

Revista de la Asociación Médica Argentina



I.S.S.N. 2618-3676



Hospital General de Agudos Parmenio Piñero

Inaugurado el 19 de septiembre de 1917,
pertenece al Sistema de Salud Pública, Gratuito y de Calidad de la
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

VOLUMEN 137

1/2024

MARZO DE 2024

1891

HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS PARMENIO PIÑERO

(1841 - 1907)

Asociación Médica Argentina

El Hospital lleva el nombre del Sr. Parmenio Teódulo Piñero (3 de abril de 1841-17 de mayo de 1907), próspero comerciante perteneciente a una destacada familia de hacendados de la Pampa Húmeda de nuestro país. Su fundación obedece a la generosa donación del Sr. Parmenio Piñero (\$ 2.115.881,56, respaldados en oro), expresada en su testamento, a la entonces Municipalidad de Buenos Aires, con la finalidad de construir un hospital público.

La piedra fundamental se colocó, el 18 de abril de 1915, ocho años posteriores al fallecimiento del Sr. Piñero. Los trabajos de construcción comenzaron en junio de 1916, bajo la dirección del arquitecto Andrea Vanelli, mientras que la forestación fue proyectada por el arquitecto Carlos Thays.

El terreno elegido para la obra se ubica entre las actuales calles Lafuente, Balbastro, Varela y Crisóstomo Álvarez, en el Barrio de Flores, CABA. Su entrada principal se ubica en Varela 1301.

El edificio fue inaugurado el 9 de septiembre de 1917 con cuarenta camas destinadas a Cirugía. Por la importante suma de dinero legada, se emplearon en la edificación mármoles de Carrara, tejas francesas y grifería inglesa. Posteriormente se modernizó y amplió la construcción.



El Hospital Piñero pertenece al Sistema de Salud Pública, Gratuito y de Calidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y atiende las 24 horas del día. Se destaca por su excelencia en las áreas de Docencia, Investigación y Asistencia Médica y contempla todas las etapas de la vida.

Es notable su área de Salud Mental Infantojuvenil y de Adultos, así como la de Prevención, y Asistencia en Drogodependencia y Reinserción social del paciente, con Guardia Psiquiátrica y Departamento de Urgencias Psiquiátricas.

El Proyecto de Declaración del Senado de la Nación (S-3450/17) (2017 Año de la Energía Renovable), firmado por el senador salteño Juan C. Romero, expresó su beneplácito por la conmemoración del centenario de la inauguración del Hospital General de Agudos Parmenio T. Piñero, el 9 de septiembre de 2017.

Entre las obras de beneficencia de Piñero se destacan no solo las donaciones para la construcción de este hospital y para el Patronato de la Infancia, sino también la ofrenda de numerosas obras pictóricas de su colección particular al Museo Nacional de Bellas Artes.



En la década del 50, las nuevas Unidades de Cuidados Mínimos y de Cuidados Ambulatorios se sumaron a las áreas ya existentes de Cirugía, Clínica Médica, Maternidad y Pediatría, luego se agregaron 80 m2 a la superficie de la Guardia para cubrir la demanda de su extensa área programática (Barrios de Flores, Parque Chacabuco, Parque Avellaneda y Villa Soldati).

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

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 1 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°1 - MARZO DE 2024

SUMARIO

TRABAJO ORIGINAL

Importancia biológica de los telómeros

Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F Albónico

4

CASOS CLÍNICOS

Linfoma de células B primario de mama en una paciente con sida. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Dres M. Valerga, E. Maiolo

11

Reporte de caso de dengue clásico a predominio de sintomatología dermatológica en el marco de la epidemia en la provincia de Misiones 2023-2024

Dr J. C. Falkowski

15

HISTORIA DE LA MEDICINA

Aspectos de la vida y obra del Dr. Bernardo Alberto Houssay

Dres Alejandro F. De Nicola, Damasia Becú, Ricardo J. Losardo, Victoria Lux, Julieta Sepich, Santiago Palazzo

19

Descripción del brote de poliomielitis en la Argentina de 1971

Dres Luis Trombetta, Mario Valerga

35

SUMMARY

ORIGINAL ARTICLES	Biological importance of telomeres <i>Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F Albónico</i>	4
CASE REPORTS	Primary B-cell Lymphoma of the Breast in an AIDS Patient. Case Report and Literature Review <i>Dres M. Valerga, E. Maiolo</i>	11
	Case of Classic Dengue with Predominance of Dermatologic Symptoms in the 2023-2024 Epidemic in the Province of Misiones <i>Dr J. C. Falkowski</i>	15
HISTORY OF MEDICINE	Aspects of the life and work of Dr. Bernardo Alberto Houssay <i>Dres Alejandro F. De Nicola, Damasia Becú, Ricardo J. Losardo, Victoria Lux, Julieta Sepich, Santiago Palazzo</i>	19
	Description of the 1971 Poliomyelitis Outbreak in Argentina <i>Dres Luis Trombetta, Mario Valerga</i>	35

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 Mercau
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

Importancia biológica de los telómeros

Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F Albónico

Div. Alergia e Inmunología. Hosp. de Clínicas (UBA). Sociedad Científica Argentina. Asociación Química Argentina. Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se exponen los hallazgos históricos y la importancia biológica de los telómeros en la vida celular y en los aspectos genéticos del ADN humano.

Palabras claves. ADN, cromosomas, telómeros.

Biological importance of telomeres

Summary

The discovery and the biological importance of the telomeres are exposed.

Keywords. DNA, chromosomes; telomeres and their importance.

En 1938, el genetista Hermann J. Müller, del Instituto de Genética Animal de Edimburgo, trabajando con moscas *Drosophila melanogaster* expuestas a rayos X, observó que en los extremos de los cromosomas irradiados no había deleciones o inversiones, por la presencia de un casquete protector que él mismo llamó “gen terminal”, y luego “telómero”, del griego “telos” (fin) y “meros” (parte).

Luego, Bárbara McClintock, en la Universidad de Missouri, que estudiaba la genética del maíz (*Zea mays*), describió que la ruptura de los cromosomas llevaba a la adhesión y fusión de sus extremos, con la formación de cromosomas dicéntricos. Los extremos se restauraban por la adquisición de un nuevo telómero. Por ello, se aceptó que los telómeros jugaban un importante papel en la integridad de los cromosomas, pues evitaban la aparición de los ciclos de “ruptura-fusión-puente”, deletéreos para la supervivencia celular.

El vocablo “telómero”, acuñado por Müller, tuvo, en apariencia, carácter promisorio, aunque el escepticismo de la época hacia la genética hizo que la investigación sobre los telómeros cesara abruptamente. Treinta años después esta investigación revistió una singular importancia, cuando se develaron los mecanismos de la replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN) gracias al trabajo de James Watson, que describió la doble hélice.

Watson señaló el “problema de la replicación terminal”, dada la incapacidad de las células para copiar totalmente los extremos del ADN lineal: por las características de la síntesis de la cadena rezagada del ácido nucleico, que hacen que la ADN polimerasa no pueda replicar por completo su extremo 3', los telómeros y, por ende, los cromosomas se acortan.

Por entonces, Alexey Olovnikov, un desconocido científico ruso, halló el eslabón entre la replicación

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

terminal -enunciada por Watson- y la **senescencia** celular; esta fue previamente descrita por Hayflick y Moorhead como un estado de detención de la proliferación de las células somáticas humanas asociado a alteraciones bioquímicas y morfológicas por haber sobrepasado su capacidad límite de división.

Para Olovnikov, el problema de la replicación terminal era la causa del acortamiento de los telómeros; este mecanismo de acortamiento, a su vez, actuaba como un reloj interno para limitar las divisiones que la célula podría tener en su existencia y, por ende, poder controlar el envejecimiento. El modelo demostró una notable exactitud; hoy en día, se acepta que el acortamiento telomérico es la principal causa de la **senescencia** celular, y que el reloj molecular cuenta el número de ciclos que la célula puede soportar.

Como Watson, Olovnikov pensó que la célula tenía una estrategia para mantener la longitud telomérica durante la replicación del ADN. Así se descubrió que esa estrategia tenía nombre propio. Era la **telomerasa**, una enzima transcriptasa reversa, descubierta por Blackburn y Gall, (1975), en su trabajo con *Tetrahymena thermophila*. Este protozoo ciliado posee, además de un micronúcleo con los cromosomas normales, un macronúcleo donde hay cromosomas fragmentados en múltiples segmentos de ADN con el mismo gen codificante para ARN ribosomal. Así determinaron la secuencia del ADN extracromosómico, en cuyos extremos encontraron repeticiones del hexanucleótido CCCCAA, que también había en el micronúcleo.

El hallazgo generó dudas: ¿se trataba de la propiedad de un gen extracromosómico en un organismo ciliado que no formaba parte de la línea evolutiva eucariota? O ¿era, quizá, una auténtica secuencia telomérica?

Cuando Blackburn se asoció con Szostak, se logró el descubrimiento de las secuencias teloméricas y de la enzima que las sintetiza. Szostak quiso probar si las secuencias de Blackburn y Gall actuarían como telómeros en un experimento con *Saccharomyces cerevisiae*, y sus resultados fueron contundentes: los plásmidos de la levadura -ensamblados a partir del vector y de los extremos teloméricos del ADN de *T. thermophila*- se replicaron de manera estable. Blackburn y Szostak concluyeron que, si la levadura era capaz de reconocer y utilizar tales extremos propios de un organismo tan distante evolutivamente como el protozoo, este hecho constituía evidencia razonable acerca de la alta conservación evolutiva de los mecanismos de replicación de los telómeros.

El hallazgo estaba ligado a otro no menos importante: cuando con mapas de restricción y ensayos de hibridación analizaron los extremos del ADN de *T. thermophila*, y los fragmentos de levadura que actuarían como telómeros, encontraron que las secuencias teloméricas eran comunes a ambos. Además, los plásmidos replicados tenían una ma-

yor longitud, debida a la estrategia de las células de levadura que añadían secuencias repetitivas a los extremos de las secuencias repetitivas de *T. thermophila*. Así, Blackburn y Szostak sugirieron que la elongación de los telómeros se debía a la actividad de una enzima desconocida que sintetizaba telómero, después llamada telomerasa.

Blackburn y Szostak habían creado no sólo el primer ensayo funcional para telómeros del que se tenga noticia, sino también sentado las bases para la construcción de los primeros cromosomas artificiales de levadura, los famosos YACs (Yeast artificial chromosomes), que se emplearon en el Proyecto Genoma Humano, para clonar segmentos grandes de ADN humano, que se pudieran secuenciar.

Años después, Blackburn y Greider propusieron la existencia de una actividad enzimática a la que llamaron “transferasa telómero terminal”, en realidad, la misma telomerasa. Utilizaron extractos de células de *T. thermophila* y *primers* (cebadores sintéticos) constituidos por secuencias idénticas a las de los telómeros de células de levadura y de *T. thermophila*. Así, demostraron la síntesis de novo de las repeticiones en tándem TTGGGG, que se añadían a los oligonucleótidos iniciadores de la elongación, gracias a la actividad de la nueva enzima.

Los resultados de Blackburn y Greider marcaron un hito en la investigación de la biología de los telómeros, pues dilucidaron la aparente contradicción entre dos hechos irrefutables: el acortamiento progresivo de los telómeros durante cada división celular, y su replicación, proceso que ocurre en forma independiente a la del resto del ADN cromosómico. Mientras el ADN no telomérico utiliza para su replicación la enzima ADN polimerasa, el ADN de los telómeros se vale de un templete constituido por ARN que adiciona nuevas repeticiones teloméricas y forma parte integral de la molécula de telomerasa; es el molde sobre el que se genera la copia del telómero, en un proceso de transcripción reversa. Además de la subunidad ARN (TR), la telomerasa presenta una subunidad catalítica, TERT (Telomerase reverse transcriptase).

Ausente o poco expresada en las células somáticas, la telomerasa se encuentra en las células embrionarias, las germinativas (ovogonias y espermatogonias), así como en la mayoría de las células transformadas (líneas celulares inmortalizadas y células cancerosas), en las que contrarresta el problema de la ausencia de replicación en los extremos teloméricos.

Se acepta que la longitud de los telómeros y la expresión de la enzima telomerasa varían con la edad y con el tipo celular, lo que ha justificado su utilización como biomarcadores para evaluar la historia y el potencial replicativo en distintos tejidos en grupos etarios diferentes. Así, en la mayoría de éstos, se ha podido identificar un patrón aproximado de dinámica telomérica y de expresión de telomerasa. Es

interesante resaltar que la diferencia entre la edad biológica (predicha con base en la longitud telomérica) y la edad cronológica juega un papel clave en la génesis de ciertas entidades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad coronaria y el cáncer, entre otras. Por otra parte, la expresión de la telomerasa se ha asociado con la oncogénesis y con la inmortalización celular, por ello fue propuesta como blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer.

En las células normales, el acortamiento de los telómeros durante la división celular es un mecanismo supresor tumoral que "obliga" a que las células salgan del ciclo celular y entren en un estado irreversible de **senescencia** donde cesan de dividirse y finalmente mueren. No obstante, en el proceso de transformación tumoral, existe amplia evidencia que demuestra que la senescencia puede ser eludida por la célula con telómeros cortos que han comenzado a expresar telomerasa. En este caso, se transforma en un factor de riesgo, ya que la célula "fugitiva" adquiere un nuevo estatus, pues se transforma no sólo en maligna, sino también en inmortal, gracias a la acción estabilizadora que la enzima ejerce sobre los telómeros.

Pero la **senescencia** no es sólo un estado de detención del crecimiento celular, también implica cambios en la expresión de ciertos genes, lo que torna a las células resistentes a la apoptosis. Esto explica por qué las células senescentes pueden acumularse en los tejidos y contribuir así tanto al proceso de envejecimiento como a la génesis de las enfermedades asociadas. Cuando esto ocurre, se manifiestan alteraciones patológicas hiperplásicas o premalignas, lo que favorece la teoría que propone el desarrollo del cáncer como dependiente de la edad, quizá debido a la suma de múltiples mutaciones. Así pues, la **senescencia** ejerce un efecto protector contra el cáncer a edades tempranas mientras que, a mayores edades promueve el fenotipo típico del envejecimiento.

No deja de sorprender que mecanismos supresores tumorales como el acortamiento telomérico y por ende la **senescencia**, puedan estimular el desarrollo del cáncer en las etapas tardías de la vida. Esta aparente paradoja ha llevado en la última década a que muchos científicos escudriñen en el dúo telómeros-telomerasa, con el fin de descubrir la, hasta ahora oculta, clave de la inmortalidad, o bien de develar el secreto de la malignidad que tan celosamente guarda.

Al enfrentar los conceptos de **senescencia** y de cáncer surge la pregunta: ¿Puede la **senescencia** celular proteger contra el cáncer? Esta es una enfermedad con una proliferación celular incontrolada y cualquier mecanismo que frene este proceso puede interrumpir su progresión. La **senescencia**, mediada por el acortamiento de los telómeros, es un mecanismo ideado a lo largo de la evolución para prevenir el cáncer en las especies de larga vida. El cáncer surge por evasión de los controles senescentes

y la suma de mutaciones que afectan a los genes supresores, son la clave del crecimiento.

Se acepta que los daños genéticos y epigenéticos inician, en las células, procesos de envejecimiento (por alteración en la regeneración tisular) y también cáncer. Así que, aquellos mecanismos que protegen a las células de sufrir lesiones ayudan a retardar o evitar dichos procesos. Existen otros mecanismos de protección en las células. Así como ya hablamos del acortamiento telomérico, también podemos mencionar la desrepresión del locus INK4a/ARF que previene la excesiva proliferación celular contrarrestando el envejecimiento celular y la proliferación de células cancerosas. Mientras que la protección frente al cáncer produce un efecto beneficioso para el organismo, la longevidad y la regeneración resultan limitadas.

La formación de un tumor requiere múltiples cambios genéticos independientes, seguidos de la expansión clonal. Si se considera que la frecuencia de mutaciones espontáneas es aproximadamente de una entre un millón, se necesita al menos un millón de células para que, con probabilidad razonable, ocurra una mutación. Estas mutaciones han de acumularse en la misma célula y por tanto han de tener lugar una serie de expansiones clonales. Como se requiere que una célula se duplique veinte veces para generar un millón de células, cada mutación deberá ir acompañada por veinte divisiones. Asumiendo que sean necesarias cinco mutaciones en una misma célula para que surja el cáncer, dicha célula ha de dividirse cien veces para llegar a la malignidad. La pérdida de células por apoptosis o la inhibición de la proliferación por **senescencia** ponen límite, en gran medida, al número de células en el tumor. Teniendo en cuenta que la mayoría de las células humanas solo se divide entre cincuenta y setenta veces, la **senescencia** celular actuará a modo de freno efectivo sobre la proliferación de células que han acumulado algunas mutaciones.

Se ha propuesto que la **senescencia** celular es controlada por genes que se activan al final de la vida proliferativa y conducen al estado senescente. La inmortalidad sólo ocurre cuando los genes senescentes acumulan defectos y pierden su operatividad, lo cual permitirá a la célula escapar del programa de la **senescencia**. La telomerasa se sobreexpresa en la mayoría de los tumores y líneas celulares inmortalizadas, mientras que en la mayoría de las células normales somáticas no poseen actividad porque existe un mecanismo genético represor de la actividad de la telomerasa. Las células tumorales y las inmortales han perdido o inactivado el gen represor putativo.

La repercusión fisiológica de la **senescencia** celular es muy interesante, ya que supone un mecanismo supresor de tumores al prevenir a la célula de la adquisición de mutaciones múltiples que la llevarían a la transformación maligna. Muchos tumores poseen

células con un potencial indefinido de división, de modo que el proceso tumorigénico selecciona a aquellas células que pueden evadir la **senescencia** total o parcialmente. Ciertos oncogenes (celulares o víricos) actúan ampliando el período de vida proliferativo, por ello las mutaciones oncogénicas y las estrategias de los virus oncogénicos acarrear la activación de mecanismos que pueden evadir el estado senescente. Entre los genes necesarios para establecer y mantener la **senescencia** están los genes supresores p53 y los del locus INK/ARF, que son los que se pierden más fácilmente o están reprimidos en la mayoría de los tumores humanos. La supresión tumoral es el valor adaptable de la **senescencia** ya que, cualquier proceso limitante del crecimiento puede suprimir la tumorigénesis.

La **senescencia** celular o replicativa es una parada irreversible de la proliferación, unida a una alteración en la función celular; se encuentra controlada por múltiples genes y no depende del tiempo sino del número de divisiones celulares. Las células, al volverse senescentes, adquieren tres características. En primer lugar, frenan su crecimiento cuando se encuentran en la fase G1 del ciclo celular; esto ocurre por pérdida de la capacidad de entrar en la fase S de la síntesis del ADN en respuesta a mitógenos, y poseen un contenido diploide de ADN. Permanecen metabólicamente activas y, aunque muchos genes se mantienen todavía inducibles, existen represiones por parte de genes reguladores claves del crecimiento, o super expresiones en genes tales como los que inhiben las quinasas dependientes de ciclina; en segundo lugar las células senescentes, por su estado no proliferativo irreversible, se asemejan a las células diferenciadas terminales; y la tercera característica es que adquieren resistencia a la apoptosis y son bastante estables.

La conexión entre la **senescencia** replicativa, la inmortalización y el acortamiento de telómeros se encuentra en la actualidad sometida a una intensa investigación. No está claro el mecanismo que utiliza la célula para frenar la proliferación, una vez que la longitud de los telómeros ha alcanzado el estado M1 o límite Hayflick; tampoco está claro cuándo se activa la telomerasa en el momento crítico del estado M2, para que las células inmortales mantengan su longitud telomérica. La posibilidad de que la manipulación de la longitud de los telómeros pueda alterar la entrada en el estado senescente y afectar las enfermedades degenerativas del envejecimiento, presenta un escenario atractivo en el que se necesita encontrar explicación al papel todavía misterioso de este fascinante elemento de los cromosomas.

Telomerasa en células madre adultas

Las células madre adultas o somáticas son la fuente regeneradora de los distintos tejidos del or-

ganismo. Se ponen en acción cuando se produce un daño tisular y emigran desde sus nichos hasta el lugar que tienen que reparar o restaurar. Sin embargo, si se multiplican en exceso, o demasiado poco, pueden ser origen de cáncer o de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, respectivamente.

Uno de los eventos intrínsecos más conocidos de la célula que mejor describe el mecanismo del envejecimiento celular es el acortamiento de los telómeros en cada ronda de división celular (Harley, 1990). El ritmo al cual los telómeros se acortan con la edad es muy variable y puede ser influenciado por factores relacionados con enfermedades humanas típicas de la vejez, tales como la enfermedad cardiovascular y las infecciones, entre otras. Existe una correlación entre la longitud de los telómeros y el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca. También la longitud de los telómeros es un marcador predictivo de demencia o alteraciones cognitivas.

Recientemente, se ha descubierto que el comportamiento de las células madre está determinado por sus telómeros y la cantidad de telomerasa que contienen. Los telómeros y la telomerasa son determinantes de la mortalidad e inmortalidad celular, y su funcionamiento es uno de los mecanismos mejor conocidos en el control del cáncer y el envejecimiento. Mantener los extremos de los cromosomas en buen estado permite que las células madre funcionen eficazmente. Por ejemplo, cuando las células madre epiteliales tienen telómeros muy cortos no abandonan sus nichos ni regeneran la piel y el pelo de manera adecuada, lo cual provoca el envejecimiento prematuro de la piel; por el contrario, cuando la telomerasa se encuentra en exceso (lo que ocurre en más del 90% de los tumores), las células madre epiteliales abandonan masivamente sus nichos para regenerar los tejidos, por lo que la piel y el pelo crecen más de lo que es normal, y existe mayor posibilidad de que se formen tumores epiteliales. Estos descubrimientos indican que la longitud telomérica y la cantidad de telomerasa determinan el comportamiento de las células madre.

Los defectos en la longitud de los telómeros de las células madre preceden en el tiempo a la aparición de los primeros síntomas visibles de envejecimiento prematuro o de cáncer, por tanto, la medida de la longitud telomérica o de actividad de la telomerasa en células madre puede considerarse uno de los parámetros utilizables para el pronóstico de estas patologías.

Las terapias que permitiesen controlar estas variables en las células madre podrían ser beneficiosas en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y el cáncer. Para establecer posibles terapias celulares que no causen efectos secundarios indeseables, es esencial revelar los parámetros que determinan defectos, tales como el acúmulo de errores en la maquinaria de replicación, cambios en la fluidez de la membrana, daños por la acción de

las especies reactivas de oxígeno (ROS), aumento de los productos de glicosilación avanzada, resistencia a la insulina, reducción de la longitud de los telómeros, autoinmunidad y apoptosis.

Las células madre expresan la telomerasa a diferencia de la mayoría de las células somáticas. Sin embargo, en las células madre hematopoyéticas (HSC), la actividad telomerasa es baja, aunque suficiente para mantener los telómeros durante el envejecimiento, limitando su vida proliferativa. Por otro lado, en un modelo de trasplante seriado en ratón con sobreexpresión de telomerasa, las HSC de animales transgénicos y no transgénicos no pudieron ser trasplantados más de cuatro veces, lo que indica que otros mecanismos, que no son la telomerasa, limitan también la función de las células madre.

Además, la disfunción de los telómeros altera también el nicho de las células madre. Utilizando ratones *knockout* en telomerasa (Terc *-/-* o *telomerase RNA component -/-*), se ha demostrado que la carencia de la enzima induce alteraciones en el microambiente de la médula ósea por disminuir el compartimento de las células del estroma y reducir la capacidad de las células de la médula en su actividad de soporte de la hematopoyesis.

La actividad de soporte hematopoyético depende de la edad y se relaciona con el progresivo acortamiento de telómeros en estas células estromales. Por otra parte, la disfunción de los telómeros también altera la expresión de varias citoquinas en plasma de los ratones viejos Terc *-/-*, antes citados. Estos datos proporcionan evidencia clara de que el acortamiento de los telómeros no es el único mecanismo intrínseco implicado en el envejecimiento celular de las HSC. Dado que la pérdida de telómeros induce alteraciones asociadas a la edad en el ambiente de las células madre, esto puede alterar la función y el enraizamiento de las HSC en casos de trasplante de médula ósea.

En los últimos años se ha estudiado el papel específico de la telomerasa en diferentes compartimentos de células madre, en subtipos bien caracterizados, tales como las células madre hematopoyéticas (HSC), las células madre epidérmicas (ESC) y células madre neurales (NSC). Las HSC derivadas de humanos y de ratón pierden el DNA telomérico con la edad, a pesar de poseer actividad telomerasa detectable. Este progresivo acortamiento telomérico actúa como una barrera del desarrollo para las HSC, lo cual puede limitar la regeneración hematopoyética. En apoyo de esta idea, las HSC obtenidas a partir de ratones deficientes en Terc, con telómeros cortos, muestran una capacidad reducida para repoblar ratones irradiados.

Recientes aportes al rejuvenecimiento

La relación entre telómeros y envejecimiento se conoce desde 1990 a raíz de las investigaciones de C. Harley y Carol Greider, pues la ausencia de la te-

lomerasa es causa de una parte importante de los efectos adversos del envejecimiento. Por otro lado, algunos estudios previos habían observado que con el aumento de esta enzima se corría mayor riesgo de cáncer.

María Blasco y sus colaboradores han desarrollado un superratón en el que se han conseguido dos cualidades: aumentar la longevidad y potenciar la resistencia al cáncer. El aumento combinado de la telomerasa y de ciertos supresores tumorales ha dado como resultado un ratón transgénico que es más resistente al cáncer y envejece mucho más tarde.

La fórmula de este complejo hallazgo se ha basado en elevar la telomerasa en ratones resistentes al cáncer. Estos científicos han creado un ratón con mayor cantidad de Tert, gen que codifica la subunidad catalítica de la telomerasa, en combinación con el aumento en la expresión de los supresores tumorales p53, p16INK y p19ARF. En este ratón se conjuga el aumento de la longevidad y la resistencia al cáncer, en base a incrementar la expresión de Tert, con el aumento en la expresión de genes supresores tumorales.

El resultado del cruce de ratones modificados genéticamente ha dado lugar al superratón de laboratorio antes citado, que envejece más tarde, es más longevo y es resistente al cáncer. Este superratón presenta una buena coordinación neuromuscular a edades avanzadas, además de una mayor y mejor tolerancia a la glucosa, lo que supone menor riesgo de diabetes. Además, los tejidos de la piel y del tracto digestivo se mantienen como en ratones jóvenes durante más tiempo. El organismo de este superratón, diseñado con más cantidad de TERT/p53 y p16INK/p19ARF, muestra un retraso en el envejecimiento y un alargamiento de la vida. De hecho, este ratón a edad avanzada se comporta como los ratones jóvenes y tiende a vivir un 40% más que los normales, lo que en humanos equivaldría a superar los ciento veinte años.

Es la primera vez que se consigue revelar que la telomerasa puede frenar el envejecimiento. Estos autores han encontrado que el envejecimiento es un proceso genético ajustado de manera estricta a lo largo de la evolución, y que para modularlo de manera efectiva en un mamífero no basta con manipular un solo gen, sino que hay que hacer combinaciones de genes. El nuevo paso dado por este equipo de investigadores, ayuda a identificar los genes que son importantes para determinar y ajustar la esperanza de vida de las especies, sin aumentar con ello el riesgo de cáncer.

Sobre las futuras implicaciones clínicas, Blasco propone que, aunque no podemos conseguir humanos transgénicos, la función de los genes se puede mimetizar con fármacos. Ya hay algunos que aumentan la cantidad de p53 y también de la telomerasa. Actualmente están en fase clínica para el cáncer (p53) y para enfermedades de envejecimien-

to precoz debido a acortamiento prematuro de los telómeros (Tert).

Ante la duda razonable de que pueda existir algún riesgo real en el incremento de los telómeros en el ser humano, se puede concluir que esto no sería un riesgo, sino un beneficio, siempre que fuera acompañado de un aumento de los genes supresores, para evitar el riesgo del cáncer.

Patologías relacionadas con el acortamiento de telómeros

La velocidad a la que se acortan los telómeros está influenciada por factores que aceleran el envejecimiento, tales como el **estrés**, el **tabaco**, el **alcohol** y la **obesidad**. La longitud de los telómeros parece ser predictiva de demencia y de alteraciones cognitivas. Algunos síndromes humanos se caracterizan por mutaciones en los genes de la telomerasa, y dan lugar a ritmos acelerados de acortamiento telomérico con la edad. Entre estos se incluyen algunos casos de disqueratosis congénita, anemia aplásica y fibrosis idiopática pulmonar.

Los pacientes con disqueratosis congénita acumulan mutaciones en componentes del complejo telomerasa, que dan lugar a una disminución de la estabilidad de la telomerasa y a telómeros más cortos. Estas mutaciones pueden afectar a uno u otro de los genes Tert y Terc, en pacientes con la variante de disqueratosis congénita dominante autonómica, o también al gen Dkc1, que codifica una proteína que interacciona con la telomerasa implicada en la estabilidad de Terc y en el procesamiento de RNA pequeño nucleolar, en pacientes con la forma de enfermedad asociada a X.

Los pacientes con disqueratosis congénita desarrollan muchas de las patologías demostradas en el modelo experimental de ratón con deficiencia en Terc, tales como corta estatura, hipogonadismo e infertilidad, defectos en la piel y del sistema hematopoyético, fallos en la médula ósea y muerte prematura. Además, al igual que los ratones deficientes en Terc, los pacientes con esta dolencia muestran también una elevada inestabilidad cromosómica a medida que envejecen, lo cual está de acuerdo con una pérdida telomérica más rápida. Finalmente, estos enfermos y los ratones deficientes en Terc muestran afectada la progenia lo que hace pensar que los telómeros cortos contribuyen al padecimiento de la enfermedad. Una diferencia importante existe entre los pacientes con esta patología y los ratones deficientes en Terc, y es que los enfermos muestran elevada incidencia en cáncer espontáneo, mientras que esto no ocurre a los ratones deficientes en Terc, excepto en aquellos con deficiencia en p53 y sobreexpresión de TRF2. Una razón que puede explicar esta diferencia es que, en contraste con los ratones deficientes en Terc, los pacientes con esta enfermedad retienen todavía genes de la telomerasa, que pueden ser activados durante la tumorigénesis.

Un número de pacientes diagnosticados con anemia aplásica muestran también mutaciones en los genes de la telomerasa Tert y Terc, lo que ocasiona un acortamiento acelerado de los telómeros y muerte prematura. Recientemente se han encontrado mutaciones en los componentes de la telomerasa en algunos casos de fibrosis idiopática pulmonar, que es una enfermedad letal, de aparición en adultos, caracterizada por fibrosis pulmonar y fallo respiratorio, cuya patología se debe a deficiencias en la regeneración celular asociada al acortamiento de los telómeros.

Además de las enfermedades citadas en el párrafo anterior, que coinciden en actividad de una telomerasa defectuosa y telómeros cortos, se han caracterizado otras enfermedades de síndromes asociados al envejecimiento, producidas por mutaciones en las proteínas de reparación del ADN, tales como, el síndrome de rotura Nijmegen (Nbs1), la enfermedad similar a la ataxia telangiectasia (Mre11), el síndrome de Werner (WRN), el síndrome de Bloom (BLM), la ataxia telangiectasia (ATM) y la anemia de Fanconi (proteínas codificadas por genes FANC), muchas de las cuales interaccionan con la proteína de unión a los telómeros TRF2. Los síndromes de Werner, Bloom y ATM, han sido reproducidos en ratón, solo en combinación con deficiencia en telomerasa y telómeros cortos, en el contexto de modelo de ratón deficiente en Terc.

Conclusiones

El acortamiento de los telómeros es un hecho que ocurre cuando el organismo envejece y también, por mutaciones en la telomerasa, se aceleran enfermedades humanas como la disqueratosis congénita, la fibrosis idiopática pulmonar y la anemia aplásica. Los individuos con estas enfermedades y los ratones deficientes en Terc, muestran una menor expectativa de vida que coincide con una pérdida prematura de renovación de tejidos, lo que indica que la telomerasa es un factor limitante de la homeostasis tisular y la supervivencia del organismo. Estos hallazgos presentan especial relevancia, ya que sugieren que la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros pueden afectar directamente la capacidad de las células madre para renovación y regeneración de los tejidos. De ser esto cierto, la disfunción de las células madre provocada por el acortamiento de telómeros ha de ser uno de los mecanismos responsables del envejecimiento del organismo tanto en ratones como en humanos. Los inhibidores de la telomerasa **no serían** convenientes como primer tratamiento para el cáncer, ya que es necesario un largo período de espera antes de que pueda observarse un freno en la proliferación celular. Parece razonable pensar que los inhibidores de la telomerasa han de ser administrados como agentes quimiopreventivos o después de la eliminación de la masa tumoral por cirugía o por quimioterapia.

Existe también el peligro de que los inhibidores de la telomerasa originen efectos colaterales no deseables en células normales proliferativas, tales como las células germinales y las células somáticas progenitoras. La discusión sobre las aplicaciones de los inhibidores de la telomerasa como terapia del cáncer, ha sido casi completamente confinada a su uso en la quimio-prevencción y quimioterapia. En teoría, los inhibidores de la telomerasa presentan la posibilidad de un uso amplio. Las repeticiones teloméricas se han caracterizado en diversos organismos parásitos, y la actividad de la enzima se ha detectado en el *Plasmodium falciparum*. Estas observaciones sugieren que puede ser posible obtener ventajas de las diferencias entre parásito y hospedador o enzimas fúngicas para diseñar selectivamente fármacos tóxicos. A pesar de las posibles aplicaciones de los inhibidores de la telomerasa en la terapia del cáncer, estos inhibidores, en otros organismos, no afectarían la telomerasa en células progenitoras del hospedador reduciéndose así el riesgo de efectos colaterales indeseables. Nuestro conocimiento de la biología básica del mantenimiento de la longitud telomérica sugiere que el descubrimiento de nuevos fármacos anti-telomerasa representaría una nueva clase de agentes terapéuticos actuando sobre un mecanismo diferente.

Bibliografía

1. Autexier C, Greider CW. Telomerase and cancer: revisiting the telomere hypothesis. *Trends Biochem Sci.* 1996; 21(10):387-391.
2. Banks DA, Fossel M. Telomeres, cancer and aging. *Altering the human life span.* J Am Med Assoc. 1997; 278:1345-1348.
3. Benito de las Heras M. Senescencia replicativa y telomerasa. (eds. Cascales M, Cabezas JA y García Barreno P) RANF /Instituto de España. Madrid. En: *Bioquímica y fisiopatología del envejecimiento.* 2003; pp. 91-101.
4. Blackburn EH. Telomeres. *Annu Rev Biochem.* 1992; 61:113-129.
5. Blasco MA. Telomeres and human disease: aging, cancer and beyond. *Nature Rev Genetics.* 2005;6:611-622.
6. Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nature Rev Genetics.* 2007;8: 299-309.
7. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biology.* 2007;3:640-649.
8. Bodnar AG, Oullette M, Frolkis M, *et al.* Extension of life span by introduction of telomerase into normal cells. *Science* 1998;279:349-352.
9. Boticario C, Cascales M. Telómeros, envejecimiento y cáncer. UNED. Plasencia. En: *¿Por qué tenemos que envejecer? y enfermedades relacionadas.* 2009; pp. 115-145.
10. Bryan TM, Cech TR. Telomerase and the maintenance of chromosome ends. *Curr Opin Cell Biol.* 1999; 11:318-324.
11. Cascales M. Telómeros, Telomerasa, Senescencia y Cáncer. *Anales Real Acad Doctores.*1999;3: 83-101.
12. Cascales M. Senescencia replicativa. Telómeros, telomerasa y cáncer. En: *Estrés Oxidativo, Envejecimiento y Enfermedad.* Instituto de España. Madrid.1999; pp. 235-266.
13. Chiu CP, Harley CB. Replicative senescence and cell immortality: The role of telomeres and telomerase. *PSEBM.* 1997;214: 99-106.
14. Cohen S, Graham M, Lovrecz G, Bache N, Robinson P, Reddel R. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. *Science.* 2007; 315:1850-1853.
15. Flores I, Cayuela ML, Blasco MA. Telomerase regulation and stem cell behaviour. *Curr Opin Cell Biol.* 2006;18:254-260.
16. Geserick C, Blasco MA. Novel roles for telomerase in aging. *Mech Ageing Dev.* 2006;127:579-583.
17. Goldstein S. Replicative senescence: the human fibroblast comes of age. *Science.* 1990;249:1129-1133.
18. Gonzalo S, Jaco I, Esteller M, Blasco MA. DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. *Nature Cell Biology.* 2006; 8:416-424.
19. Gonzalo S, García-Cao M, Blasco MA. Role of RB1 family in stabilizing histone methylation at constitutive heterochromatin. *Nat Cell Biol.* 2005;7:420-428.
20. Greider CW. Telomere length regulation. *Annu Rev Biochem.*1996; 65:337-365.
21. Greider CW. Telomeres do D-loop-T-loop. *Cell.*1999; 97:419-422.
22. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell.* 1985;43:405-413.
23. Harley CB. Human ageing and telomeres. *Ciba Found Symp.* 1997;211:129-139.
24. Hamilton SE, Corey DR. Telomerase: Anti-cancer target or just a fascinating enzyme? *Chemistry & Biology.* 1996;3:863-867.

Linfoma de células B primario de mama en una paciente con sida. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Dres M. Valerga,¹ E. Maiolo²

¹ Médico asistente. Sala XVI - División B, VIH - sida.

² Jefa de Unidad XVI - División B, VIH - sida.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Resumen

Los LNH constituyen la segunda neoplasia más frecuente en pacientes con VIH. Estas neoplasias están ligadas a la inmunodeficiencia, suelen ser de período de latencia prolongado y más frecuentes en hombres. Más del 95% de estas neoplasias son de fenotipo B, de alto grado de malignidad, extranodales y representan la causa de muerte en un 12% al 16% de los casos. El linfoma no Hodgkin primitivo de mama (LPM) es una entidad infrecuente, que representa el 2,2% de todos los linfomas extranodales y el 0,5% de todas las neoplasias malignas de la mama. Se presenta una mujer con sida y linfoma primario de mama.

Palabras claves. Linfoma mamario, linfoma no Hodgkin, sida.

Primary B-cell Lymphoma of the Breast in an AIDS Patient. Case Report and Literature Review

Summary

NHL is the second most common neoplasm in patients with HIV. It is linked to immunodeficiency, tends to have a long latency period and is more common in men. More than 95% of these neoplasms are of phenotype B, high-grade, extranodal and are the cause of death in 12% to 16% of cases. Primitive non-Hodgkin lymphoma of the breast is a rare entity, accounting for 2.2% of all extranodal lymphomas and 0.5% of all breast malignancies. A woman with AIDS and primary breast lymphoma is presented.

Keywords. Breast lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, AIDS.

Introducción

El incremento en la incidencia de neoplasias de estirpe linfoide, en especial linfomas no Hodgkin (LNH), en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se puso de manifiesto en 1982, poco después de las primeras descripciones de casos de sida. En 1985, el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés), incluyó al linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad y al linfoma cerebral primario en la lista de enfermedades marcadoras de

Correspondencia. Dr. Mario Valerga
Correo electrónico: mvalerga59@gmail.com

sida y, en 1987, se añadió el LNH de grado intermedio de malignidad.¹

En los últimos años, se han reconocido algunos subtipos del LNH muy infrecuentes, pero de aparición casi exclusiva en pacientes con infección por el VIH, como el linfoma primario de cavidades serosas, el linfoma anaplásico de células grandes, los linfomas plasmoblastos, los linfomas tipo MALT, los linfomas de fenotipo B de bajo grado de malignidad y la leucemia linfática crónica.²

Los LNH constituyen la segunda neoplasia más frecuente en pacientes con VIH después el sarcoma de Kaposi. Son neoplasias ligadas a la inmunodeficiencia, de período de latencia prolongado y más frecuente en hombres. Se estima que entre el 30% y el 40% de los pacientes con VIH desarrollará una neoplasia en el curso de la historia natural de su enfermedad.³

La prevalencia de LNH en pacientes seropositivos para el VIH es de 3% a 5%.⁴ Más del 95% de estas neoplasias son de fenotipo B, de alto grado de malignidad, extranodales y representan la causa de muerte en un 12% al 16% de los casos.⁵

Se presenta un caso de linfoma primario de mama en una paciente con enfermedad VIH/sida.

Caso clínico

Paciente de 41 años de edad con serología positiva para el VIH desde hacía 4 meses. La paciente era heterosexual, no adicta y no presentaba otros antecedentes patológicos. Ingresó en la Sala XVI del Hospital Muñiz por presentar fiebre de 38° C vespertina, con sudoración nocturna y dolor en la mama derecha. Refería, además, hiporexia no selectiva y pérdida de 10 kg de peso en el último mes.

A su ingreso se encontraba lúcida, subfebril (37° C), globalmente orientada y presentaba palidez cutáneo-mucosa. Se observó asimetría de las mamas, con un aumento de tamaño de la mama derecha, la cual se apreciaba a tensión, eritematosa y dura, sin áreas fluctuantes y con retracción del pezón (Figura 1). Se palpó nódulo subareolar, duro, indoloro y de superficie irregular, que impresionaba estar adherido a planos profundos pero no a la piel, de aproximadamente 3 x 4 cm. Asimismo, se palpaba una adenomegalia dura, indolora, adherida a planos profundos, pero no a la piel, de aproximadamente 2 x 2 cm.

El resto de la exploración física fue normal.

Análisis hemático: Hto 28% - Leucocitos 7000/mm³ (N78 - L 15 - M 4 - B 2 - E 1) - VSG: 100 mm³ hora - Plaquetas 305000/mm³ - TGO 12 UI/l - TGP 15UI/l - FAL 130 UI/l - Glucemia 98 mg/dl - Urea 12 mg/dl - Creatinina 0.70 mg/dl - Na⁺ 135 mEq/l - K⁺ 3.5 mEq/l - LDH 750 UI/l - VDRL no reactiva - Quick 100% - KPTT 29" - CD₄: 114/mm³ (14%) - CD₈:

1002/mm³ (68%) - Carga viral para VIH: 1.000.000 copias/ml - Log 4.9.

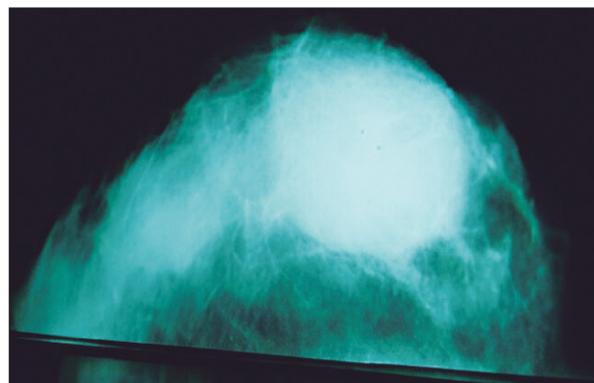
La serología para hepatitis B y C y chagas resultaron negativas.

La ecografía abdominal resultó normal y la mamografía mostró una imagen nodular retroareolar de bordes poco definidos, asociado a imagen densa derecha de densidad similar (Figura 2).

Figura 1. Asimetría de mamas con aumento de tamaño de mama derecha la cual se aprecia a tensión, eritematosa, con circulación colateral, sin áreas fluctuantes y con retracción del pezón.

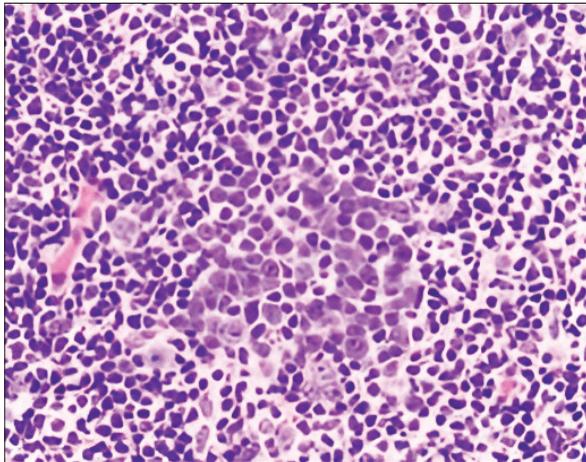


Figura 2. Mamografía: imagen nodular retroareolar de bordes poco definidos asociado a imagen densa derecha de densidad similar.



Se realizó una punción aspirativa con aguja fina del nódulo mamario, que mostró la presencia de colgajos de células atípicas de probable etiología linfóide. Se procedió a la exéresis de la adenopatía axilar derecha, cuyo informe anatómopatológico fue linfoma difuso de células grandes de tipo B (Figura 3).

Figura 3. Histología: (HE - 40X): proliferación celular linfoide monomorfa, centrocítica y centroblastica que adopta un patrón nodular.



La inmunohistoquímica para linfomas resultó positiva para CD45, CD20, CD79, EMA, CD138 y VS38c, con un índice de proliferación determinado por Ki67 del 90% y negativa para CD3, CD10, ALK y Bcl 6.

La biopsia de médula ósea no mostró infiltración neoplásica.

Se inició tratamiento antirretroviral con emtricitabina, tenofovir y efavirenz y se realizó consulta con Hematología. Se indicó inicio del tratamiento quimioterápico con esquema CHOPR (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona + rituximab).

La paciente fue dada de alta luego del primer ciclo de quimioterapia, mejorada, para su seguimiento ambulatorio.

Discusión

El linfoma no Hodgkin primitivo de mama (LPM) es una entidad muy poco frecuente, que representa el 2,2% de todos los linfomas extranodales y el 0,5% de todas las neoplasias malignas de la mama.⁶

Es más frecuente en mujeres y tiene, con respecto a la edad, una curva de presentación bimodal con picos de incidencia a las 40 y a los 70 años.⁷

En 1972, Wiseman y Liao describieron los cuatro criterios diagnósticos de LPM, que consisten en nódulo mamario, ausencia de diagnóstico previo de linfoma extranodal, ausencia de enfermedad diseminada excepto la adenomegalia axilar homolateral y el diagnóstico histológico realizado por biopsia.⁸

Se han postulado como factores de riesgo para el desarrollo del LPM a algunas infecciones virales como el VIH, el CMV, el virus de la hepatitis C y el virus de Epstein Barr, la inmunosupresión, las enfermedades autoinmunes y la exposición a algunas sustancias como la dioxina.⁹

En 1997, Keech y Creech describieron una forma especial de LPM, el linfoma anaplásico de células T/NK, asociada a implantes mamarios. Estas neoplasias suelen ser CD 30 + y ALK negativos.¹⁰

Los pacientes suelen presentarse con un nódulo mamario único, indurado e indoloro, acompañado de adenomegalia axilar homolateral y retracción del pezón o secreción por este. Otros síntomas secundarios pueden ser fiebre y pérdida de peso.¹¹

El diagnóstico diferencial en estos casos incluye el cáncer de mama, el linfoma y las enfermedades granulomatosas oportunistas que afectan a pacientes con sida, como la tuberculosis y la histoplasmosis.¹²

La ecografía mamaria suele mostrar una masa solitaria hipervascularizada, en tanto que la mamografía permite observar un nódulo solitario con aumento de densidad difusa de la glándula mamaria.¹³

El procedimiento que representa el *gold standard* en el diagnóstico es la biopsia del nódulo o de la adenomegalia, con su correspondiente estudio anatómo-patológico. El tipo histológico más frecuente es el linfoma no Hodgkin difuso de células B de alto grado de malignidad.¹⁴

El tratamiento debe incluir terapia antirretroviral y quimioterapia con esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona). En pacientes con CD 20+ por inmunohistoquímica, se ha postulado el uso del anticuerpo anti CD20, rituximab, que ha demostrado ser efectivo en la mejoría y supervivencia de estos pacientes.¹⁵

En el caso de nuestra paciente, la presencia de una masa única con eritema obligó a realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma inflamatorio de la mama y con las granulomatosis oportunistas asociadas al sida.

Bibliografía

- Valerga M, Viola C, Cugliari M, Macías J, Vivas C., Shtirbu R. Asociación linfoma /tuberculosis amigdalina en una paciente HIV+. Rev Arg Infect. 2000;8(6):19-22.
- Valerga M, Cugliari M, Viola C, Vivas C, Macías J, Corrado R, Shtirbu R. Doble neoplasia marcador de sida con compromiso ocular en una mujer VIH positiva. Rev Arg Infect. 2000;8(7):17-22.
- Corti M, Villafañe MF. Linfomas no Hodgkin asociados al sida. Hematología. 2013;17(2):153-8.
- Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients. Ann Intern Med. 1988;108:744-53.
- Bigar RJ, Curtis RE, Cove TR, Rabicin CS, Melbye M. Risk of the other cancers following Kaposi's sarcoma: relation to acquired immunodeficiency syndrome. Ann J Epidemiol. 1994;139:362-8.

6. Meklaa A, El Kharass A. Lymphome malin non hodgkinien du sein et VIH: à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal*. 2017;27:27.
7. Meerkotter D, Rubin G, Joske F, *et al*. Primary lymphoma of the breast: a rare entity. *J Radiol case report*. 2011;5:1-9.
8. Wiseman C, Liao K. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;9:1705.
9. Duncan V, Reddy V, Jhala N, Chhieng D, Jhaka D. Non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a review of 18 primary and secondary cases. *Ann Diagn Pathol*. 2006;10(3):144-8.
10. Keech J, Creech B. Anaplastic lymphoma in a patient to a saline - filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100(2):554-5.
11. Melo A, Silva S, Ferreira C, Pereira R, Esteves A, Abreu Marques R, Moreira H, Avelar P. Primary breast lymphoma: A mimic of inflammatory breast cancer. *International Journal of Surgery*. Case report. 2018;53:410-3.
12. Corti M, Messina F, Santiso G, Maiolo E, Valerga M, Negroni R. Disseminated histoplasmosis with breast abscess in female with AIDS: report a case and review of the literature. *Medical Micology*. 2016;2(3):1-3.
13. Gkali C, Chalazonitis A, Feída E, Giannos A, Sotiropoulou M, Dimitrakis C, Loutradis D. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast. Ultrasonography, elastography, digital mammography, Contrast-Enhanced digital mammography and pathology findings. *Ultrasound Quaterly*. 2015;31(4):279-82.
14. Romero-Guadarrama M, Hernández-González M, Durán-Padilla M, Rivas-Vera S. Primary lymphomas of the breast: a report of 5 years at the Hospital General de Mexico. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2009;13:78-81.
15. Chanan- Khan A, Holkova B, Goldenberg A, Pavlick A, Demopoulos R, Takeshita K. Non-Hodgkin lymphoma presenting a breast in patients with HIV infection: A report of three cases. *Leukemia & Lymphoma*. 2005;46(8):1189-93.

Reporte de caso de dengue clásico a predominio de sintomatología dermatológica en el marco de la epidemia en la provincia de Misiones 2023-2024

Dr J C Falkowski

Instituto Previsión Social Misiones Policonsultorio. FCEQyN. Universidad Nacional de Misiones. Universidad Católica de las Misiones.
Misiones, Argentina.

Resumen

Se presenta un caso femenino de dengue clásico (DC) en el marco de la epidemia 2023-2024 en la provincia de Misiones, con predominio de síntomas dermatológicos de exantemas máculo papulosos, habonosos y eritrodermicos sobre los síntomas sindrómicos cardinales. Las lesiones presentan componente humoral y de extravasación, sin diátesis ni componentes purpúricos apreciables, presentando una rápida y efectiva evolución al eritema y la normalización con tratamiento antihistamínico y corticoide parenteral. De la misma manera se evalúan alteraciones analíticas hematológicas y hepáticas de gran magnitud, con escasa repercusión clínica, que se mensu-

ran en función del riesgo relativo al dengue hemorrágico (DH) y el pronóstico de la paciente.

Palabras claves. Dengue clásico, exantemas, lesiones dermatológicas.

Case of Classic Dengue with Predominance of Dermatologic Symptoms in the 2023-2024 Epidemic in the Province of Misiones

Summary

A female case of classic dengue (DC) is presented in the context of the 2023-2024 epidemic in the province of Misiones, with a predominance of dermatologic symptoms of maculopapular, hives, and erythrodermic rashes overlapping the cardinal syndromic symptoms. The lesions have a humoral and extravasation component, without any significant diathesis or purpuric components, showing rapid and effective progression to erythema and normalization with antihistamine and parenteral corticosteroid treatment. Similarly, hematologic and hepatic analytical alterations of great magnitude are evaluated, with little clinical impact, measured in terms of relative risk for hemorrhagic dengue (HD) and the prognosis of the patient.

Keywords. Classic dengue, rashes, dermatological lesions.

Correspondencia. Dr J. C. Falkowski
Correo electrónico: jcfalko@gmail.com

Introducción

El dengue es una enfermedad causada por un virus que se transmite a través de la picadura de un mosquito perteneciente al género *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti*, vector de la enfermedad. Este mosquito tiene hábitos domiciliarios, por lo que la transmisión es predominantemente doméstica. El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae* y existen cuatro variantes, los serotipos DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4. La inmunidad es serotipo-específica, por lo que la infección con un serotipo determinado confiere inmunidad permanente contra el mismo (inmunidad homóloga), y solo por unos meses contra el resto de los serotipos (inmunidad heteróloga).

Aunque, en teoría, una persona podría padecer dengue hasta cuatro veces a lo largo de su vida (una por cada serotipo), hasta el momento solo se han comprobado hasta tres infecciones en un mismo individuo, pudiendo determinarse dos formas clínicas: el dengue clásico (DC) en sus diferentes grados de gravedad y el dengue hemorrágico (DH). Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. El dengue es un problema creciente para la salud pública mundial, debido a varios factores: el cambio climático, el aumento de la población mundial en áreas urbanas de ocurrencia rápida y desorganizada, la insuficiente provisión de agua potable que obliga a su almacenamiento en recipientes caseros habitualmente descubiertos, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables, que sirven como criaderos de mosquitos al igual que los neumáticos desechados. El comportamiento del dengue en la provincia de Misiones podría definirse actualmente como endémico, aunque la ocurrencia de casos se correlaciona con los meses de mayor temperatura (noviembre a mayo), en estrecha relación con la ocurrencia de brotes en los países limítrofes. De acuerdo con el último Boletín Epidemiológico, desde la semana epidemiológica 31/2023 a la semana epidemiológica 02/2024, Misiones registró un total más de 1860 casos positivos de dengue, lo que genera una gran preocupación entre las autoridades locales, siendo en la región NEA el predominio de los serotipos DEN 1 y 3.

Caso clínico

Paciente de 36 años, con síndrome de dengue diagnosticado por clínica, y nexa epidemiológico iniciado en la semana epidemiológica 5, fecha 29 de enero de 2024. Presenta un síndrome con escasa fiebre y dolor muscular, cefalea, astenia, disgeusia y síntomas digestivos, tales como discreto dolor abdominal y diarrea. No se han demostrado manifesta-

ciones hemorrágicas leves tales como epistaxis, gingivorragias, petequias, púrpuras o equimosis; se ha verificado extravasación sin que tenga significado hemodinámico. Sin embargo, las manifestaciones principales fueron exantemas variados máculo-papuloso confluyente en exantema eritrodérmico extenso de la piel combinado con exantema habonoso y exantema vesículo/ampoloso: caracterizado por lesiones elevadas con contenido seroso y de diámetro variable, pruriginosos y dolorosos simétricos en miembro superior (Figuras 1 y 2). Las pruebas de Nikolsky gingival y del lazo fueron negativas, lo que evidenció escasos fenómenos de diástasis capilar. Al examen clínico no se constataron alteraciones en los aparatos respiratorio y cardiovascular. El abdomen se constató blando, depresible e indoloro, con ligera hepatomegalia de 2 traveses de dedo.

Figuras 1 y 2. Lesiones exantemáticas simétricas bilaterales, día 5 del inicio febril.



Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales sobre el origen del síndrome se relacionaron en forma directa con el dengue clásico; no obstante, también podrían ser manifestaciones dérmicas menos caracterizadas de sika o chikunguña por su aparición de tipo viral tropical, como también lesiones herpética de zoster, o penfigoide ampular. Sin embargo la clínica infectológica, la distribución centrífuga, simétrica, la ausencia de componente purpúrico (verificado por vitropresión) y la evolución rápida favorable orientan al diagnóstico principal.

Exámenes complementarios

Los estudios complementarios que se realizaron fueron principalmente de laboratorio: en el día 7 desde el inicio de la fiebre, se encontraron valores de hematocrito 36%, neutrófilos segmentados 23% (normal 40%-75%) y linfocitosis relativa 51% (normal 10%-45%), monocitosis relativa 18% (normal 2%-12%). Los valores de creatinemia, uremia y los demás parámetros metabólicos se encontra-

ron en intervalos de normalidad. En tanto, el hepatograma reveló bilirrubina directa 0,35 mg/dl y bilirrubina indirecta 1,2 mg/dl. Con enzimas hepáticas fosfatasa alcalina (FASA) normales, gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) 348 u/l (mayor a 10xN), aspartato transaminasa (AST) 304 u/l (mayor a 10xN), alanina aminotransferasa (ALT) 171 u/l (mayor a 5xN). Por las lesiones exantemáticas se solicitaron VES e IgA, con resultados normales; los valores de IgE fueron de 897 iu/ml (mayor a 8xN). En la analítica urinaria se verificó una densidad y pH normales (1,015 y 7 respectivamente) con campos de abundante eritrocitos y hemoglobinuria +++, sin cilindruria, ni proteinuria, ni leucocituria y escasos filamentos. No se requirieron estudios de imágenes ni anatomopatológicos.

Evolución

La consulta médica se realizó el día 5 del inicio febril y se constataron las condiciones clínicas de la paciente, encuadrándose en caso de dengue clásico, manteniendo el tratamiento protocolar antifebril de paracetamol 2 gr diarios, con abundante hidratación. Las lesiones dermatológicas se trataron en forma conservadora, con una dosis parenteral de fosfato 3 mg. + acetato de betametasona 3 mg, asociado a 20 mg de cetirizina el primer día seguido de la misma por 10 mg/día durante 10 días. Las lesiones evolucionaron de las formas exantemáticas a las eritematosas en forma rápida, en 72 horas de iniciado (Figuras 3 y 4), y con posterior desaparición

Figuras 3 y 4. Evolución de las lesiones exantemáticas a eritemas simétricas bilaterales, día 8 del inicio febril, y posterior resolución al día 12 del inicio febril.



a las 96 horas con el plan terapéutico aplicado. Se realizó posterior manejo con emulsión de vitamina A y alantoína para reepitelización. Los valores hemáticos presentaron normalización en los laboratorios de seguimiento a las 120 horas de iniciado el tratamiento (día 12 de iniciada la fiebre), con descenso de los valores de las enzimas hepáticas hasta posterior normalización.

Discusión

La etapa febril, que es de duración variable (entre 3 y 6 días en niños, y 4 a 7 días en adultos), se asocia a la viremia, durante la cual existe una alta posibilidad de transmisión de la enfermedad si la persona es picada por un mosquito vector. En esta etapa, el paciente puede tener, además de fiebre, dolor muscular y articular, cefalea, astenia, exantema, prurito y síntomas digestivos, tales como discreto dolor abdominal y, a veces, diarrea. Es frecuente la presencia de leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia e incremento de las transaminasas. Algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones hemorrágicas leves, tales como epistaxis, gingivorragias, petequias, púrpuras o equimosis, sin que correspondan a un cuadro de dengue grave. También, en algunos pacientes, puede detectarse extravasación plasmática, pero sin que tenga significado hemodinámico. Los pacientes pueden requerir internación para una mejor observación o para un tratamiento de reposición de líquidos o de sangre. Estos pacientes NO serán considerados como casos de dengue grave. Para esta clasificación se requieren otros parámetros que pueden ser revisados en la bibliografía. El período durante el cual se produce la caída de la fiebre y hasta 48 horas después es el momento en el que, con mayor frecuencia, los enfermos pueden presentar complicaciones; y es la clave del manejo médico de atención primaria, en un contexto de epidemia, de optimización de recursos y en la evaluación temprana de la decisión de internación. Debemos dar una dimensión a la magnitud de la evolución del dengue en el marco de una epidemia, donde el diagnóstico no siempre será serológico y en los que muchos casos no llegarán a la atención primaria. En la provincia de Misiones se registraron once óbitos por dengue entre diciembre de 2023 y febrero de 2024, por lo cual se podría determinar en forma indirecta una incidencia de 22.000 nuevos casos en el período considerado, a partir de una mortalidad proyectada por la autoridad sanitaria de 0,05%.

De las series internacionales, el vómito, y el hígado palpable por debajo de la parrilla costal, la hematuria microscópica estuvieron asociados con DH con riesgos relativos entre 1,8 y 2,5 (p menores a 0,002), las hemorragias nasales y

gingivales presentan menor valor predictivo. Estas asociaciones se sostienen en el análisis multivariado, con excepción de las observadas para exantema y hemorragia nasal. La aparición de exantema no es una variable predictiva, dado que presenta un riesgo relativo de entre 0,79 y 1,52 (p 0,57), como en el caso presentado; con una importante presencia sintomática y repercusión en la percepción del paciente; pero con escasa importancia en la gravedad y pronóstico del caso. El recuento de plaquetas tomado durante la valoración inicial y el hematocrito presentan un mayor valor predictivo, como se constata en la bibliografía. El tratamiento del paciente se abordó con un criterio conservador, siendo elegibles otros tratamientos menos accesibles, como, por ejemplo, metilprednisona 10 mg por 10 días asociado a hidroxicina 10 mg/día. El médico de atención primaria debe estar capacitado para evaluar los complejos sindrómicos menos frecuentes, en este caso con predominio de lesiones exantemáticas, en el tamizaje diagnóstico de los casos graves o de DH de mucha menor prevalencia; en el marco de procesos epidémicos comunitarios y la disponibilidad de los recursos.

Bibliografía

1. Guía para el equipo de salud N°. 2 (3ra edición) ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X (en línea).
2. Díaz-Quijanoa FA, Martínez-Vega RA. Indicadores tempranos de gravedad en el dengue. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23(9):529-32.
3. Jaenisch T, Wills B. Resultado del estudio DENCO. TDR/WHO Reunión de Expertos en la Clasificación y Manejo de casos de Dengue. Implicaciones del Estudio DENCO. WHO, Ginebra, 30 de septiembre – 1° de octubre de 2008.
4. Martínez E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2006;20(1):60-74.
5. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington: Publicación Científica. 1995;548:110.
6. Ramírez-Ronda C, García CD. Dengue in the western hemisphere. *Infect Dis Clin North Am*. 1994;8:107-29.
7. Henchal EA, Putnak R. The dengue viruses. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:376-96.
8. González G, Méndez A. Dengue, espectro clínico. *Tribuna Médica*. 1999;99:203-18.
9. <https://www.telam.com.ar/notas/202402/654713-misiones-nueva-muerte-dengue.html>. Consultado el 18/2/24.
10. Alerta Epidemiológica 22 de diciembre de 2023 – SE 51. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-12/alerta-dengue_23-12-2023.pdf extraído 18/2/2024

Aspectos de la vida y obra del Dr. Bernardo Alberto Houssay

Dres Alejandro F. De Nicola,¹ Damasia Becú,² Ricardo J. Losardo,³ Victoria Lux,⁴ Julieta Sepich,⁵ Santiago Palazzo⁶

¹ Presidente de la Fundación del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME).

² Secretaria de la Fundación del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME).

³ Miembro Honorario Nacional de la Asociación Médica Argentina (AMA).

⁴ Directora del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME).

⁵ A cargo del archivo de la Casa Museo Houssay.

⁶ Director Ejecutivo de la Fundación para la Educación, la Ciencia y la Cultura (FECIC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Con motivo del Día Mundial de la Ciencia y la Tecnología, se realizó en la Casa Museo Bernardo Houssay un conversatorio en el que expertos biógrafos resaltaron algunos aspectos de la trayectoria profesional del Premio Nobel de Medicina de 1947, destacando su actividad como investigador en fisiología y sus cualidades humanas. Estos importantes estudiosos del tema compartieron sus conocimientos en un selecto auditorio.

Palabras claves. Bernardo Alberto Houssay, Premio Nobel, investigación científica, biografía, historia de la medicina.

Aspects of the life and work of Dr. Bernardo Alberto Houssay

Summary

On the occasion of World Science and Technology Day, a discussion was held at the Bernardo Houssay House Museum in which expert biographers highlighted some aspects of the professional career of the 1947 Nobel Prize in Medicine, highlighting his activity as a researcher in physiology and his human qualities. These important scholars of the subject shared their knowledge in a select audience.

Keywords. Bernardo Alberto Houssay, Nobel Prize, Scientific Research, Biography, History of Medicine.

El motivo de esta reunión es celebrar el **Día Mundial del Científico** que, justamente, se conmemora por el nacimiento del doctor Bernardo A. Houssay (BAH), el 10 de abril de 1887. En esta reunión realizada el 10 de abril de 2023, se dan cita personalidades de instituciones muy prestigiosas relacionadas con su vida.

Por un lado, la **Fundación para la Educación, la Ciencia y la Cultura** (FECIC), una institución que recibió el legado personal de BAH, y también dueña de su casa que se hizo museo, conocida como

Correspondencia: Lic. Santiago Palazzo
Correo electrónico: spalazzo@fecic.org.ar

Casa Museo Bernardo Houssay. Acompañan, destacados integrantes de otras dos organizaciones muy ligadas a la historia de BAH: el **Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME)** y la **Asociación Médica Argentina (AMA)**.

Sería oportuno destacar que BAH fue creador

del **IBYME**, así como del **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)** y de la **FECIC**, entre otras.

Lamentablemente, BAH falleció en septiembre de 1971, dos meses antes de que la FECIC diera inicio a sus actividades, en noviembre del mismo año.

“Flyer” invitación del conversatorio, realizado el 10 de abril de 2023 en la Casa Museo Bernardo Houssay.

10 de Abril, 11hs.

CONVERSATORIO SOBRE LA VIDA Y OBRA DEL DR. HOUSSAY

En la Casa Museo Bernardo Houssay (Viamonte 2790, CABA).

DISERTAN:

- Dr. Alejandro F. de Nicola**, integrante del Consejo Directivo del IBYME y de su Fundación e investigador.
- Dra. Damasia Becú**, integrante del Consejo Directivo del IBYME y de su Fundación e investigadora.
- Dra. Victoria Lux**, integrante del Consejo Directivo del IBYME y de su Fundación e investigadora.
- Dr. Ricardo Losardo**, miembro de la Asociación Médica Argentina.
- Lic. Julieta Sepich**, especialista en Archivos.

MODERA:

Lic. Santiago Palazzo, Director Ejecutivo de FECIC.

Al finalizar, se ofrecerá un brindis de honor. Evento gratuito con inscripción previa.

Logos: fecic, Casa Museo Bernardo Houssay, CONICET, IBYME, AMA 1901.

Santiago Palazzo

Buenos días. Muchas gracias a todos por venir. Esta Casa Museo actualmente se está relanzando. Hace algunos años, gracias al apoyo de la **Fundación Bunge y Born** y del **Centro de Estudios Históricos e Información Parque de España (CEHIPE)**, comenzamos con la digitalización del archivo de BAH. Hoy en día ya tenemos digitalizados alrededor de cinco mil documentos. Luego, también gracias al apoyo de la **Fundación Bunge y Born** y la **Fundación Williams**, pudimos empezar a hacer un trabajo más a fondo con el archivo en su totalidad, no solo digitalizarlo, como ya veníamos haciendo, sino también enmarcarlo dentro de las normativas internacionales vigentes. Trabajo que seguimos haciendo, además de reabrir la Casa

Museo Bernardo Houssay, que actualmente ya está abierta de martes a sábados.

También, en un mes y medio o dos meses, vamos a estar inaugurando en esta misma casa dos salas que se encontraban en desuso y formarán lo que es el “Museo de la Diabetes” que, tenemos entendido, va a ser el primero en Latinoamérica. Por eso es que estamos, con mucho esfuerzo y un ímpetu muy grande, trabajando en lo que es la difusión tanto de la figura de BAH como de sus investigaciones, y lo que fue su importancia como **un verdadero promotor de la ciencia nacional**.

En este sentido es que ideamos este conversatorio junto a estas instituciones el 10 de abril de 2023. Nos acompañan el doctor Ricardo Losardo, como miembro de la AMA, la doctora Victoria Lux,

como directora del IBYME, el doctor Alejandro De Nicola, presidente de la Fundación IBYME, la doctora Damasia Becú, secretaria de la Fundación IBYME y Julieta Sepich, quien trabaja para el archivo de la Casa Museo.

En este conversatorio, los aquí presentes estamos relacionados con la trayectoria de BAH, en distintas etapas de su vida, con el fin de tener una mirada lo más amplia posible sobre lo que fue él y

su desarrollo como profesional, científico, divulgador y persona.

Es de destacar que el doctor De Nicola lo conoció personalmente y trabajó junto a él. Por eso me gustaría que inicie el doctor De Nicola, quien charló con él, así podemos empezar a tener otra mirada más personal de BAH; y que lo continúe Damasia Becú, ambos de la Fundación del IBYME.

De izquierda a derecha: Ricardo Losardo, Alicia Roldán, Victoria Lux, Alejandro de Nicola, Damasia Becú, Santiago Palazzo, Julieta Sepich, Marta Barontini y Ricardo Calandra, relatores del Conversatorio.



Alejandro De Nicola

Buenos días, muchas gracias por la invitación. Para mí es un gran honor que me hayan invitado a hablar de BAH. Me gustaría aclarar que, además de quien les habla, una de las bioquímicas que trabajó con él fue la doctora Alicia Roldán aquí presente.

Mi relación con BAH, a quien siempre admiré, fue cuando todavía era alumno en la Facultad de Medicina y cursaba Fisiología en el año 1956. En ese momento BAH estaba jubilado como profesor y los titulares de Fisiología eran los doctores **Eduardo Braun Menéndez** y **Virgilio Foglia**, pero BAH

daba clases magistrales. No usaba guardapolvo, sino un traje oscuro y corbata, tiza y pizarrón. En general daba clases sobre temas muy amplios, no específicos, como homeostasis, metabolismo, diabetes, etc., que para nosotros eran muy ilustrativos. Allí no tuve contacto directo con él, pero estaba en el auditorio entre muchos otros alumnos.

La segunda vez, lo vi en un congreso en México. Lo habían invitado a dar una clase magistral y él reunió a algunos argentinos que estábamos en el exterior, tratando de inculcarnos el germen de la idea de volver a Argentina.

La tercera vez, fue cuando yo trabajaba en Ca-

nadá en la Universidad de McGill y él estaba de visita en Washington D. C. porque él iba frecuentemente a visitar los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. por sus siglas en inglés NIH. Entonces, me escribió una carta y me dijo: "Voy a estar en el hotel Roger Smith, venga a verme". Me comuniqué por teléfono y le dije: "Pero doctor Houssay, yo estoy en Montreal. Washington D. C. queda a 900 kilómetros". Me contestó: "Venga, venga y venga". Me levanté a las 5 de la mañana y manejé los 900 kilómetros, llegando a las 2 de la tarde a Washington. Él me vio y me dijo: "Pobrecito, se lo nota muy cansado". Le contesté "Realmente doctor, tuve que manejar mucho para cruzar las montañas nevadas que separan Canadá de Estados Unidos, pero llegué". Entonces, el doctor me preguntó: "¿Qué va a hacer usted de su vida? ¿Cuándo vuelve a la Argentina?".

La gran pasión de Houssay (ni hablar de toda su obra, de todo lo que hizo, el CONICET, los institutos, el Premio Nobel) era que nosotros, los que estábamos afuera, volviéramos a la Argentina. Creo que su última gran creación fue formar un laboratorio de hormonas esteroides con gente que estábamos afuera. Voy a nombrar entre ellos al doctor **Guillermo Wassermann**, que estaba en Utah, el doctor **Eduardo Charreau**, que estaba en Boston, el doctor **Jorge Blaquier**, de California, y el doctor **Ricardo Calandra**, de Ontario, Canadá. Era como un imán, quería traernos a todos y formar un laboratorio en el cual estuviésemos acompañándonos unos a los otros y trabajando en temas comunes.

Yo me volví a Canadá después de esa entrevista y al poco tiempo, fue algo un poco anecdótico, me habían nombrado profesor asistente de Bioquímica en la universidad. Le dije a BAH: "Mire, doctor, me acaban de nombrar profesor asistente de la McGill University". Me contestó: "Ah, lo felicito, lo felicito. Y acá tengo la carta que lo prueba. Pero ya vaya preparando sus valijas y preséntese a la carrera de investigador", por miedo a que yo me quedara en Canadá. Esto es anecdótico, pero significa la intención de BAH de que volviéramos a la Argentina y que se refleja en sus famosas palabras "**la ciencia no tiene fronteras, es universal, los argentinos tenemos patria**". Por eso vinimos a la Argentina, más o menos en grupo, las personas que estuve nombrando, y fue muy importante, yo creo, como para que el Instituto tomara un nuevo discurso con sangre nueva que venía de afuera con nuevas tecnologías. Yo llegué en el año 1969 del exterior y, casi conjuntamente, llegaron las personas que nombré. Así pudimos formar un conjunto de profesionales importantes y creo que esa fue la última creación de BAH, poder juntar a un grupo de gente que trabajaba en temas comunes y que adelantara la ciencia

en la Argentina. De manera que esas son mis visiones de BAH, y creo que después las personas que me acompañan acá podrán referirse más a lo que era el Instituto. Yo recibí un Instituto muy pequeño, éramos 20 personas; creo que las únicas personas que están acá de esa época son los Dres. Alicia Roldán y Ricardo Calandra.

Ambos recordarán la mesa del café a las 10 de la mañana, que había que tomar con BAH, obligatoriamente; se tocaba un timbre, temprano, a las 10 todos como soldaditos alrededor de la mesa, muy grande, que no existe más, donde BAH nos comentaba una serie de cosas sobre trabajo, sobre el bioterio, etc., y sobre temas que a veces no eran tan científicos pero que evidenciaban su memoria. Por ejemplo, hablaba de los reyes de Francia y nos preguntaba a nosotros si sabíamos quién fue tal rey, tal rey, tal rey, cosa que nosotros nos poníamos colorados porque evidentemente no sabíamos. Él tenía una gran memoria, la ejercitaba de muchas maneras, por ejemplo, compraba una revista de caballos de carrera que se llamaba *La fija*, muy popular en el turf argentino, y se aprendía de memoria los nombres de los caballos. Después venía en colectivo al Instituto, porque no tenía auto todavía, y memorizaba los carteles que veía en la calle. De esa manera decía que agudizaba y ayudaba su memoria.

Son todas anécdotas que uno tiene con BAH, a quien siempre le tuve mucho respeto. Era una persona muy afable, muy amable, muy dedicada a la investigación y que siempre nos trató a nosotros perfectamente bien. **Éramos "pequeñas" personas alrededor de un "gran" Premio Nobel, pero siempre nos trató con muchísima educación.** Yo creo que más o menos di un pantallazo de mis vivencias con BAH. Muchas gracias.

Damasia Becú

Es una gran alegría estar en este espacio histórico, compartiendo recuerdos del Dr. Bernardo Houssay con quienes lo conocieron personalmente, o por relatos.

La primera vez que vine a la Casa Museo vibraba de pensar que acá había caminado BAH. Yo lo conocí a través de sus escritos, por lo que otros escriben de él, y especialmente escuchando los relatos de quienes yo llamo "la generación eslabón", gente que lo conoció en persona y que nos transmiten su pasión en forma única. Ya van quedando pocos, pero realmente el testimonio que nos dan es más fuerte que cualquier escrito. Hoy están aquí presentes los doctores Alejandro De Nicola, Alicia Roldán, Marta Barontini y Ricardo Calandra.

Si hablamos de sus investigaciones, **lo que más me impacta es la pasión que él tenía por todo lo que hacía.** Tenía 19 años y estaba operando pe-

ros. Eso sería en 1905, 1906, no había aviones, no había televisión. Él tenía que operar perros como le parecía adecuado y le mandaba cartas a **Harvey Cushing**, neurocirujano que vivía en Estados Unidos para que lo guiara. Cushing le mandaba sus *papers*, y así discutían, pero todo a través de cartas que venían en barco. A pesar de eso, se convirtió en un experto en la cirugía para extirpar la hipófisis en distintos animales experimentales. La hipófisis fue siempre el centro de sus estudios.

En 1905 recién se empezaba a saber qué era una hormona. Es guiado por su intriga sobre la función de la hipófisis que el Dr. Houssay ensaya la extirpación de esta glándula, pero se le morían casi todos los perros, porque no sabía en ese momento que les faltaba la corticotrofina. Los perros se infectaban y morían. A pesar de eso, él perseveró y finalmente los perros vivieron y Cushing empezó a tener una correspondencia con él muy asidua hasta el fin de sus días.

Entre sus múltiples operaciones, BAH observó que cuando sacaba la hipófisis, los perros tenían mejor tolerancia a los azúcares, y eso le pareció sorprendente. A la vez, eran más gorditos, y más petisos si la operación se hacía en animales jóvenes. Años más tarde, además de sacar un órgano y ver qué le sucedía al animal, él hacía preparados de los órganos extirpados y se los volvía administrar. Era a su modo, y con las posibilidades de ese momento, lo que ahora investigamos dando anticuerpos específicos, seleccionando los genes, o administrando proteínas superpurificadas. Era lo que él podía hacer en ese entonces, pero lo que era primordial era la idea que lo guiaba. Uno de los momentos claves de sus investigaciones fue cuando decidió ver qué sucedía si además de extirpar la hipófisis también extirpaba el páncreas. El páncreas secreta la insulina y nos ayuda a mantener la glucosa. Entonces, primero extirpaba el páncreas y los perros se volvían diabéticos. Luego extirpaba la hipófisis y los perros se curaban de la diabetes, algo insólito. ¿Cómo, reseca dos órganos a los animales, mejoraba la glucemia? Intenta publicar su hallazgo y nadie se lo publicaba, nadie le creía.

Este experimento, realizado en 1929, fue finalmente publicado en 1931, en la revista *Endocrinology*. Recordemos que esta revista es una de las que hoy es referente en el área. A pesar de eso, los investigadores de otros países seguían sin creerle. Él participa de los congresos y escuchaba que esgrimían que los animales mejoraban su diabetes porque las suprarrenales no funcionaban. Nadie pensaba que era una sustancia que provenía de la hipófisis. BAH persiste en su idea por varios años. Finalmente, logra demostrar como contraprueba que, administrando preparados de la hipófisis, la diabetes empeoraba. O sea que había algo en la

hipófisis que agravaba la diabetes. Alrededor de 1944, recién se logra aislar la hormona de crecimiento en animales, y BAH logra probarla, y no podía más de la alegría. Le escribe a su mujer triunfalmente desde Washington, diciendo: “Comprobé que la hormona pura de crecimiento es diabética, en contra de lo que piensan todos por aquí”. Finalmente, se había comprobado que en sus experimentos lo que empeoraba la diabetes era la hormona de crecimiento.

Esa es una historia que cuento en forma abreviada, pero muestra como él perseveró en su idea por muchos años y fue la que le valió, en gran parte, el Premio Nobel. Sin embargo, él investigaba todo, todo lo que le llamaba la atención. Leí los títulos de sus 528 trabajos. Por ahí hay uno sobre un lipoma retroperitoneal. Después, otro que me pareció interesantísimo, qué le pasa a un hombre que come siempre la misma dieta. Me pareció interesante en estos tiempos que se ensayan todo tipo de dietas monotemáticas. Después hay un *paper* que me pareció extraordinario que es “La vida de la cabeza aislada”, qué pasa con la cabeza cuando no tiene tronco. Estos son solo ejemplos; detrás de todo esto, lo que encontramos es a alguien que no solo estudió la hipófisis, sino que se interesaba por responder preguntas no resueltas.

Así como le interesaba la ciencia, también yo intuyo que le interesaba toda la gente que trabajaba con él. Por ejemplo, tenía un discípulo, **Juan Guglielmetti**, que murió de hipertensión maligna a los 33 años de edad. BAH quedó tan consternado por esta pérdida que decidió estudiar hipertensión maligna y les dijo a **Fasciolo, Taquini, Braun Menéndez, Muñoz** y a **Leloir** que llevaran adelante investigaciones sobre el tema. Y así fue como se produjo el descubrimiento de la angiotensina, que fue uno de los importantes hallazgos originados en nuestro país, y bajo la guía de Bernardo Houssay. Mi relato es corto y anecdótico, y solo para dar pie a este conversatorio. El mensaje que me deja a mí BAH es la pasión por el trabajo, alguien que desde los 19 años hasta cuando falleció en 1971 nunca dejó de ir a trabajar.

Santiago Palazzo

Muchas gracias, Damasia. Antes de seguir con Victoria Lux, así no hacemos todo en orden IBYME, me gustaría primero pasarle la palabra al doctor Ricardo Losardo, porque además de ser BAH un gran científico, fue un gran divulgador. En ese sentido, tuvo una amplia tarea en la *Revista de la AMA*, y quién mejor que el Dr. Losardo como miembro de la AMA y estrechamente vinculado a la revista hoy en día que nos pueda comentar un poco de ese rol.

Ricardo Losardo

Muchas gracias, es un placer estar aquí con todos ustedes y agradecer al Comité Organizador. La AMA fue una parte muy importante en la vida de BAH.

Cuando era estudiante en las carreras de Farmacia y de Medicina, en él se despertó su vocación de docente e investigador en la fisiología. Y ese es el verdadero BAH. Su desempeño después como profesor e investigador de Fisiología fue primero en la carrera de Veterinaria y luego en la de Medicina, uniendo la fisiología con la bioquímica y la biofísica.

Entonces, advirtió que la AMA, fundada en 1891, reunía a los médicos más conocidos y más famosos del país, que además eran muy pocos. BAH ingresó a la AMA en 1911, cuando recién egresaba de la Facultad de Medicina, porque hay que ser médico para ingresar. En ese entonces, tenía alrededor de 434 socios.

La AMA era un importante lugar de *public relations* ya que estaban los médicos más influyentes de la época. Inclusive muchos de los miembros que fundaron la AMA, como **Juan Bautista Señorans**, estuvieron en su primera Comisión Directiva. Señorans fue el padre de la fisiología experimental en nuestro país y para BAH era un investigador de primera línea. Además, Señorans había sido profesor de Medicina en la Universidad de Buenos Aires (UBA). También entre ellos estaba **Pedro Arata**, rector de la carrera de Veterinaria y Agronomía, donde BAH hizo sus primeras armas con las investigaciones de los perros que hacía en un galpón que, vale la pena recordar, no tenía luz, ventilación ni calefacción; tanto el frío como el calor se hacían sentir en el trabajo diario. No debemos dejar de mencionar a **Horacio Gregorio Piñero**, profesor de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UBA (donde BAH era ayudante), padrino de su tesis doctoral y además presidente de la AMA. También **Antonio Gandolfo** y **Gregorio Aráoz Alfaro** fueron jefes del joven BAH en el Hospital de Clínicas (cuando realizaba medicina asistencial) y miembros de la primera Comisión Directiva de la AMA.

Unos años después, BAH se metió de lleno en la Comisión Directiva de la AMA. Primero fue bibliotecario, así que tuvo acceso a toda la biblioteca. Luego, director de la *Revista de la AMA* y encargado de la publicación de los números 23 y 24. Es decir que se rodeó de ese grupo de gente y también de todo lo que allí acontecía.

En 1920, decide armar la **Sociedad Argentina de Biología** (SAB) en la AMA, que fue un gran trampolín para él. **Pedro Escudero**, el conocido nutricionista, era el presidente de aquel entonces de la AMA y le da un empuje en la creación de la SAB. Esta funcionó en la AMA hasta 1980 y luego cambió de sede.

En el mundo, tenía de ídolo al fallecido francés **Claude Bernard**, a quien conocía y admiraba a través de sus obras escritas; y la SAB la hace a semejanza de la **Sociedad Francesa de Biología**, creada por Bernard en 1847. Por supuesto que había otras sociedades de biología, por ejemplo, la española de la que había salido un Premio Nobel, que era **Santiago Ramón y Cajal**, en 1906. Debemos destacar también a **Pío Del Río Ortega** (candidato a Premio Nobel), que además era discípulo de Ramón y Cajal, y vino a la Argentina y tuvo correspondencia con BAH.

La SBA tuvo la particularidad de que reunió a todos los investigadores nacionales que BAH tenía a su alcance. Así, se publicaron en la *Revista de la AMA* alrededor de 1400 trabajos de numerosos investigadores. Cuando vio que le quedaba chica la *Revista de la AMA*, hizo la *Revista de la SAB*, también dependiente de la AMA.

Finalmente, en la AMA cumplió un ciclo final, que fue el de **Comité de Educación Médica**. En él desarrolló su actividad desde 1958 hasta 1962. En 1957, en la AMA se realizó el primer congreso médico y era una preocupación general cómo se formaban los médicos. Recuerden que él, en 1928, escribió un libro que se llamaba *La formación del espíritu médico*, con dos coautores, **Gregorio Aráoz Alfaro** y **Nerio Rojas**. El libro era una especie de guía intelectual para los alumnos de Medicina. En el capítulo que él escribió, señala **cómo debía encararse el estudio de la medicina y como debía practicarse**. Esto demuestra que siempre le apasionó la educación médica. **En la AMA, en los 50 años que estuvo, pudo desarrollar sus actividades de divulgación e intercambio científico.**

Santiago Palazzo

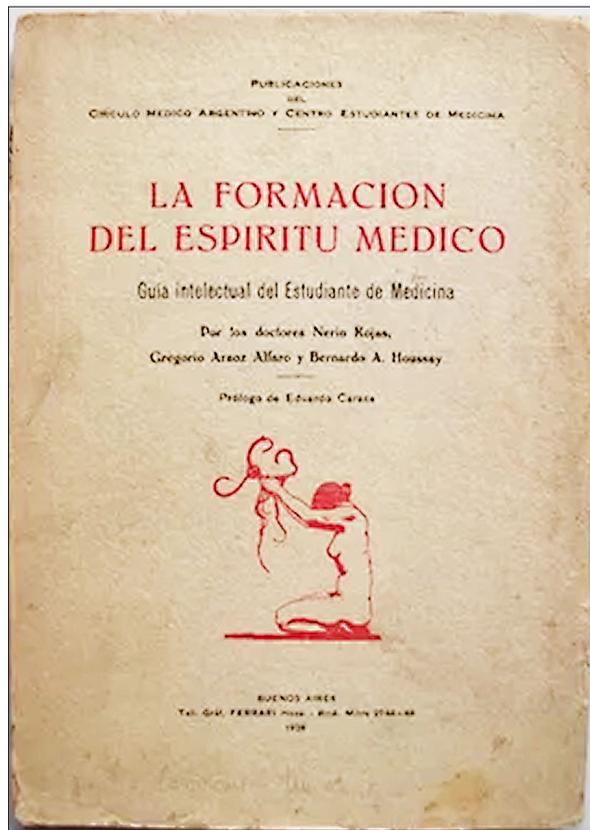
Muchísimas gracias. Ahora sí, como bien recién Ricardo mencionaba, en la AMA creó la SAB. Además, las instituciones más importantes que creó en la Argentina son, sin lugar a dudas, el Conicet y el IBYME, por eso la doctora Victoria Lux, directora del IBYME, nos va a contar sobre eso.

Victoria Lux

Buenos días a todos, gracias por la invitación y me encanta que podamos hacer este trabajo conjunto, proyectado desde enero de este año, de poner en valor la figura de BAH. Me parece que es muy importante porque mucha gente hoy día no lo conoce.

El tema que yo quiero tratar hoy es la visión de BAH en el desarrollo de la ciencia. Él creía firmemente que **no hay desarrollo de una nación si no hay desarrollo científico; y una nación sin desarrollo científico está condenada al subdesarrollo**. Esa era una visión básica que él tenía.

Tapa del libro "La formación del espíritu médico", escrito por Nerio Rojas, Gregorio Aráoz Alfaro y Houssay.



A lo largo de su vida, fue dando distintos pasos para lograr la institucionalización de la ciencia; contribuyó a la fundación de instituciones, revistas y sociedades científicas, y participó en la creación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Conicet).

Primero fue profesor titular de Fisiología en la Facultad de Veterinaria. En 1919, lo nombran profesor titular de Fisiología en la Facultad de Medicina de la UBA. Ese fue un gran paso. Él ahí decide que los docentes deben tener dedicación exclusiva, es decir, que se tienen que dedicar a la docencia e investigación y no tener otro tipo de actividades. Fue el primer profesor con dedicación exclusiva, lo que ya marca una gran diferencia con respecto a todo lo que venía antes.

En ese momento crea también el Instituto de Fisiología y la Cátedra de Fisiología, de donde salieron grandes fisiólogos que después se desparrramaron y llevaron la fisiología por todo el país. También se crearon las bases para, en la práctica médica, incorporar la fisiología o la patofisiología como base de diagnóstico y tratamiento; no solo la anatomía patológica, que era lo que se tomaba más que todo hasta ese momento. Así que ese fue un paso muy importante.

Dado que estaba tan compenetrado con el tema

de la investigación, creó en 1920 la SAB para poder tener un ámbito de discusión de estos resultados obtenidos, porque no era solamente que cada uno obtuviera sus resultados, sino tener el ámbito de discusión para poder entenderse y analizar entre todos nuevos aspectos o nuevos desarrollos que pudieran ser interesantes. Era muy particular que la SAB en esa época solamente admitiera médicos; ningún biólogo o bioquímico podía ser miembro de la misma. Mucho más adelante, hicieron un cambio en el estatuto donde permitieron que los biólogos, bioquímicos y otras áreas afines también pudieran participar. Pero ese fue el primer ámbito de discusión que él quiso crear para tener ese intercambio con todos los otros investigadores.

Otro hito importante en su visión de la promoción de la ciencia fue, en 1934, la creación de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC). Es una sociedad que sigue activa hasta el día de hoy, y cuyo objetivo justamente es ese: promover el desarrollo científico.

En 1943 lo echan de la Facultad de Medicina por cuestiones políticas. Él decide entonces crear el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IB-YME), nuestro instituto, que se crea totalmente con fondos privados el 14 de marzo de 1944. Con esos fondos privados se pagaban los sueldos, se pagaba absolutamente todo. Fue la primera institución de ciencia totalmente privada que existió. El instituto creció, se formaron en él muchas personas de renombre y gran trayectoria en ciencia. Finalmente, en un momento dado, el Instituto quedó chico, en el lugar donde estaba establecido primero en la calle Costa Rica, y se muda adonde estamos hoy en la calle Vuelta de Obligado, cuando le donaron un edificio para armar el instituto ahí.

En 1955 él podría haber vuelto a la Facultad, pero decide que ya no es lo que él quiere; prefiere delegar eso en otros investigadores, como el doctor Foglia y otros. Él quiere seguir su sueño, que es institucionalizar la ciencia argentina. Entonces se pone a trabajar fuertemente en la creación de lo que va a ser el CONICET. Toma como modelos el Instituto Pasteur en Francia y la Fundación Rockefeller en Nueva York. Con eso en mente, en 1958 crea el CONICET, donde exige para el personal de investigación la dedicación exclusiva. Esto implica que todas las personas que forman parte del CONICET iban a tener un sueldo para teóricamente garantizar su bienestar, y que pudieran dedicarse totalmente a la ciencia. Él admitía, y está admitido hoy en día en la carrera de investigador, que también se puede hacer docencia, la única otra actividad que estaba permitida para los investigadores.

Fue presidente del CONICET desde 1958 hasta su fallecimiento en 1971. La creación del CONICET fue el punto culmine de su proyecto de ciencia para el país. Con respecto al Instituto, este pri-

mero fue instituto; después, en un momento dado se transformó en Fundación y, una vez creado el CONICET, pasó a ser un instituto del CONICET. En realidad, es un instituto de doble dependencia: CONICET - Fundación IBYME, porque la Fundación siguió siendo muy importante y sigue siendo un

apoyo de todo tipo, pero principalmente económico para el sostenimiento del IBYME.

Yo quería señalar su visión, que fue muy clara y pionera para su época, pudiendo concluirla. Esto es fantástico, pues pudo ver la obra finalizada de lo que se había propuesto.

Houssay con colegas en una visita a un laboratorio en Porto Alegre, Brasil, 1955. El grupo de becarios más numeroso que tuvo fue el de Brasil.



Santiago Palazzo

Gracias. Me atrevo a sumar algo más. Esta visión que contás la tuvo hasta los últimos tiempos. Así es la creación de la Fundación. En el momento en que se creó FECIC, ya en su muerte, él estaba pensando en FECIC y cinco fundaciones más de objeto social específico netamente cientí-

ficos. FECIC es la **Fundación para la Educación, la Ciencia y la Cultura**, la de "paraguas amplio", de alguna manera. Pero él en sus últimos días siguió fundando instituciones en términos del desarrollo científico del país, lo cual muestra sin lugar a duda que es un sueño que persiguió y lo consiguió hasta sus últimos días.

Ahora le pasaremos la palabra a Julieta Sepich, parte del equipo de la Casa Museo. Ella es especialista en archivos y desde hace un año y medio está junto con Pablo Fiorenza, el coordinador de la Casa Museo Bernardo Houssay, trabajando en esto que les comentaba al principio, en esta reorganización que tenemos del archivo de BAH que tiene más de sesenta mil documentos. Es un trabajo que llevamos todos los días, así que la idea es que Julieta nos pueda contar sobre BAH desde ese lugar, desde el trabajo con sus cartas, papeles y demás cuestiones.

Julieta Sepich

Antes de hablar de todos los “papeles”, como dice Santiago, me permito retomar algo de lo antedicho que me ha parecido apasionante, y que tiene que ver con que todos ustedes le dieron vida a mucho del trabajo de exploración que venimos haciendo en el fondo Houssay. Es algo extraordinario lo que ha sucedido para mí en mi carácter de archivista. Tanto Alejandro De Nicola, Damasia Becú, Victoria Lux y Ricardo Losardo me lo hicieron presente. Mientras hablaban, imaginé a Bernardo Houssay hablando por teléfono con Alejandro diciéndole “Venga, venga, venga a novecientos kilómetros”. Veo sus cartas, ese intercambio epistolar tan maravilloso, sus investigaciones: su mucha pasión, y una idea de faro para sus discípulos y la comunidad científica toda.

Esto se observa de manera recurrente en el acervo documental que custodia el FECIC. En él trabaja Pablo Fiorenza hace muchos años, yo me sumé hace poco más de dos años. Mucho de eso está en todo lo que dijeron y hay documentación y material sobre eso. Sin embargo, lo más importante, es recuperar esa figura, y creo que desde el archivo se puede lograr, ya que se trabaja en la recuperación de esa tridimensión, de esa mirada heterodoxa de BAH y sinérgica.

La inclusión de colaboradores, la creación de instituciones. Es decir que, dentro de su archivo, encontramos todo eso a lo que ustedes le dieron vida, le dieron cuerpo recién, y en la experiencia de recuperar esas memorias. Esto es una muestra del trabajo en el archivo, el de reconstruir esa figura a partir de los procesos de clasificación y descripción.

Lo interesante de esta visión moderna que hay que reconstruir es su derrotero; BAH como ese “hombre moderno”. No es solo su vida personal y su experiencia, sino todo lo que significó dentro de su contexto.

En ese sentido, les voy a mostrar un texto recuperado para esta ocasión. Se trata de la copia de un documento que integra su archivo. Por cuestiones de tiempo no lo voy a leer completo, solo

quiero contarles que tiene mucho que ver con esto que cada uno de ustedes comentó.

Es un texto de 1929 que le piden que escriba para el diario *Crítica*, publicación que había sido fundada en 1913. Él escribe un texto, que obviamente está en el archivo y es interesante para leer. Les voy a decir solamente el título: “El predominio de las actividades animales sobre las intelectuales”. Y no habla de los animales, habla de ese primer tercio del siglo XX y parece un texto muy pesimista, que también habla mucho de la visión de BAH tan heterogénea dentro de su cabeza. Habla del primer tercio del siglo, de cómo lo ve y lo vio. Realmente este texto es como una mirada superpesimista en un principio, pero un poco lo que decía Victoria, de una mirada más macro sobre las cosas, sobre una actitud muy optimista de pensar esto no está en el mundo, no existe, pero se necesita. Yo no se lo voy a ir a pedir a alguien, lo voy a crear yo y le voy a inocular al resto. De alguna manera, voy haciendo “evangelización”, como yo digo en los archivos, para difundir esto que ha generado BAH, que estemos hablando de él y que sea tan importante su obra, que siga estimulando a las instituciones y creando lazos con su legado, con su impronta y con su faro.

Este texto es muy interesante por eso, porque empieza con una actitud muy pesimista sobre el primer tercio del siglo, pero en las últimas diez líneas, de las diez carillas que escribe para la *Crítica*, dice que la humanidad se puede salvar y que, en realidad, de alguna manera, todo es muy cíclico. La actividad científica, artística, porque aparte en esa mirada tan global, tan “paraguas”, como decía Santiago, también él tenía una visión de un hombre total, un poco está la idea del sujeto moderno. Un sujeto con objetivo que no veía la vida circunscrita a una acción, sino que **pensaba que las actividades racionales, intelectuales y científicas también tenían que ver con las relaciones humanas**, a pesar de que algunos tienen una mirada fría sobre BAH. Uno en la documentación ve todo lo contrario, ve la pasión, el enojo, mucho de lo que contaba Victoria de la creación del Instituto y de la dedicación. Está en las cartas, en las notas que les dedicaba a los rectores de las universidades. “Saque a este, ponga a este, es un desastre, no tiene antecedentes, es poco serio”. Una serie de cosas de mucha pasión que se ven en el acervo documental y que ustedes recuperaron con sus exposiciones, así como pincladas superinteresantes.

El trabajo en el archivo es eso. Es volver a la vida, a través de esas huellas que nos fue dejando BAH, de cómo eligió acumular toda esa documentación. Pensaba en las figuras e instituciones que nombraron todos ellos y pensaba en cómo en la documentación está reflejado eso.

Su correspondencia tan voluminosa, su epistolario tan moderno, tenía el “proto email”, porque él ponía con copia a... Tenía no solo lo que le enviaban, recuperaba lo que él enviaba como borrador, pero a la vez señalaba a todos en copia. Por ejemplo, la publicación de *Fisiología humana* y todas sus traducciones; nosotros trabajamos en un primer período con esa serie documental. En un principio, con Pablo Fiorenza, pensamos que era sobre la escritura del libro y sobre todas esas colaboraciones y que él trabajó con tantos discípulos. Pero no, esa cajita de documentación era ni más ni menos la caja 112. Pregúntenle a Pablo que sabe todos los números.

En esa caja, muy misteriosa, por cierto, porque no había sido clasificada, allí estaba todo el derrotero de BAH sobre las traducciones, sobre la publicación de *Fisiología humana* en todas sus ediciones. Es apasionante, es como una novela. Él con su pasión negociaba con los editores, negociaba las regalías de cada uno de sus colaboradores, los porcentajes con que debían tener y con los traductores. Hay un malentendido en ese libro donde creen que hay una edición en japonés. No es cierto, lo tuvimos que desestimar porque no hay documentación que respalde eso y además no existe ese volumen, no existe esa edición. Pero sí existe una versión del inglés de *Fisiología humana* para estudiantes para Japón. Porque el contacto que tenía BAH con docentes y científicos de Japón era muy importante.

Entonces surge la necesidad de que haya alguna especificidad en el léxico, en la traducción. Empieza a negociar con los editores de las ediciones en inglés esa versión en un inglés para Japón. Es un derrotero extremadamente interesante porque él le dice: “No, me está diciendo mi amigo que esa traducción está mal”. Esto sucede también con la versión en portugués, se pelea muchísimo con el editor brasileño porque la versión en portugués, sus colegas le dicen en la revisión que está mal.

Él también tenía una pretensión de que tuviese un lenguaje técnico muy ajustado, pero a la vez exigía una cuestión literaria, decía que el texto también tenía que ser atractivo. Bueno, todo quería. En esa pequeña caja, pensando en el valor de la documentación de estos 62.000 documentos de BAH, hay un universo, una especie de caja de Pandora (de las buenas, no de las malas). En cada apertura, en cada muestreo, en cada indagación, en cada pregunta, hipótesis, que es un poco lo que los investigadores hacen, formular hipótesis con respecto a las cosas que tenemos existentes. Sucede eso en el archivo Houssay, como dije yo cuando entré aquí, pero, en general, cuando entro a archivos tan interesantes como este, para mí el archivo es como ir a Disneylandia, es como que la gente abre

el archivo y dice “Uy, lleno de papeles, Dios mío, qué horror”.

Les agradezco mucho que me hayan permitido recuperar estos momentos porque los escuchaba y decía “ay, sí, está esa carta de ese año...”, como en la Matrix, veía pasar nombres y estoy muy complacida de compartir este espacio con ustedes.

Santiago Palazzo

Gracias, Julieta. Ya hemos escuchado la palabra de todos los conferencistas, ahora falta escuchar a la doctora Alicia Roldán que se encuentra en el auditorio, si tiene ganas de sumarse y contar alguna anécdota con BAH, tiene el micrófono a su disposición.

Alicia Roldán

Yo creo que ustedes ya han narrado demasiado. Lo que puedo agregar es mi experiencia personal con él. Cuando entré al instituto se habían presentado otras personas y hablábamos directamente con Josefina, su secretaria, no con BAH. Yo me dije: “Yo no voy a entrar”. A los pocos días, estaba seleccionada. Fui al IBYME. La puerta del laboratorio del subsuelo estaba cerrada. Golpeo la puerta, abre la puerta BAH y me dice: “Mijita, así que va a trabajar con nosotros”. Yo casi me desmayo. Lo hacía a propósito, por supuesto. **Tenía esa humanidad que no se veía, pero se sentía.**

Además, otra cosa. Nadie habla de la parte política de BAH y yo quiero hablar porque es muy importante. Los de izquierda dicen que es de derecha, los de derecha dicen que es de izquierda. BAH no era político. Tal es así que un día yo le pregunté a Josefina que sabía de todo de BAH: “Decime, Jose, ¿a quién vota Houssay?”. Y me dice: “No sabemos.” Nadie supo cuál era su partido político y por quién votaba. Él tuvo que trabajar con todos los gobiernos porque a él le interesaba resguardar el CONICET.

El CONICET para él era lo más importante, el futuro del país. Más importante que el laboratorio, más que su ciencia. Él era el CONICET. Yo creo que esa es la idea de BAH. Convivir para mantener la institución que él quería, **mantener al CONICET por fuera de la política.** Y tenía que convivir en un país muy difícil. Eso es lo que yo puedo decir de BAH.

Santiago Palazzo

Aprovechamos que en el auditorio también se encuentran presentes los doctores Ricardo Calandra y Marta Barontini. Si quieren decir algo o contar alguna anécdota, también está abierto el micrófono.

Ricardo Calandra

Muchas gracias a todos, un gusto. Es enorme lo que ustedes han hecho para concretar este acto, el esfuerzo, los años que han pasado.

Quiero compartir con ustedes algunos de mis recuerdos de don Bernardo. En aquel entonces, en 1957, yo estaba cursando en La Plata, el segundo año de la Facultad de Medicina [UNLP]. Un gran decano de ese momento tomó como objetivo prioritario reorganizar la enseñanza de la fisiología, para lo cual, según su buen entender, era imprescindible contar con docentes con dedicación exclusiva. Fue así que decidió hablar con el Prof. Dr. Bernardo Houssay y su respuesta fue que vendría a la ciudad. La pregunta inicial de BAH fue: "¿Cuánta gente hay con dedicación exclusiva?"; "Ninguna"; "¿En toda la Facultad?"; "En todos los hospitales y en toda la facultad, no hay nadie con dedicación exclusiva". Lo siguiente fue: "¿Ustedes quieren tener Fisiología, Bioquímica y Biofísica?. Si es así, se requiere crear cargos con dedicación exclusiva". Así logró convencer al decano, y por ende al rector, de que le diera la libertad de sugerir tres

distinguidos profesionales-investigadores, que decidieran realizar toda su actividad en la ciudad de La Plata. Los tres profesores resultaron ser el Dr. **Rodolfo Brenner** en la cátedra de Bioquímica, el Dr. **Ricardo Rodríguez** en la de Fisiología y el Dr. **Antonio Frumento** en Biofísica. Junto con ellos, en breve tiempo se incorporaron desde La Plata los Dres. **Julio Martín, Rodolfo Bottino** y otros.

Con ese impulso se logró crear el Instituto de Fisiología, Bioquímica y Biofísica en un edificio nuevo. En ese Instituto, don Bernardo dictaba dos clases de fisiología al año. Luego de la primera clase, un muy pequeño y modesto número de alumnos, que pertenecían al grupo de los "humanistas", nos acercamos a don Bernardo y le solicitamos: "Profesor, ¿podría dar otra clase?". Con la anuencia del titular de cátedra, don Bernardo aceptó dar una segunda clase. Se le propuso darla en el pequeño Centro de Estudiantes de los "humanistas", que funcionaba en un subsuelo, y aceptó. ¡Nuestro entusiasmo fue total! Se invitó a todos los alumnos que cursaban la materia y se le convidó mate cocido, como era de su preferencia.

Houssay en la inauguración del ciclo lectivo de la Cátedra de Fisiología en la Facultad de Medicina, UBA, en 1957.



A partir de ese entonces, se fue acentuando en mí algo muy especial. Finalicé mi carrera y decidí ir a hablar con él. Le transmití: "Doctor, me encanta la investigación, pero, si bien he tenido muy buenos maestros en Semiología y Clínica Médica, necesitaría reforzar mis conocimientos prácticos en Pediatría y Obstetricia". Don Bernardo me contestó: "Refuerce esas dos especialidades, váyase al campo"; "¿Al campo?"; "Sí, váyase al campo. Haga medicina rural, va a ganar bien y va a aprender mucho". Conclusión me instalé en el campo en un pueblo de entre 2500 y 3000 habitantes. Luego de dos años, el "bichito" me seguía picando. Hablé con la Srta. **Josefina Yanguas**, su secretaria, su gran *co-equiper*. Le dije: "Josefina, ¿qué posibilidades hay de entrar al Instituto?"; "Mire, mijo, hay dos becas que tiene don Bernardo que se llaman a concurso, hable con él". Don Bernardo me dijo: "Bueno, preséntese". Decidí presentarme, obtuve la beca y trabajé con la misma durante dos años.

Después de la beca, surgió el interés en hacer una pasantía por una Unidad de Investigación Clínica. Así, obtuve una beca del Medical Research Council of Canada, en el St. Michael's Hospital, en Toronto. Luego me trasladé por tres años a un grupo de investigación en la Queen's University, Kingston, Ontario. Estando allí, concurrí a la reunión anual de la Endocrine Society y conocí a A. F. De Nicola. Él estaba en Montreal y a punto de retornar a la Argentina, precisamente al IBYME.

En el ínterin yo había hablado con **Charreau**. Este me comentó que el Dr. Houssay estaba estableciendo un grupo que se denominaría "Laboratorio de Esteroides", y me sugirió que hablara con don Bernardo. Precisamente, mi labor se relacionaba con estudios básicos y, en especial, clínicos con hormonas esteroideas. Entonces hablé con don Bernardo, quien aprobó mi retorno, pero debido a que viviría en La Plata, debía presentarme a la carrera de investigador en la Comisión de Investigaciones de la provincia de Buenos Aires.

Luego de un tiempo, y estando en el IBYME, realicé mi presentación de ingreso al CONICET. En términos generales, la labor diaria en el Instituto era muy familiar, los ateneos se realizaban los sábados a la mañana. A media mañana, 10 hs, había una ronda de mate cocido con la clásica pava grande. A cada encargado de grupo, don Bernardo le dejaba caer una tarjeta con referencias bibliográficas sobre los temas que cada grupo desarrollaba. Y recomendaba que en un par de días le comentaran lo leído y su relación con el tema en investigación en marcha.

Termino diciendo que **el Dr. Houssay se ocupó de un modo muy particular de cada uno de nosotros y no solo de la actividad científica, sino muy**

a pleno del devenir personal. Para él era importante la parte social de los grupos que formaba.

Marta Barontini

Es para mí un gran placer poder compartir con ustedes este homenaje al Dr. Bernardo Houssay, quien tuvo una enorme influencia en la vida de todos nosotros.

En aquel entonces, yo era una estudiante avanzada de Medicina y estaba adquiriendo mis primeras herramientas en investigación en la cátedra de Fisiología a cargo del Dr. **Eduardo Braun Menéndez**, cuando, a raíz de su trágico fallecimiento en un accidente de aviación, entré en contacto con don Bernardo, como lo llamábamos los que trabajamos con él.

Así fue como continué mi formación en el IBYME como su becaria y realicé mi tesis de doctorado bajo su dirección. En ese momento, era indiscutible que lo primero que había que hacer para adquirir una formación científica era completar la tesis doctoral. Aprendí el método científico y junto con sus discípulos más avanzados, pude tener acceso a los instrumentos de la medicina experimental como el manejo de los animales de laboratorio, específicamente perros, sapos, ratas, y los métodos bioquímicos que requería mi plan de trabajo. Así fue como con **Alfredo Donoso** y **Guillermo Wassermann** me familiaricé con la técnica de dosaje de catecolaminas urinarias en animales de experimentación.

Una de las características de don Bernardo era la cercanía con sus colaboradores y su puntualidad. A las 7.30 de la mañana en punto ya estaba esperándome para operar a los perros para mi trabajo de tesis. **Siempre se reunía con cada uno de nosotros; al menos una vez por semana discutíamos los resultados obtenidos y nos aconsejaba y orientaba en todos los aspectos que necesitábamos.**

Así fue como un día le comenté mi deseo de aunar mi formación como médica con las tareas de investigación. Era un planteo bastante insólito ya que se consideraba como investigación a la investigación básica y, sin duda, yo estaba en el mejor lugar. Sin embargo, me conectó con el Dr. **Martín Cullen**, jefe del servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", donde se estaba formando lo que se convirtió en el Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE) a cargo del Dr. **César Bergadá**, que acababa de venir de EE.UU. donde había ido para adquirir los últimos conocimientos.

Buscando entonces una línea de trabajo novedosa, de interés y factible de realizar en este nuevo

ámbito, hubo que adaptar el dosaje de catecolaminas al ser humano, para poder concretarla, y nació una línea de investigación clínica muy importante para el estudio de los tumores productores de catecolaminas, al principio en niños y posteriormente también en adultos. Esto se pudo hacer gracias al apoyo incondicional de los amigos del IBYME, ya que al principio utilizábamos su aparato de lectura, hasta que conseguimos el dinero para tener uno propio. Creo que les estoy compartiendo un aspecto menos conocido del Dr. Houssay, que fue el de promover e impulsar también la investigación clínica con toda la rigurosidad que lo caracterizó, ya que debimos ingresar al CONICET y aceptar todas las exigencias impuestas a quienes quisieran realizar una actividad de investigación, haciendo especial énfasis en el *full time*. Como ven, lo considero un pionero en la medicina traslacional, ya que, al promover la existencia de un Centro de Investigaciones en el que existen grupos que realizan tareas básicas y clínicas en un hospital público, se completa el círculo bidireccional que justifica su existencia.

Santiago Palazzo

Muchísimas gracias por los aportes. No quería dejar de mencionar por parte del IBYME a **Gabriela Diessler** que, junto con **Pablo Fiorenza**, han hecho el trabajo en conjunto para que esta reunión se realice. La menciono justo ahora porque la idea de este conversatorio era hacer un conversatorio informal, creo que más o menos lo hemos logrado con preguntas y respuestas, e ir pasando por todos, pero ya se nos pasó una hora y cuarto gracias a los aportes que se han sumado.

Así que voy a saltar este tema de repreguntar a los expositores. Dejo el micrófono abierto, a ver si alguno quiere agregar algo más en particular, agradeciendo desde ya los aportes que hubo desde el público.

Lo que escuché por parte de todos y lo que sabemos es una idea que defendemos en esta fundación y sé que desde el IBYME también; es lo que decía Julieta Sepich de la "mirada global de BAH". **Estuvimos charlando de BAH como investigador, pero también como docente, como divulgador, como un promotor científico y un pensador de las ciencias en lo que fue el desarrollo de la nación.**

A mí me gusta decir algo, que creo que vamos a compartir todos, **el doctor Houssay es el gran prócer argentino del siglo XX.** Y creo que todos los que estamos acá, tenemos esa idea y nuestro rol es defenderla y hacerla pública, llegando a la mayor cantidad de gente posible, porque sin lugar a dudas fue un desarrollador en muchos

conceptos y el promotor más importante de la ciencia en el país.

Abrimos el micrófono por si quiere agregar algo más alguno.

Ricardo Losardo

Quiero recordar que fue una persona superespecial y **tenía esa condición de liderazgo** que pocos tienen.

Nosotros los médicos acostumbramos a ver un liderazgo en cirugía general a través de los Finochietto, que hicieron una escuela que se extendió por todo el país y el resto del mundo. Todo el mundo hablaba de **Finochietto**, de cómo operaban los hermanos Finochietto; tanto Enrique, que era el mayor, como Ricardo. También los clínicos recuerdan a **Mariano R. Castex** como un bastión importante de la clínica médica. Y no tenemos presente al investigador científico que fue BAH.

Entonces creo que acá debemos reconocer que, en nuestra formación en la Facultad de Medicina, no sé por qué razón, nos hicieron hincapié en la rama quirúrgica y en la rama clínica que, por supuesto constituyen la faz asistencial del médico, pero no en esta rama investigadora que es la que permite avanzar de manera importante a la medicina. Porque BAH fue más que los Finochietto y fue más que Mariano Castex y, sin embargo, a nosotros, en nuestra carrera, no se nos destacó la importancia de la actividad investigativa de BAH, aun sabiendo que fue Premio Nobel de Medicina. En lo personal, a mí BAH me llegó tarde; en cambio, los hermanos Finochietto y Castex, me llegaron inmediatamente. En definitiva, hay algún problema de comunicación en nuestra formación de médicos sobre la figura de BAH. Ese creo que es un tema que hay que ir bajando para revertirlo.

Por supuesto que BAH vivió tiempos tormentosos como los que vivimos nosotros, porque por ejemplo en 1906-1908, la Academia Nacional de Medicina manejaba los destinos de la Facultad de Medicina. En ese momento hubo una gran revuelta y un gran lío y el gobierno de la Facultad se independiza, y rompe con la Academia Nacional de Medicina. Luego, diez años más tarde, en 1918, viene la Reforma Universitaria, que también es otro movimiento violento. Y después apareció la década infame, en 1930, donde BAH, a pesar de ello, pudo de la mano del presidente **Agustín P. Justo** conseguir una suma de dinero para sus cuestiones investigativas. Así fue, y lo que estamos viviendo hoy día, en los últimos 20 o 30 años, es una Argentina convulsiva como la que vivió BAH.

Sin embargo, BAH pudo sobrellevar esas dificultades, destacarse y lograr "hacer" otros dos

Houssay en su despacho del Instituto de Fisiología, UBA en 1933.



Premios Nobel, porque uno fue **Leloir**, pero **Milstein** vino de la mano de **Stoppani**, y **Stoppani** era BAH. Y **Milstein** vino también de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, que le dio una beca para estudiar en Inglaterra. Entonces **Milstein** también es del grupo de BAH, a pesar de que no fue directo.

BAH fue un fuera de serie, una persona increíble. No sé los argentinos cómo llegamos a tenerlo, un lujo total. Así que hay que disfrutar de esto, de volver a estar con el espíritu de BAH y que todos estemos escuchando todas estas vivencias. Realmente es una inyección para seguir investigando, para seguir poniéndole ganas y seguir tratando de que la esencia de BAH siga viva. Lo que estamos haciendo es que no se apague la llama de BAH y contagiar a futuras generaciones.

Julietta Sepich

Quería finalmente mencionar algo respecto de los archivos, porque todas las personas que hoy hablaron han contribuido a una visión que siempre tenemos en los archivos.

Me permito no coincidir en un punto con la doctora Roldán. Su apreciación señala que BAH

no era “un hombre político”. Creo que no era necesariamente un hombre vinculado a la política partidaria, pero sí creo que **ha sido un hombre de ciencia comprometido con la política de su país.**

Lo que has contado [refiere a la Dra. Roldán] de: “No renuncie, mijita” es un poco el espíritu, lo pensaba y decía. Con Pablo Fiorenza, siempre hablamos del “modo de hacer” de BAH que está en los documentos, en su humor, en su correspondencia, en todo su archivo. Pero pensaba en **la personalidad de BAH, como un toro, de hacer y de resistir.** Vos me diste esa palabra. Y lo veo en la documentación, esa cosa de perseverar.

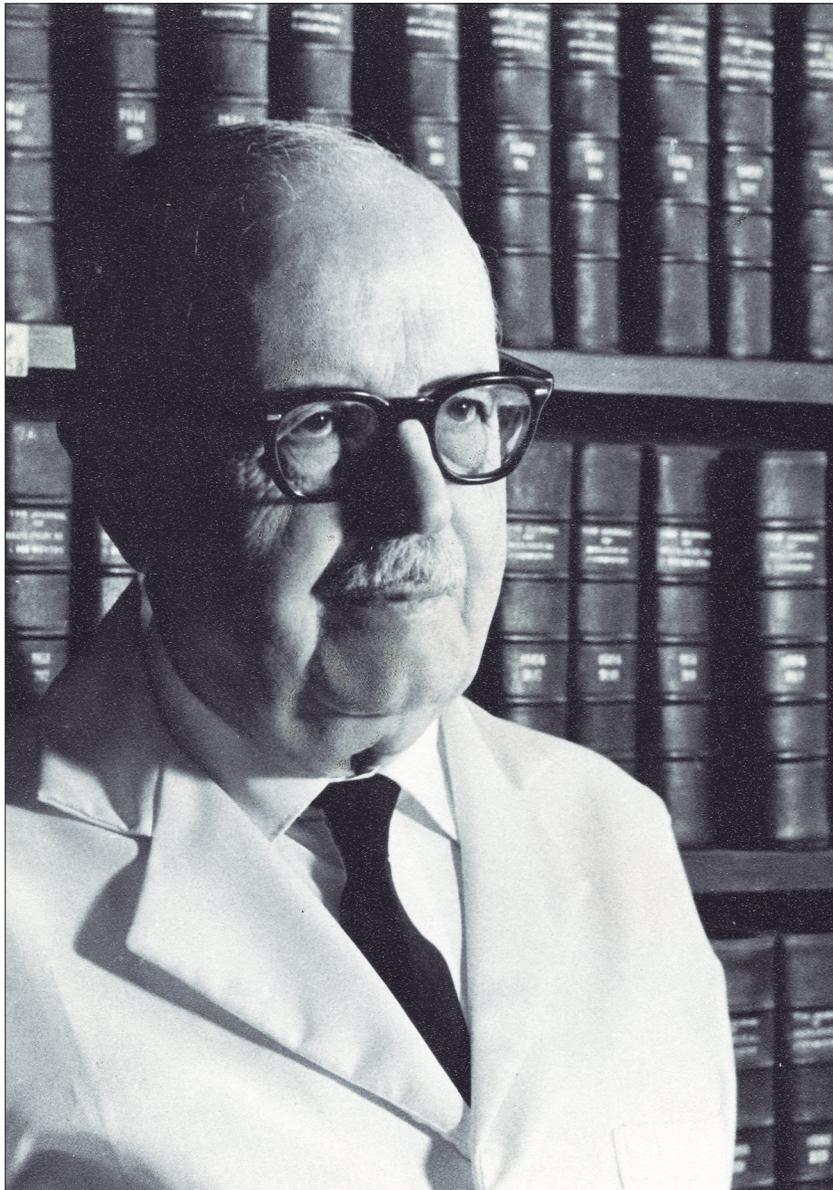
Y un poco recupero lo de los perros, que ella decía que “estaría presa”. Él tiene un derrotero importantísimo con las asociaciones protectoras de animales, que está en su documentación y que es sangrienta. Porque realmente el modo de hacer de BAH, cuando esté todo esto digitalizado va a ser muy atractivo también para pensar en estas cuestiones y traerlas al presente. Cómo mirar a un hombre del pasado con ojos del presente, lo que es un poco injusto en un sentido, pero es muy interesante, en la documentación vemos eso.

Él recortaba los fragmentos de las injurias, lo que él consideraba que no era correcto que le

achacaban con respecto a la experimentación animal, y hacía comentarios en un cuaderno, pegaba. Hacía como “actividades prácticas”. Recortaba el fragmento y decía: “A esto le voy a contestar tal cosa.” Mientras, escribía manuscrito que le iba a contestar. Después, tenía otra fase, que era pasar todo con los comentarios esos, más lo

que iba a poner, por ejemplo, un derecho a réplica que tenía en una publicación. Eso está en el archivo, está esa perseverancia, uno después lo ve “muerto” en los papeles pero que está ese hacer y a la vez resistir. Es muy interesante porque todo lo que ustedes traen me lleva a la vitalidad de la documentación.

Houssay en la biblioteca de su casa, actualmente Casa Museo, en 1960.



Alejandro De Nicola

Quiero tocar brevemente dos puntos.

En primer lugar, decir que BAH trabajaba con perros parece un poco sangriento, realmente, nos daría escalofríos hacer lo mismo hoy. Pero lo que

pasa es que cuando BAH empezó a trabajar en forma experimental, no había animales de experimentación en la Argentina, no existían las ratas blancas ni los ratones blancos que utilizamos hoy en día. La experimentación era totalmente ani-

mal y había que hacerla en el animal disponible que era el perro o el sapo; esos dos animales que trabajó BAH. Actualmente, mucha investigación se hace *in vitro* y se están usando especies que antes no se usaban, como por ejemplo pescados, pescaditos chiquitos que antes no existían, hasta hace pocos años atrás. De manera que las cosas están siendo suavizadas en ese sentido, los tipos de tecnologías que se están usando, los cuartos de cultivo son cada vez más usados, en vez de usarse animales de experimentación.

Lo segundo que quería comentar es que lo más importante para mantener viva la llama de BAH es la juventud, porque lamentablemente hoy en día los estudiantes de Medicina de la Facultad no estudian con el libro de fisiología de BAH porque ha quedado en el olvido, ya que no hay ediciones nuevas. Y, por otra parte, como los libros son caros, los estudiantes estudian por apuntes. Ningún apunte habla de BAH. Yo soy profesor en la Facultad de Medicina y ni siquiera saben pronunciar bien su apellido, porque nadie se los comentó: ni los ayudantes ni los profesores jóvenes. De manera que a quien hay que darle el impulso de todo lo que estamos hablando acá es a la juventud nueva, a los que nos van a seguir.

Todos nosotros sabemos de la vida de BAH, los comentarios, el Premio Nobel, etc., toda su vida, acá se habló muy bien y con referentes importantes. Es probable que los jóvenes que están cursando en facultades de Medicina, o las que están ligadas como Bioquímica y Veterinaria, no sepan quién fue BAH, porque su libro no se recomienda más, y a través de él era como todos nos formábamos en aquel momento.

Alicia Roldán

Solamente insistir que poner en valor la figura de BAH es fundamental. Estoy de acuerdo con que es el prócer número uno del siglo XX en la Argentina, por la visión de país y de sociedad que él tenía. Por eso esta reunión que estamos haciendo con motivo del Día de la Ciencia es muy importante para recordar su legado y ponerlo de ejemplo para las jóvenes generaciones.

Santiago Palazzo

Con esto concluimos, les agradecemos a todos los presentes, y esperamos que estos recuerdos del pasado hagan camino en el futuro de nuestro país.

Josefina Yanguas, secretaria excepcional del Dr. Bernardo Alberto Houssay (IBYME).



Descripción del brote de poliomielitis en la Argentina de 1971

Dres Luis Trombetta,¹ Mario Valerga²

¹ Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Profesor Titular, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

² Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Docente adscripto, 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.

Resumen

La poliomielitis es una enfermedad de antigua data que afecta exclusivamente a los humanos. Sus secuelas de parálisis se encuentran ya documentadas en escritos del antiguo Egipto. Es producida por el poliovirus y se transmite por vía fecal-oral. Uno de cada doscientos niños infectados sufre un ataque vírico a las neuronas motoras del sistema nervioso central, que deja como secuela una parálisis flácida muscular. En la Argentina, las últimas epidemias de poliomielitis ocurrieron entre 1955 y

1957, en 1971 y en 1983. La epidemia de 1953 registró 2.700 casos, mientras que en la de 1956 hubo 6.490 casos, con una tasa de mortalidad del 33,7%. Durante 1971, 46 pacientes fueron internados con diagnóstico de poliomielitis en las salas que dependían de la cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires, en el predio del Hospital Francisco Javier Muñiz. La cohorte estaba compuesta por 26 varones y 20 mujeres. Hemos realizado una revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes, obrantes en el archivo de la cátedra.

Palabras claves. Poliomielitis, brote en la Argentina de 1971, Hospital Muñiz.

Description of the 1971 Poliomyelitis Outbreak in Argentina

Summary

Poliomyelitis is a human disease of ancient origin. Evidence of sequelae of paralysis is documented in ancient Egyptian writings. It is caused by the poliovirus and is transmitted through the fecal-oral route. One out of 200 infected children suffers a viral attack on the central nervous system's motor neurons, which results in flaccid muscle paralysis. In Argenti-

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

na, the last polio epidemics occurred between 1955 and 1957, in 1971 and in 1983. The 1953 poliomyelitis epidemic reported a total of 2,700 cases, while in the 1956 outbreak 6,490 cases were recorded with a mortality rate of 33.7%. In 1971, 46 patients were diagnosed with poliomyelitis and admitted to the wards of the Department of Infectious Diseases at the Faculty of Medical Sciences, University of Buenos Aires, located in the Javier Muñiz Hospital. The cohort consisted of 26 men and 20 women. We reviewed the medical records of those patients, recorded in the Department's archive.

Keywords. *Poliomyelitis, 1971 Argentina Outbreak, Muñiz Hospital.*

Introducción

La poliomielitis es una enfermedad de antigua data que afecta exclusivamente a los humanos. Sus secuelas de parálisis se encuentran ya documentadas en escritos del antiguo Egipto, pero su ingreso como entidad nosológica se remonta a mediados del siglo XIX. En 1840, el ortopedista alemán Jakob Heine (1800-1879) la reconoció y describió; posteriormente, el pediatra sueco Karl Oscar Medin (1847-1927) hizo notar su potencial epidémico.¹

La parálisis infantil, poliomielitis, enfermedad de Heine Medin o simplemente polio constituye una enfermedad viral producida por un enterovirus con tres serotipos que no dan inmunidad cruzada y se caracteriza por su contagio fecal-oral y su gran facilidad de contagiosidad, sobre todo en la infancia y en los meses cálidos. No todos los afectados desarrollan una forma grave. La mayoría de ellos pasan la enfermedad como asintomáticos, con un cuadro similar gripal o con cefaleas febriles. Sin embargo, en promedio, uno de cada doscientos niños infectados sufre un ataque vírico a las neuronas motoras del sistema nervioso central, lo que produce grandes dolores y fiebre, y deja como secuela una parálisis flácida muscular. De estos afectados, un 10% termina con parálisis de los músculos respiratorios, y la mortalidad de los enfermos oscila en los casos graves entre el 5% y el 10%.²

En la Argentina, las últimas epidemias de poliomielitis ocurrieron entre 1955 y 1957, en 1971 y en 1983. La epidemia de 1953 registró 2.700 casos, mientras que en la de 1956 hubo 6.490 casos, con una mortalidad del 33,7%.³

Entre 1969 y 1970 se produjo un nuevo brote de poliomielitis que afectó a la capital y el Gran Buenos Aires.

El Dr. Alejandro Rodríguez, en su artículo "Aspectos históricos de la poliomielitis en Argentina", cita a los Dres. Damonte y Roca, quienes en un artículo publicado en 1970 señalan que "en el hospital Ricardo Gutiérrez la mitad de los internados (83 niños en total), durante el 70, provenían de la Capital -50% del barrio de emergencia Lacarra- y pocos casos procedían del interior del país; las otras zonas afectadas fueron Lanús y Lomas de Zamora. La forma clínica predominante fue la espinal (72,3%) y la mortalidad fue del 16,8%.⁴

Por su parte, el Dr. Raúl Ruvinsky, también citado por Rodríguez, señala que, en total, en la gran metrópoli porteña, la parálisis infantil afectó a más de 1.000 personas en los años 1970-1971. La epidemia se extendió hasta 1974.⁵

Durante 1971, 46 pacientes con diagnóstico de poliomielitis fueron internados en las salas que dependían de la cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires (UBA), en el predio del Hospital Francisco Javier Muñiz. La cohorte estaba compuesta por 26 varones y 20 mujeres.

Hemos realizado una revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes, obrantes en el archivo de la cátedra.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de las historias clínicas de 46 pacientes internados entre marzo y mayo de 1971, provenientes del archivo de la cátedra de Enfermedades Infecciosas (Facultad de Medicina - UBA) sito en el Hospital Muñiz.

Se establecieron el sexo, la edad, el lugar de residencia, el tipo de vivienda, la provisión de agua para consumo domiciliario, el destino de los residuos domiciliarios y las excretas.

Se determinó la inmunización previa, la forma clínica de poliomielitis y las complicaciones. Se analizaron las características del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Resultados

En el estudio fueron incluidos 26 varones (56,52%) y 20 mujeres (43,47%).

El 54,34% de los enfermos fueron niños menores de 1 año, el 32,60% entre 1 y 2 años, el 10,86% entre 2 y 5 años y el 2,17% mayores de 5 años. El 78,26% de los pacientes residía en el conurbano y el 10,65% en la capital.

El 45,65% poseía vivienda de material y 39,60% una vivienda precaria (madera/chapas/prefabricada).

Los residuos domiciliarios se quemaban en el 32,60% de los casos, la recolección alcanza el 13,04% y se desconoce el destino en el 54,34%.

El 60,04% se proveía de agua de pozo, el 17,39% de agua corriente y un 8,69% de la canilla pública. El 67,39% de los hogares contaba con pozo ciego.

El 21,73% de los pacientes no estaba vacunado, el 58,69% tenía vacunación incompleta, un

13,04% contaba con vacunación completa y no había datos del 6,52%.

El 86,95% tuvo poliomielitis parálitica espinal y el 13,04% poliomielitis parálitica bulbar. El LCR estuvo disponible en 24 pacientes (52,17%). El 87,17% fue límpido, observándose proteinorraquia normal o aumentada y pleocitosis de predominio linfocítico.

Los resultados se ordenan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características epidemiológicas.

Edad	< 1 año	> 1 < 2 años	> 2 < 5 años	> 5 años
	25 (54,34%)	15 (32,60%)	5 (10,86%)	1 (2,17%)
Domicilio	Pcia. Bs. As. 36 (78,26%)	Capital 5 (10,86%)	Interior prov. Bs. As. 2 (4,34%)	Otras pcias. 3 (6,52%)
Tipo de vivienda	Madera / chapa / precaria 18 (39,13%)	Material 21 (45,65%)	S/D 7 (15,21%)	
Residuos domiciliarios	Quema de basura 15 (32,60%)	Recolección 6 (13,04%)	S/D 25 (54,34%)	
Provisión de agua	Agua corriente 8 (17,39%)	Canilla pública 4 (8,69%)	Agua de pozo 29 (60,04%)	S/D 5 (10,86%)
Residuos cloacales	Pozo ciego 31 (67,39%)	Red cloacal 5 (10,86%)	S/D 10 (21,73%)	

S/D: sin datos.

Discusión

Entre 1969 y 1974, la poliomielitis volvió a ser un importante problema de salud a pesar de los buenos augurios de la vacunación.⁶ El estado de inmunización de los afectados era deficiente, lo que se interpretó como una reticencia de la población a vacunarse por el temor a enfermar. De ese modo, la tasa de letalidad alcanzó el 32,1%, con un alto porcentaje de formas respiratorias que rondó el 46,4%.⁷

La cobertura vacunal incompleta o ausente fue uno de los factores que favorecieron la aparición del brote, junto con las deficientes condiciones ambientales determinadas por la falta de agua corriente de red y de sistemas cloacales en

más del 60% de los casos. Solamente el 13,04% de los pacientes dieron cuenta de la recolección de basura.

Consideraciones finales

Entre 1969 y 1974 ocurrió una epidemia de polio en la Argentina.

El saneamiento ambiental deficiente en una población susceptible, por inmunoprevención incompleta o ausente, favoreció el brote epidémico. La enfermedad parálitica ocurrió en el 0,1%-2% de los infectados y la forma parálitica espinal fue la más frecuente.

A raíz de este brote, los operativos masivos de vacunación Sabin junto con la vigilancia epide-

miológica se iniciaron en 1971. En 1977, se logró el control de la polio, aunque se comunicaron casos aislados hasta 1984. Desde el año 1984, no se han registrado casos de poliomielitis por virus salvaje en la Argentina. El último caso en la región de las Américas ocurrió en 1991 y, en 1994, la Organización Mundial de la Salud declaró a la región de las Américas como libre de polio.⁸

Bibliografía

1. Agüero A. Poliomielitis en Argentina: epidemiología, políticas sanitarias, tratamientos e instituciones. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;21:e21.
2. Álvarez AC. El impacto de los brotes de poliomielitis en las formas de organización ciudadana (Buenos Aires). *Revista de Historia de la Medicina y Epistemología Médica*. 2013;5(1).
3. Vartalitis C. El fin de la poliomielitis: haciendo historia. *Boletín epidemiológico FUNCEI*. 2018;83:1+6.
4. Damonte R, Acosta J. Brote de poliomielitis en la Capital Federal y sector conurbano (período 1969-1970) *Revista Hospital de Niños*. 1970;XII(47):195-7.
5. Ruvinsky Raúl. Historia de la pediatría preventiva y de las inmunizaciones. En: Sociedad argentina de historia de la medicina. *Actas del primer congreso hispanoamericano de historia de la medicina*, 9 al 12 de diciembre de 1980. Buenos Aires, Imprenta municipal 1980.
6. Rodríguez H. Aspectos históricos de la poliomielitis en Argentina. *Médicos y Medicinas. Historia*. 2020;24.
7. Casserly P. Las vacunas y la salud pública. *Arco Arg Pediatra*. 2005;103(1):72-6.
8. Boletín Integrado de Vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud. N°426. SE42. Octubre de 2018. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_426_se42_vf.pdf

Transferencia de derechos de autoría

- 1) La política de la Asociación Médica Argentina a cargo de la propiedad intelectual de la revista de la AMA es adquirir el derecho de autor para todos los artículos, con el objeto de:
 - a) Proteger los artículos a publicar contra la infracción difamatoria o plagio.
 - b) Permitir más eficientemente el proceso de permisos y licencias para que el artículo alcance el grado más completo de disponibilidad directamente y a través de intermediarios en la impresión y/o en forma electrónica.
 - c) Permitir a la revista de la AMA mantener la integridad del artículo una vez arbitrado y aceptado para la publicación y así facilitar la gerencia centralizada de todas las formas de comunicación incluyendo links, validación, referencia y distribución.
- 2) El autor conserva sus derechos sobre el artículo incluyendo el derecho a ser identificado como el autor siempre y dondequiera que el artículo se publique, siendo el deber de la AMA velar por que tanto el nombre de su autor como de los coautores estén siempre claramente asociados al artículo y reservándose el derecho de hacer los cambios necesarios de redacción. Los cambios sustanciales se harán previa consulta al/a los autor/es. Una vez aprobado el artículo, es deber de la AMA, publicarlo. Si fuera rechazado, este acuerdo queda cancelado automáticamente y todos los derechos vuelven al autor.
- 3) Además de los derechos indicados, el autor conservará los siguientes derechos y obligaciones:
 - a) Después de la publicación en la revista de la AMA, órgano oficial de la Asociación Médica Argentina, el derecho para utilizar el todo o una parte del artículo y del resumen, sin la revisión o la modificación en compilaciones personales u otras publicaciones del trabajo del propio autor y de hacer copias del todo o una parte de tales materiales para el uso en conferencias o sala de clases (excluyendo la preparación de material para un curso, para la venta hacia delante por librerías e instituciones) a condición de que la primera página de tal uso o copia, exhiba prominente los datos bibliográficos y el aviso de derecho de autor siguiente: (Año____ Número____) Revista de la AMA - Asociación Médica Argentina.
 - b) Antes de la publicación el autor tiene el derecho de compartir con colegas impresiones o pre-impresiones electrónicas del artículo inédito, en forma y contenido según lo aceptado por la Dirección Editorial de la AMA para la publicación en la revista.

Tales pre-impresiones se pueden fijar como archivos electrónicos en el sitio web del autor para uso personal o profesional, o en la red interna de su universidad, colegio o corporación, o de un web site externo seguro de la institución del autor, pero no para la venta comercial o para cualquier distribución externa sistemática por terceros (por ejemplo, una base de datos conectada a un servidor con acceso público). Antes de la publicación el autor debe incluir el siguiente aviso en la pre-impresión: “Esto es una pre-impresión de un artículo aceptado para la publicación en la Revista de la AMA (Año____ Número____) Asociación Médica Argentina. Cualquier copia o reproducción para uso comercial, civil, etc. es ilegal y queda prohibida según ley 11.723”.
 - c) Después de la publicación del artículo por la revista de la AMA, el aviso de la pre-impresión deberá ser enmendado para leerse como sigue: “Esta es una versión electrónica de un artículo publicado en la revista de la AMA y deberá incluir la información completa de la cita de la versión final del artículo según lo publicado en la edición de la revista de la AMA.” Es deber del autor no poner al día la pre-impresión o sustituirlo por la versión publicada del artículo sin primero pedir el permiso de la AMA. La fijación del artículo publicado en un servidor público electrónico se puede hacer solamente con el permiso expreso y por escrito de la AMA.
- 4) Es derecho del autor continuar utilizando su artículo solamente como lo indica el ítem TERCERO y con el deber de que la revista de la AMA, Asociación Médica Argentina sea mencionada como fuente original.
- 5) La asignación del derecho de autor en el artículo no infringe sus otros derechos de propiedad, tales como derechos de patente y de marca comercial.
- 6) Además de la reproducción en forma impresa convencional del artículo y del extracto de acompañamiento, la AMA tiene el derecho de almacenar elec-

trónicamente y después entregar electrónicamente o en forma impresa para satisfacer peticiones individuales que aumentan así la exposición del artículo en la comunidad internacional. Esta transferencia incluye el derecho de adaptar la presentación del artículo para el uso conjuntamente con sistemas informáticos y programas, incluyendo la reproducción o la publicación en forma legible y la incorporación en sistemas de recuperación.

- 7) El presente acuerdo se enmarca dentro de la ley de Propiedad Intelectual N°11.723. Las partes se someten a la competencia de los tribunales de la Ciu-

dad Autónoma de Buenos Aires. Si el copyright del artículo es poseído en forma no exclusiva, concedo por este medio a la revista de la AMA, Asociación Médica Argentina los derechos no exclusivos de reproducirse y/o de distribuirse este artículo (por completo o en partes) y para publicar a través del mundo en cualquier formato y en todos los idiomas inclusive sin la limitación en forma electrónica, impresión, o en disco óptico, transmisión en Internet y en cualquier otra forma electrónica y autorizar a otros según términos de la ley N°11.723.

Título del titular del derecho de autor:

Esto será impreso en la línea del copyright en cada página del artículo. Es responsabilidad del autor para proporcionar la información correcta del titular del copyright.

Autor Principal:

Fecha: _____

Título/Posición/Dirección:



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

