincia de Córdoba: el mayor embalse del mundo en su época.

Agradecimientos

A **Doralice Lusardi**, docente e historiadora, biógrafa de Casaffousth; a **Diego Arcos**, presidente del Casal Argentino de Barcelona y biógrafo de Biale Massé en Catalunya, y a **Azul Mailén Real**, estudiante de Ciencias de la Comunicación Social de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Bibliografía y sitios web

1. Altamira-Gigena RE. El derecho del trabajo recordando el pasado, analizando el presente, soñando en el futuro. *Estudios de Derecho Empresario*. 2018. Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/esdeem/article/view/19606>.
2. Arcos Espinosa Viale D. Alias Biale Massé. Un catalán de Argenton que triunfó en Argentina. Ed. SADE. Córdoba, Argentina. 2023.
3. Camarasa J. *Historias secretas de Córdoba*. Editorial Aguilar. 2012.
4. Capdevila SG. Las cales de Biale Massé. S/f. Disponible en: <https://www.bialetmasse.com/HnBM-Cales.htm>. Consultado el 03/04/2024.
5. Frías LR. *Historia del Dique San Roque*. Editorial de la Municipalidad de Córdoba. 1990.
6. Galería de Metges Cataláns. Joan Biale i Massé (Battlé i Mas). 2015. Disponible en: <https://www.galeriametges.cat/galeria-fitxa.php?icod=IFD>. En idioma catalán. Consultado el 03/04/2024.
7. Glück M. Comentario del libro: *La Barcelona argentina. Migrantes, obreros y militantes en Rosario (1870-1912)* de Ricardo Falcón. Ideas y debates 12/ reseñas. 2006. Disponible en: <https://temasydebates.unr.edu.ar/index.php/tyd/article/view/123/122>. Consultado el 07/04/2024.
8. Gobierno de Argentina. Biblioteca Dr. Juan Biale Massé. *El estado de las Clases obreras en el Interior de la República*. S/f. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/trabajo/biblioteca/informemasse>. Consultado el 03/04/2024.

9. Gobierno de Argentina, Comisión Nacional de Monumentos, de Lugares y de Bienes Históricos. Horno "La Primera Argentina". S/f. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/capital-humano/cultura/monumentos/horno-la-primera-argentina>. Consultado el 04/04/2024.
10. Huber NE. Juan Biale Massé, precursor de la regulación de las condiciones de trabajo. Alción Editora. Córdoba, Argentina. 2007.
11. Huber NE. Sus orígenes hispánicos: Juan Biale Massé. VII Jornadas de Historia de Córdoba. Centro Cultural Córdoba, Junta Provincial de Historia de Córdoba. 2016. Disponible en: <https://www.bialetmasse.com/jbmsuorigenhispano/index.htm>. Consultado el 03/04/2024.
12. Huber NE. Biale Massé, Juan. S/f. Disponible en: <https://www.bialetmasse.com/>. Consultado el 03/04/2024.
13. Huber NE. El dique se viene. S/f. Disponible en: <https://www.bialetmasse.com/HnBM-VIENE.htm>. Consultado el 03/04/2024.
14. Huber NE. Juan Biale Massé. S/f. Disponible en: <https://www.bialet.com/educa/>. Consultado 13/4/2024.
15. Huergo LA. Obras de riego de los Altos de Córdoba. Laudo arbitral y dictamen pericial (informe). Buenos Aires. Imprenta de Martín Biedma. 1888.
16. Jornadas homenaje a Biale Massé: Trascendencia de su vida y obra. Universidad Nacional de Córdoba y Municipalidad de Biale Massé. 2004. Disponible en: <https://www.huber.com.ar/JornadasBM2004.htm>. Consultado el 03/04/2024.
17. Lappas A. La masonería argentina a través de sus hombres. Estab. Gráfico de R. Rego. 1958.
18. Losardo RJ, Binignat-Gutiérrez O, Pando-Miranda JR. Bernardino Ramazzini: un pionero de la medicina del trabajo. Revista de la Asociación Médica Argentina. 2019; 132(4):10-5.
19. Lusardi D. Casaffousth, Carlos Adolfo. S/f. Disponible en: <https://www.bialetmasse.com/Casaffousth/index.htm>. Consultado el 03/04/2024.
20. Lusardi D. Buscando las huellas de Monsieur Dumesnil. Disponible en: https://www.cba24n.com.ar/opinion/buscando-las-huellas-de-monsieur-dumesnil_a5f08ea-ce0332566edc4f4bba. Consultado el 15/04/2024.
21. Martín MP. Revista de Reseñas Bibliográficas de Historia y Ciencias Sociales en la red. Reseña "La Barcelona argentina" de Ricardo Falcón. Disponible en: <http://www.ceemi-unr.com.ar/test/numero3/pdf/Resenia%20Martin.pdf>. Consultado el 07/04/2024.
22. Museo Biale Massé, Córdoba. Biografía del Dr. Juan Biale Massé. S/f. Disponible en: <https://www.bialetmasse.com/museobialetmasse/Index.htm>. Consultado el 03/04/2024.
23. Página/12. Entrevista a Sergio Iglesias. El boca a boca de un film solitario. Disponible en: <https://www.pagina12.com.ar/diario/suplementos/espectaculos/2-3277-2006-07-31.html>. Consultado el 03/04/2024.
24. Rocchietti A. Juan Biale Massé: Arqueología de su obra calera e hidráulica (1884-1892). Teoría y Práctica de la Arqueología Histórica Latinoamericana. 2022;XI (16):73-91. Disponible en: https://www.academia.edu/53335641/Arqueolog%C3%ADa_hist%C3%B3rica. Consultado el 03/04/2024.
25. Superintendencia de Riesgos del Trabajo. 20 años del Sistema de Riesgos del Trabajo. Primera edición. Ciudad de Buenos Aires. Superintendencia de Riesgos del Trabajo. 2016.
26. Tarcus H. "Biale Massé, Juan", en Diccionario biográfico de las izquierdas latinoamericanas. 2020. Disponible en: <https://diccionario.cedinci.org/bialet-masse-juan/>. Consultado el 03/04/2024.
27. Tosto G. Comercio y justicia. ¿Qué pasó un 1 de junio y qué representan Juan Biale Massé y Norberto Centeno para el fuero del Trabajo de Córdoba? 2023. Disponible en: <https://comercioyjusticia.info/opinion/que-paso-un-1-de-junio-y-que-representan-juan-bialet-masse-y-norberto-centeno-para-el-fuero-del-trabajo-de-cordoba/>. Consultado el 03/04/2024.
28. Utopías Argentinas. 1901: Rosario la "Barcelona argentina". S/f. Descubriendo Rosario. Disponible en: <http://www.descubriendorosario.com.ar/cultura-y-entrenamiento/historias-de-la-ciudad/1901:-rosario-la-%E2%80%9CBarcelona-argentina%E2%80%9D--623.html>. Consultado el 07/04/2024.
29. Wikipedia en castellano. Juan Biale Massé. https://es.wikipedia.org/wiki/Juan_Biale_Mass%C3%A9. Consultado el 03/04/2024.

Videos

1. Altos viajes (2019). Biale Massé. Valle de Punilla, Córdoba. Destinos de Argentina (4 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=IvuUcgY7YE&t=158s>. Consultado el 03/04/2024.
2. Bhhs Laboral Canal Oficial (2020). Juan Biale Massé (8 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=p1Fpmc4OhcY>. Consultado el 03/04/2024.
3. Canal Encuentro (2016). Testigo de una época. Biografías: Juan Biale Massé (capítulo completo) (24 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=UrJE0A-OShs&pp=ygUZanVhbiBiaWFsZXQgbWFzc2UgY2FzYWZ1cw%3D%3D>. Consultado el 03/04/2024.
4. Canal Encuentro (2022). 200 historias destacadas: El dique San Roque (2 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=4xUQ0uei13g>. Consultado el 04/04/2024.
5. Canal U (2019). Un documental de Canal U sirvió para reivindicar a Biale Massé y Casaffousth (3 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=LAY0F8Vg654>. Consultado el 03/04/2024.
6. Canal U (2019). Biale Massé y Casaffousth con Martín Notarfrancesco y Doralice Lusardi. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=BKZtWSZJdsM>. Consultado el 06/05/2024.
7. Carlos Quilmes López (2012). Biale Massé. 100 años después - documental (1 h 34 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=AwYzx9-YGPI&pp=ygUZanVhbiBiaWFsZXQgbWFzc2UgY2FzYWZ1cw%3D%3D>. Consultado el 03/04/2024.
8. El cuartopatio (2016). La historia de Biale Massé (25 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=l022he2CT6Q>. Consultado el 04/04/2024.
9. Marta Beatriz Temry (2020). Memorias argentinas. Juan Biale Massé (20 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=yf66wX1--sc&pp=ygUZanVhbiBiaWFsZXQgbWFzc2UgY2FzYWZ1cw%3D%3D>. Consultado el 03/04/2024.
10. Paseos y destinos (2020). La verdadera historia del dique San Roque. Embudo del Lago San Roque, Córdoba (25 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=WBmUTRhlRvs&pp=ygUZanVhbiBiaWFsZXQgbWFzc2UgY2FzYWZ1cw%3D%3D>. Consultado el 03/04/2024.
11. Viva! Cinefilia (2021). El informe Biale Massé sobre la clase obrera argentina (3 min). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=qrHqaLKxi8E&pp=ygUZanVhbiBiaWFsZXQgbWFzc2UgY2FzYWZ1cw%3D%3D>. Consultado el 03/04/2024.

Extracto del Capítulo Una Salud

Dr. Jorge O. Gorodner

Capítulo Una Salud de la Comisión Interacadémica Una Salud

Dres Jorge Errecalde,¹ Jorge Neira,² Milagro Sánchez Cunto,³ Gerardo Leotta,⁴ Carlos van Gelderen,⁴ Marcelo Nacucchio,⁵ Marta Salseduc,⁵ Nélide Gómez,⁴ Jorge Gorodner,² Tomás Orduna,⁶ Ramón Nosedá,⁴ Gabriel Gutkind,⁵ Carlos Eddi,⁴ Marcelo Cabido,⁷ Natalia Sgreccia,³ Miguel Taboada,⁴ Adriana Arpa, Roberto Casas,⁴ Luciana Balboa⁹

¹ Presidente Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria.

² Academia Nacional de Medicina.

³ Academia Joven Argentina.

⁴ Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria.

⁵ Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

⁶ Médico Infectólogo, Especialista en Enfermedades Tropicales

⁷ Academia Nacional de Ciencias de Córdoba.

⁸ Médica Especialista en Medicina Interna.

⁹ Presidenta de la Academia Joven Argentina.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El medio ambiente interactúa con los seres humanos y sus comunidades, y los cambios en el medio ambiente pueden tener importantes repercusiones en la salud humana. Según el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC), Argentina puede esperar un aumento de las tormentas y el granizo, así

como una mayor incidencia de enfermedades como el mal de Chagas, el dengue y la malaria. Además, también se espera la migración de peces y la desaparición de cultivos como el maíz y el trigo. Hay que tener en cuenta la epidemiología multifactorial de estas enfermedades, que incluye factores como el establecimiento de presas, la expansión agrícola, la deforestación y los deficientes servicios de agua y saneamiento. El comportamiento humano, incluidas las migraciones y los cambios en el uso del suelo, también puede contribuir a la propagación de enfermedades. Los estudios han demostrado que los cambios medioambientales pueden tener efectos inmediatos y a largo plazo en la salud humana. Por ejemplo, un estudio realizado en Ituzaingó-Corrientes (Argentina) reveló que la construcción de la presa de Yacyretá provocó un aumento significativo de la diarrea y las infecciones respiratorias. El estudio también descubrió que la construcción de la presa provocó cambios en los patrones de temperatura, humedad y precipitaciones, lo que a su vez contribuyó a la propa-

Correspondencia: Dr. Jorge O. Gorodner
Correo electrónico: gorodner@hotmail.com

gación de enfermedades. Nunca se insistirá lo suficiente en la importancia de la vigilancia epidemiológica y la prevención. Como señalan Weissembacher et al., «a principios del siglo XXI, las enfermedades emergentes plantean un serio desafío para su control». Para hacer frente a la naturaleza compleja y dinámica de estas enfermedades es necesario un planteamiento integral de su control, que incluya la vigilancia, la prevención y el tratamiento. En última instancia, la relación entre los cambios medioambientales y la salud humana es compleja y polifacética. Como señalan Finkielman et al., «la alteración de las condiciones naturales de una región puede alterar las condiciones de otras zonas que pueden estar muy alejadas de la primera, lo que constituye un factor del estrecho vínculo que existe entre todos los ecosistemas del planeta».

Ética medioambiental y derechos humanos

El concepto de ética medioambiental y derechos humanos ha evolucionado a lo largo del tiempo, con hitos clave como el establecimiento de la Carta del Bosque en 1217, que protegía los derechos de la gente común en Inglaterra. En el siglo XX, el libro de Rachel Carson «Primavera silenciosa» (1962) concienció sobre los peligros de los pesticidas y lanzó el movimiento ecologista moderno.

La creación de la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA) en 1970 supuso un paso importante hacia la protección de la salud humana y el medio ambiente.

El concepto de bioética, introducido por Fritz Jahr en 1927, hace hincapié en la relación moral entre los seres humanos y otros seres vivos. El término fue desarrollado posteriormente por Van Rensselaer Potter, que propuso el «puente bioético» para mediar entre la ciencia y las humanidades.

El concepto de «bioética crítica» de Alastair Campbell (1998) destaca la interdependencia entre los seres humanos y la biodiversidad.

La Declaración Universal de los Derechos Humanos (1948) y el posterior desarrollo de la legislación sobre derechos humanos han subrayado la importancia de proteger la dignidad y el bienestar humanos. El concepto de «salud» se ha ampliado para incluir no sólo el bienestar físico, sino también el mental y social, así como la armonía con el medio ambiente.

La importancia de la protección del medio ambiente y los derechos humanos ha sido reconocida por organizaciones internacionales como las Naciones Unidas, que han creado el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC) para abordar la urgente cuestión del cambio climático. La Organización Mundial de la Salud (OMS) también ha hecho hincapié en la

necesidad del desarrollo sostenible y la protección del medio ambiente para garantizar la salud y el bienestar humanos.

En general, la evolución de la ética medioambiental y los derechos humanos ha llevado a una mayor comprensión de la interconexión entre el bienestar humano, la protección del medio ambiente y la justicia social.

Cambio climático y salud pública

Los jóvenes están actuando para proteger el medio ambiente a través de organizaciones no gubernamentales (ONG). Utilizan las redes sociales para exigir a los adultos que actúen frente al cambio climático, que consideran la mayor amenaza para su generación. La primera red, *Zero Hour*, fue creada por Jamie Margolin, de 16 años, en 2017.

Los expertos advierten de que, si no se toman medidas, el mundo se enfrentará a consecuencias catastróficas, como un aumento de la temperatura de 2,7°C para finales de siglo. El cambio climático está teniendo importantes repercusiones en la salud pública, sobre todo en los países pobres. El aumento de las temperaturas está alterando la reflectividad de la Tierra, lo que provoca un aumento de la energía atrapada en el sistema climático. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el cambio climático causa 140.000 muertes al año.

El mosquito *Aedes aegypti* es un vector primario de enfermedades como el dengue, el Zika y el chikungunya. El cambio climático está facilitando la propagación de estas enfermedades al crear condiciones ideales para la reproducción del mosquito.

El mosquito puede transmitir enfermedades a los humanos a través de su picadura, y su población está aumentando debido al cambio climático.

Para combatir estas enfermedades, es esencial adoptar un enfoque coordinado de vigilancia, prevención y control.

Esto incluye educar al público sobre la importancia de la higiene, eliminar los criaderos y desarrollar vacunas eficaces.

El descubrimiento de la vacuna *Dengvaxia*, que proporciona inmunidad contra los cuatro serotipos del dengue, es un importante paso adelante en la lucha contra estas enfermedades. En última instancia, abordar el cambio climático y su impacto en la salud pública requiere un esfuerzo colectivo y un compromiso con el desarrollo sostenible.

Principales hallazgos

Hipócrates (460 a.C.) dijo: «La salud y la enfer-

medad en el hombre no sólo están relacionadas con su organismo, sino también con el medio ambiente, especialmente con los fenómenos atmosféricos».

Además de las patologías mencionadas, también hay que mencionar las zoonosis, por el papel que desempeñan en importantes zonas compartidas, los animales y el hombre.

Hemos estudiado en Ituzaingó - Corrientes, Argentina, durante el período 1994/2006, el probable impacto ambiental que podría causar la represa de Yacyretá con su construcción y la constitución del lago alimentador a expensas del río Paraná.

En este contexto, la Asociación Médica Argentina (AMA) contribuyó con el «Código de Ética para el Equipo de Salud» (2001), que logró un alto impacto en pocos años, no sólo en el área de las ciencias biológicas sino también en el mundo de la medicina.

Bibliografía

Comisión Interacadémica Una Salud. CAPÍTULO UNA SALUD. Comité de Redacción de la Comisión Interacadémica Una Salud. <https://acrobat.adobe.com/id/urn:aaid:sc:VA6C2:c37f8ba1-91e8-4acc-ba20-99b670b117f1>



Asociación Médica Argentina

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

+54 11 5276 -1040 - info@ama-med.org.ar - www.ama-med.org.ar



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

