

CIENCIAS DE LA VIDA - #8

REVISTA

DE LAS JORNADAS DE
JÓVENES INVESTIGADORES

LA EDUCACIÓN Y LA CIENCIA
TRANSFORMAN REALIDADES



Asociación de Universidades
GRUPO MONTEVIDEO



UNIVERSIDAD
NACIONAL ✦
DE TUCUMÁN

Revista de las Jornadas de Jóvenes Investigadores
Eje Ciencias de la Vida, Volúmen 8.

© 2025, Asociación de Universidades del Grupo Montevideo.

ISSN 3121-2190

Tucumán, Argentina. Noviembre de 2025.



Asociación de Universidades
GRUPO MONTEVIDEO



UNIVERSIDAD
NACIONAL ✦
DE TUCUMÁN

Contenido

Evolución de los parámetros hematológicos y óbito en internados con COVID-19 en un hospital de Paraguay, 2021.....	5
<i>Daisy Rivas</i>	
Dosis de bioestimulante foliar con algas marinas (<i>Ascophyllum nodosum</i>) en el cultivo del maíz.....	18
<i>Edgar Irala</i>	
Composição química-centesimal de partes não convencionais de frutas e hortaliças, talos, cascas, folhas e sementes e comparação com partes convencionais.....	27
<i>Marivania Jardim</i>	
Evaluación del péptido antimicrobiano P8.1 frente a bacterias multirresistentes: inhibición y ruptura de biofilm, y sinergia con meropenem.....	44
<i>Santiago Urrea Montes</i>	
<i>Efecto de la aplicación de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL en parámetros moleculares, morfológicos, funcionales y de calidad de vida en personas mayores.....</i>	<i>54</i>
<i>Laiz San Martín</i>	
Conocimiento sobre bioseguridad radiológica en odontología en estudiantes de la Facultad de Odontología - Universidad Nacional de Córdoba.....	71
<i>Mie Jazmín Suzuki</i>	
Caracterización demográfica y evaluación cardiovascular pre y post confinamiento COVID-19 de la población beneficiaria de los establecimientos de salud primaria de Viña del Mar.....	79
<i>José Hernández</i>	
Nuevas perspectivas sobre el mecanismo de acción sinérgico entre colistina y cannabidiol frente a bacterias Gram negativas.....	95
<i>Merlina Corleto</i>	
Análisis morfométrico y funcional del intestino sano mediante técnicas histológicas, histoquímicas e inmunohistoquímicas en la especie porcina.....	108
<i>Aurora Sánchez</i>	
Estudio de la circulación del virus del papiloma humano en la población de Salto, Uruguay.....	125
<i>Camila Fernandez-Sabatella</i>	

Prácticas nutricionales y crecimiento en niños prematuros en una unidad neonatal de alta complejidad.....	147
<i>Agustín Díaz</i>	
Reprogramación del microambiente tumoral hacia un entorno tumoricida mejorado en el adenocarcinoma de mama murino triple negativo M234-p bajo un esquema de tratamiento metronómico con ciclofosfamida y losartán.....	161
<i>Matías Fusini</i>	
miRNAs tumorales: potenciales marcadores de resistencia a temozolomida en tumores hipofisarios agresivos.....	182
<i>Emilia Maticich</i>	
Utilización del método London Atlas para la estimación de edad dental mediante análisis digital de ortopantomografías en individuos de la ciudad de Córdoba – Argentina.....	201
<i>Ivana Rodriguez</i>	
Frecuencia y severidad de la fluorosis dental en escolares de una localidad de Caapucú, Paraguay, 2024.....	212
<i>Bianca Amarilla</i>	
Eficiencia de intervenciones educativas para el control de diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática de evaluaciones económicas.....	220
<i>Francisca Quintanilla</i>	
Efecto de la temperatura y disponibilidad de agua sobre el crecimiento de plantas de arveja (<i>Lathyrus oleraceus L.</i>) bajo condiciones semicontroladas.....	236
<i>Jerónimo Sivilla</i>	
Determinación experimental de macronutrientes y minerales de interés nutricional en alimentos procesados y caseros a base de plantas: un enfoque comparativo con sus homólogos de origen animal.....	244
<i>Josefina Castromán</i>	
Racionalidades curriculares ante la crisis ambiental: análisis de casos en la formación en diseño de indumentaria y textil en Argentina.....	271
<i>Gina Crespi</i>	
Extractivismo y resistencia social en Chubut: la paradoja entre rechazo a la minería y dependencia del petróleo.....	283
<i>Denise Krumecadyk</i>	

D. Eje Ciencias de la Vida. 39. Salud Humana

**EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y ÓBITO EN INTERNADOS
CON COVID-19 EN UN HOSPITAL DE PARAGUAY, 2021**

AUTOR: RIVAS BRITZ, DAISY MARIA

COAUTORES: SANTACRUZ, L.; SAMUDIO, M.; MERELES, E.F.; VARGAS CORREA, A.;
POULLION, D.; SANTACRUZ, G.; OJEDA, L.; FRETES, D.; VILLALBA, B.

ORIENTADORES/AS: SANTACRUZ, LORENA; E. MAIL: loresantacruz87@gmail.com

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ESTE / FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD,
CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS.

RESUMEN

Antecedentes. Los parámetros hematológicos proporcionan al equipo médico marcadores pronósticos útiles en la evolución clínica de la enfermedad de COVID-19. **Objetivo.** Analizar la relación entre la evolución desfavorable de los valores hematológicos y el óbito de los pacientes internados con COVID-19. **Materiales y métodos.** El estudio es observacional, correlacional y longitudinal. Se realizó la revisión de fichas clínicas de los pacientes mayores a 18 años internados entre enero y marzo del 2021. Se registró en una planilla Excel el resultado de los parámetros hematológicos al ingreso, a las 48 horas, a los 8 días y al egreso. Los datos fueron analizados con Epi Info 7.1 (CDC, Atlanta) según estadística descriptiva. **Resultados.** De 144 pacientes, se observaron 68 (47,2%) muertes, con predominio del sexo masculino (63,2%) y, mayores a 60 años (47,1%). Los factores asociados a mortalidad fueron la hipertensión (52,9% vs 31,6%; $p=0,009$), la diabetes (50% vs 26,3%; $p=0,003$) y, la obesidad (41,2% vs 25%; $p=0,039$). Los parámetros hematológicos desfavorables asociados a la mortalidad se presentaron a partir de los 8 días de internación con leucocitosis (64,1% vs 33,3%; $p=0,003$), linfopenia (96,8% vs 79%; $p=0,008$), neutrofilia (98,5% vs 87,7%; $p=0,029$) y, un elevado índice neutrófilo/linfocito (INL) (96,9% vs 75,4%; $p=0,001$). **Discusión.** Los parámetros hematológicos que se asociaron con la mortalidad fueron leucocitosis con neutrofilia, linfopenia e INL elevado. Estos parámetros podrían tener valor pronóstico en el seguimiento para contribuir en el manejo de estos pacientes.

Palabras clave: Hemograma, Leucocitosis, Linfopenia, Neutrofilia, Índice Neutrófilo/Linfocito, Valores hematológicos, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 causa COVID-19. Los primeros pacientes afectados presentaron neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio en diciembre del año 2020 en Wuhan, China. Actualmente, más de 190 millones de casos han sido notificados en todo el mundo; en las Américas se reportaron 48% de defunciones (OPS/OMS, 2021).

En Paraguay, la situación epidemiológica desde enero a abril del 2021 reflejó un aumento importante del 66%, con una segunda ola de casos de COVID-19. Los casos positivos hasta el mes de octubre fueron de 460.615, de los cuales 444.099 fueron casos recuperados y 16.228 fallecidos. La cantidad de hospitalizados fue de 2.513 y 514 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos. Las regiones sanitarias de Paraguay con mayor cantidad de casos fueron Central con 37,5% (670), Alto Paraná con 8,7% (156) e Itapúa con 8,2% (147). A partir de agosto del 2021 se registró un descenso de los contagios y así también, la cantidad de hospitalizados (DGVS/MSPyBS, 2021; MSPyBS 2021).

El hemograma muestra la composición celular de la sangre. Es un examen que orienta sobre el comportamiento de los parámetros hematológicos para dar seguimiento y predecir la gravedad del paciente. En la serie leucocitaria se incluye

el recuento total de glóbulos blancos (GB), neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos; en la serie eritrocitaria se incluye el recuento total de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, los índices eritrocitarios (Volumen Corpuscular Medio [VCM], Hemoglobina Corpuscular Media [HCM], Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media [CHCM]), y dentro de la serie plaquetaria se incluye el recuento de plaquetas (Torrens, 2015; Villa Palacio & López Henao, 2020).

La presencia de leucocitosis se ha relacionado con la gravedad en pacientes con COVID-19. La linfopenia, por su lado, puede presentarse de manera moderada o severa y es frecuente al ingreso. El monitoreo del recuento de los linfocitos puede tener un valor pronóstico de la gravedad del paciente (González Fajardo et al., 2020; Sáenz-López & Salcedo, 2020; Terpos et al., 2020).

Un estudio de un caso reportó anemia hemolítica autoinmune desencadenada por la infección del SARS-CoV-2 y mostró que COVID-19 puede causar descenso progresivo en la hemoglobina por destrucción de glóbulos rojos a consecuencia de la inflamación aguda (Cacelín Garza et al., 2022; Sanz et al., 2021).

Algunos estudios han informado valores disminuidos de hemoglobina y hematocrito

en pacientes en estados graves en comparación con aquellos que presentan estados más leves de la enfermedad, quienes cursan con valores normales (Kim et al., 2021). Los valores medios de los índices eritrocitarios (VCM, HCM, CHCM) en general no son afectados (Sánchez Vera et al., 2021).

En cuanto al recuento plaquetario, se informa más la trombocitopenia, lo que sugiere mal funcionamiento o descompensación fisiológica, probable desarrollo de coagulopatía intravascular asociada a un estadio desfavorable. Generalmente se observa al ingreso y hasta los primeros 7 días de hospitalización. Sin embargo, algunos pacientes presentan una trombocitosis a los 17 días de internación, lo que implica la heterogeneidad de los valores según el estadio de la enfermedad. Otros estudios encontraron diferencias entre pacientes supervivientes y los casos de óbitos. Los valores de plaquetas progresan a valores normales en los sobrevivientes, sin embargo, en los casos de óbitos, disminuyeron irreversiblemente durante la segunda semana de hospitalización, probablemente asociado al desarrollo de eventos microtrombóticos (Karolayne et al., 2020; Lanini et al., 2020; Mousavi et al., 2020).

El hemograma se realiza a todos los pacientes al ingreso y durante toda la

hospitalización. Sin embargo, la utilidad pronóstica de gravedad de los parámetros hematológicos en COVID-19 no está bien esclarecida. Por lo que, el objetivo del presente estudio fue analizar la relación entre la evolución desfavorable de los valores hematológicos y el óbito de los pacientes internados con COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional longitudinal en el que se revisaron los resultados de hemograma de pacientes diagnosticados con COVID-19 por RT-PCR, internados en el Hospital Integrado Respiratorio (HIRAP) del Instituto de Previsión Social (IPS), destinado a la atención de todos los casos de COVID-19 en la región, desde enero hasta marzo del año 2021. Se incluyeron pacientes internados por COVID-19, con resultados de hemograma, mayores de 18 años, al ingreso, a las 48 horas, a los 8 días y al egreso. Se registró en una planilla Excel las variables de interés (edad, grupo etario, sexo, días de internación, días de enfermedad, óbito, síntomas, factores de riesgo y comorbilidades, valores hematológicos). Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a los pacientes, expresando las variables cualitativas como frecuencia absoluta y relativa porcentual, las variables cuantitativas como medidas de tendencia central y dispersión. La asociación entre los factores de riesgo/comorbilidad y los

hallazgos hematológicos (leucocitosis, linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, INL elevado) se estableció mediante la prueba de chi cuadrado, a un nivel de significancia de 0,05, con el programa Epi Info 7.1 (CDC, Atlanta). Los datos de pacientes y resultados de los análisis fueron codificados para preservar la identidad del paciente. Se cuenta con dictamen del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional del Este.

RESULTADOS

Se incluyeron 144 pacientes diagnosticados con COVID-19, de los cuales el 66% fue del sexo masculino, 47,2% entre 41 a 60 años y 52,1% de Ciudad del Este. La mortalidad fue de 47,2% (n=68). No hubo diferencia significativa entre fallecidos (n=68) y sobrevivientes (n=76) en relación con la edad y el sexo. En cuanto a las características clínicas, la cefalea se presentó significativamente ($p=0,009$) en menor proporción en los fallecidos que en los sobrevivientes (10,3% vs 27,6 %). Los otros síntomas como fiebre, disnea y tos seca se presentaron en mayor porcentaje en fallecidos, pero, sin significancia estadística. Hubo diferencia significativa ($p<0,05$) entre fallecidos y sobrevivientes en HTA (52,9% vs 31,6%), DM (50% vs 26,3%) y obesidad (41,2% vs 25%). La media de días de internación fue

significativamente mayor en los fallecidos (14 ± 10 vs 11 ± 6), pero no la media de los días de enfermedad ($p=0,067$). Tabla 1

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas al ingreso, pacientes internados con COVID-19, Hospital de Ciudad del Este, Alto Paraná, 2021 (N=144).

Datos sociodemográficos	Óbito (n=68)	Sobrevivientes (n=76)	p-valor
Sexo			0,512
F	25 (36,8%)	24 (31,6%)	
M	43 (63,2%)	52 (68,4%)	
Grupo etario			0,148
18 a 40	5 (7,4%)	14 (18,5%)	
41 a 60	31 (45,5%)	37 (48,7%)	
mayor a 60	32 (47,1%)	25 (32,9%)	
Datos clínicos			
Cefalea	7 (10,3%)	21 (27,6%)	0,009
Dolor de garganta	18 (26,5%)	21 (27,6%)	0,876
Mialgia/Artralgia	15 (22,1%)	19 (25%)	0,678
Fiebre	46 (67,6%)	54 (71,1%)	0,658
Decaimiento/Fatiga	12 (17,6%)	14 (18,4%)	0,904
Disnea	59 (86,8%)	58 (76,3%)	0,109
Diarrea	10 (14,7%)	9 (11,8%)	0,612
Tos seca	48 (70,6%)	48 (63,2%)	0,345
Náuseas/Vómitos	10 (14,7%)	12 (15,8%)	0,857
Agitación	3 (4,4%)	4 (5,3%)	0,813
Rinorrea	15 (22,1%)	13 (17,1%)	0,453
Mareo	-	2 (2,6%)	0,178
Congestión nasal	14 (20,6%)	17 (22,4%)	0,795
Anosmia	3 (4,4%)	6 (7,9%)	0,389
Disgeusia	3 (4,4%)	4 (5,3%)	0,813
Sudoración fría	-	1 (1,3%)	0,343
HTA	36 (52,9%)	24 (31,6%)	0,009
DM	34 (50%)	20 (26,3%)	0,003
Obesidad	28 (41,2%)	19 (25%)	0,039
Asma	3 (4,4%)	2 (2,6%)	0,560
EPOC	7 (10,3%)	4 (5,3%)	0,257
Cardiopatía	2 (2,9%)	7 (9,2%)	0,121
ERC	5 (7,4%)	1 (1,3%)	0,070
Días de internación	14 (DS \pm 10)	11 (DS \pm 6)	0,014
Días de enfermedad	22 (DS \pm 11)	19 (DS \pm 7)	0,067

La tabla 2 muestra la comparación de los valores promedios de los parámetros

hematológicos al ingreso, a las 48 horas, a los 8 días y al egreso entre fallecidos y sobrevivientes.

Dentro de la serie leucocitaria, el promedio de los valores de leucocitos, neutrófilos y el INL, fueron más elevados en fallecidos que los sobrevivientes, mientras que los valores promedios de los linfocitos fueron más bajos en fallecidos que los sobrevivientes.

Estas diferencias se observaron a partir de las 48 horas de internación. En la serie eritrocitaria, los valores promedios de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM fueron más bajos en pacientes fallecidos que los sobrevivientes, a partir de los 8 días de internación. Para la serie plaquetaria se observó diferencia significativa en los valores promedios solo al egreso.

TABLA 2. PACIENTES INTERNADOS CON COVID-19, EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS AL INGRESO, A LAS 48 HORAS, A LOS 8 DÍAS Y AL EGRESO EN UN HOSPITAL DE CIUDAD DEL ESTE, ALTO PARANÁ, 2021 (N=144).

Parámetro	Ingreso			A las 48h			A los 8 días			Egreso		
	Óbito (n=68)	Sobrevive (n=76)	p	Óbito (n=66)	Sobrevive (n=70)	p	Óbito (n=64)	Sobrevive (n=57)	p	Óbito (n=59)	Sobrevive (n=72)	p
Leucocitos	11,8	10,9	0,496	13,8	10,2	0,001	14,9	9716	<0,001	16,2	8,4	<0,001
Linfocitos	12,9	16,5	0,020	11,1	15,5	0,002	9,9	17,7	<0,001	11,9	23,1	<0,001
Neutrófilos	82,7	79,6	0,075	85,3	80,5	0,003	86,8	77,8	<0,001	85,5	71,4	<0,001
INL	8,5	7,4	0,208	10,9	7,4	0,001	11,4	6,2	<0,001	10,2	4,3	<0,001
Eritrocitos	4,38	4,70	0,022	4,17	4,47	0,053	3,76	5,06	0,039	3,44	4,37	<0,001
Hemoglobina	13,2	13,7	0,104	12,5	13,0	0,113	11,8	12,7	0,005	10,5	12,7	<0,001
Hematocrito	38,7	40,2	0,139	36,7	38,2	0,153	34,4	37,4	0,006	31,7	37,8	<0,001
VCM	86,0	84,5	0,097	85,8	84,4	0,180	86,3	84,2	0,013	87,3	84,1	0,005
HCM	29,7	29,1	0,125	28,8	29,0	0,690	29,8	28,7	0,001	30,1	28,9	0,001
CHCM	34,6	34,1	0,366	34,3	34,6	0,661	34,2	34,0	0,524	34,1	33,8	0,284
Plaquetas	210	228	0,224	226	242	0,271	242	241	0,989	206	268	0,001

Los datos se presentan como promedio. Valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Prueba t para muestras dependientes
Leuc ($\times 10^9/L$); Linf (%); Neut (%); Erit ($\times 10^{12}/L$); Hb (g/dl); Hto (%); VCM (fL); HCM (pg); Pla (x10⁹/L)

La figura 1 muestra la evolución de los valores promedios de los parámetros hematológicos en diferentes tiempos de hospitalización entre fallecidos y sobrevivientes. A) Los valores de leucocitos o GB de los fallecidos se mantuvieron dentro de los valores normales al ingreso, aumentando progresivamente a partir de las 48 horas, alcanzando valores superiores a $18 \times 10^9/L$, en comparación a los sobrevivientes, los valores progresaron a valores normales. B) Los valores de los neutrófilos en fallecidos aumentaron progresivamente desde el ingreso hasta el final del seguimiento, sin embargo, en los sobrevivientes, aumentaron al inicio, pero progresaron a valores normales durante los días de internación. C) Los valores de los linfocitos de los fallecidos fueron bajos desde el inicio de internación hasta el final de su seguimiento en comparación a los sobrevivientes, cuyos valores fueron progresando a valores normales a partir de los 8 días de internación. D) Los valores del INL fueron elevados desde el ingreso hasta el final del seguimiento en los pacientes fallecidos, así también en los sobrevivientes, pero con progreso favorable a partir de los últimos días de internación. E) Los valores de hemoglobina fueron disminuyendo progresivamente en los fallecidos durante los tiempos de internación, mientras que en los

sobrevivientes se mantuvieron dentro de los valores normales.

La figura 2 muestra el comportamiento de los valores hematológicos de la serie leucocitaria en diferentes periodos de hospitalización entre los fallecidos y sobrevivientes. La leucocitosis fue significativamente mayor ($p=0,03$) a partir de las 48 horas de internación ($56,1\%$ vs $34,3\%$). Los valores de linfocitos, neutrófilos e INL se vieron alterados durante todo el tiempo de internación, a partir de los 8 días hasta el final del seguimiento (egreso), más del 90% de los pacientes presentaron con significancia linfopenia ($p=0,008$), neutrofilia ($p=0,029$) e INL elevado ($p<0,001$) en comparación a los sobrevivientes, seguidamente de valores normales. Así también, en el mismo periodo de internación, más del 80% de los pacientes presentaron una ligera anemia, con predominio de valores bajos del recuento de eritrocitos ($p<0,001$), hemoglobina ($p=0,05$), hematocrito ($p=0,04$). Tanto fallecidos como sobrevivientes presentaron valores normales de los índices eritrocitarios. Figura 3.

Mientras que, en la serie plaquetaria los valores se mantuvieron dentro los valores normales, por lo que, no se observaron alteraciones durante el tiempo de internación tanto en fallecidos como en sobrevivientes. Tabla 3

FIGURA 1. EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN FALLECIDOS (AZUL) Y SOBREVIVIENTES (VERDE), PACIENTES INTERNADOS CON COVID-19, HOSPITAL DE CIUDAD DEL ESTE, ALTO PARANÁ, 2021 (N=144)

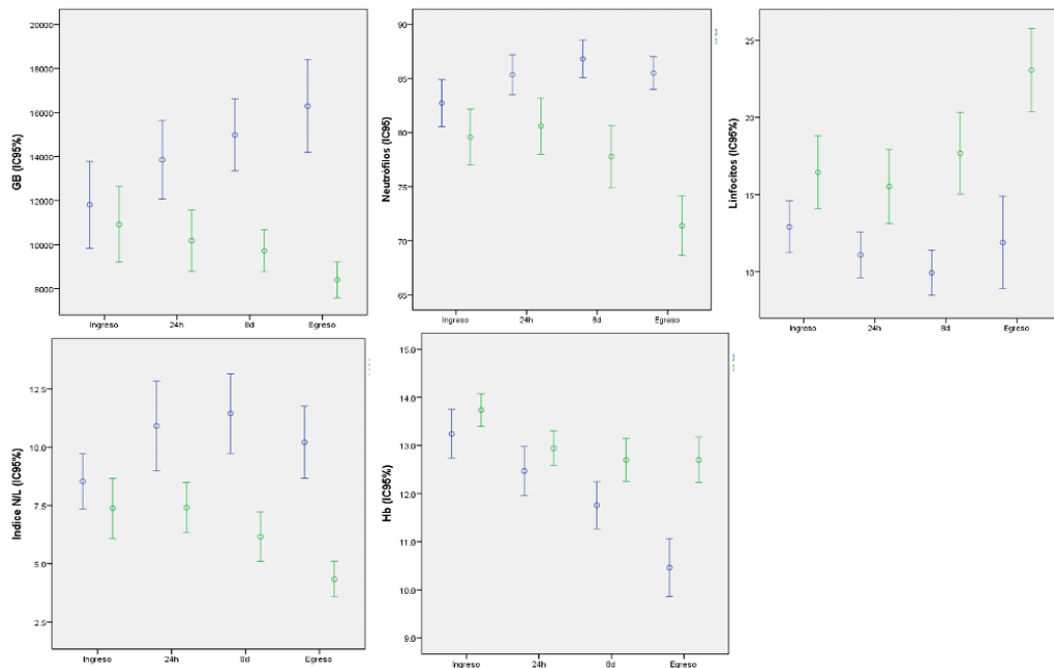


FIGURA 2. ALTERACIONES DE LA SERIE LEUCOCITARIA, PACIENTES INTERNADOS CON COVID-19, HOSPITAL DE CIUDAD DEL ESTE, ALTO PARANÁ, 2021 (N=144)

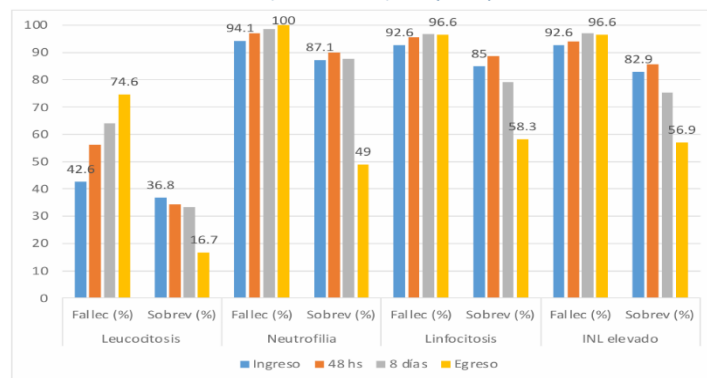


FIGURA 3. ALTERACIONES DE LA SERIE ERITROCITARIA, PACIENTES INTERNADOS CON COVID-19, HOSPITAL DE CIUDAD DEL ESTE, ALTO PARANÁ, 2021 (N=144)

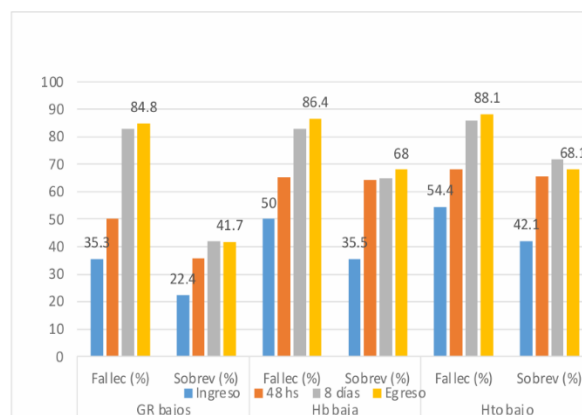


TABLA 3. VALORES HEMATOLÓGICOS DE LA SERIE PLAQUETARIA EN DIFERENTES PERIODOS DE HOSPITALIZACIÓN ENTRE LOS PACIENTES FALLECIDOS Y SOBREVIVIENTES EN UN HOSPITAL DE CIUDAD DEL ESTE, ALTO PARANÁ, 2021 (N=144).

Serie	Ingreso			A las 48 h			A los 8 días			Egreso		
	Óbito n(%)	Sobrevive (n=76) (%)	p	Óbito n 66 (%)	Sobrevive n 70 (%)	p	Óbito n 64 (%)	Sobrevive n 57 (%)	p	Óbito n 59 (%)	Sobrevive n 72 (%)	p
Plaquetas			0,80			0,58			0,57			0,001
Altos	-	-		-	1(1,4)		2(3,1)	1(1,8)		2(3,4)	4(5,6)	
Normales	57(83,8)	65 (85,5)		58(87,9)	62(88,6)		52(81,3)	50(87,7)		38 (64,4)	64(88,8)	
Bajos	11(16,2)	11 (14,5)		8(12,1)	7(10)		10(15,6)	6(10,5)		19 (32,2)	4(5,6)	

Los datos se presentan como recuento n(%). Valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo, salvo en los parámetros que predominaron los valores normales.

DISCUSIÓN

La relación entre la evolución desfavorable de los valores hematológicos y el óbito de los pacientes internados con COVID-19 indican los principales hallazgos presentados en este estudio, como las características sociodemográficas, clínicas y de los valores hematológicos de los pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron. Los resultados sociodemográficos son similares a los reportados en Perú, con 74,1% de la enfermedad en hombres y, a partir de un análisis multivariado, se evidenció un aumento del riesgo de morir asociado a la edad ≥ 65 años; sin embargo, en Huancayo, un estudio reportó que el 51 % del sexo femenino resultó afectado (Hueda-Zavaleta et al., 2021; Sánchez Torres & Cárdenas, 2022). En Chile, en un estudio se observó que el 59 % también fueron hombres y la letalidad hospitalaria global fue de 18,7 %, sin demostrarse asociación con el sexo (Araujo et al., 2020). De manera similar, Gómez et al. (2020), en un estudio

realizado en pacientes atendidos en el servicio de urgencias de España con un total de óbitos de 33 (20,2 %), no observaron diferencias significativas por sexo, pero sí por edad. En Paraguay, en un estudio de casos y controles, la franja etaria de edad estuvo comprendida entre 19 y 90 años con una media de 53,82 años, donde el 60,5 % correspondía al sexo masculino (Escobar & Sobarzo, 2022). Los síntomas más frecuentes en la infección por COVID-19 son la tos seca, fiebre, dolor de garganta y cefalea (Del Carpio-Orantes et al., 2020; Saad et al., 2021), lo que también se observó en el presente estudio. La tos seca, fiebre y disnea fueron los síntomas que se presentaron con mayor frecuencia, pero no hubo diferencia significativa entre fallecidos y sobrevivientes. La cefalea fue significativamente más frecuente entre los fallecidos, siendo parte de los síntomas iniciales de la infección en pacientes hospitalizados y su frecuencia puede variar entre 6,5 % y 34 % (Ospina & Volcy, 2020).

Las comorbilidades asociadas significativamente al óbito en este estudio fueron HTA, DM y obesidad, hallazgos similares a estudios en Venezuela y Brasil (Meléndez et al., 2021; Benito et al., 2021). Sin embargo, Benito et al. (2021) no reportaron la HTA dentro de las comorbilidades relacionadas al óbito, observándose más la cardiopatía, seguida de DM y obesidad. Con relación al tiempo de internación, la media fue mayor en los fallecidos en comparación con los sobrevivientes (14 días, $DS \pm 10$), con significancia estadística. Meléndez et al. (2021) reportaron un tiempo promedio de 11 días y, al comparar con otros estudios, observaron tiempos inferiores (5 a 8 días), probablemente relacionados con el acceso a los servicios de salud. En un estudio de revisión en Brasil, se observaron tiempos de internación de entre 6 y 25 días (Costa et al., 2021). En la serie leucocitaria, los resultados concuerdan con la literatura: la mayoría reportaron leucocitosis con neutrofilia y linfopenia, marcadores de mal pronóstico (Karolayne et al., 2020; Lanini et al., 2020; Hueda-Zavaleta et al., 2021; Cabello-Ganem et al., 2021; Laborí-Quesada & Leyva-Gandol, 2021). Hueda-Zavaleta et al. (2021) observaron que la media de leucocitos en pacientes fallecidos fue de 13.220, en comparación con 10.185 en los sobrevivientes. En contraste, un estudio en

Cuba halló un predominio de valores normales en el 66,8 % de los pacientes hospitalizados (Sánchez Vera et al., 2021). En el presente estudio, más del 50 % de los que fallecieron presentaron leucocitosis. En un estudio longitudinal en Italia, se observó que los neutrófilos fueron significativamente mayores en fallecidos a partir del día 6 tras el inicio de síntomas, superando el rango normal al día 13 (Lanini et al., 2020). En nuestro estudio, los promedios se asociaron a la media de 14 días de internación. El promedio de linfocitos fue significativamente menor en fallecidos desde el primer día de síntomas, coincidiendo con hallazgos de Brasil en un metaanálisis (Rojas et al., 2022). Al igual que los neutrófilos, los linfocitos ejercen funciones proinflamatorias, contribuyendo al daño tisular y a la linfopenia (González Cruz et al., 2020). Otro parámetro pronóstico fue el aumento del INL. En Buenos Aires, se halló que un $INL \geq 3$ se asoció a un riesgo 8,64 veces mayor de enfermedad grave (Basbus et al., 2020). En Córdoba, Saad et al. (2021) reportaron una mediana de INL de 4,84 en fallecidos. En Chile, Martínez et al. observaron valores significativamente más altos en los fallecidos (Carreras et al., 2021). En Paraguay, Escobar y Sobarzo (2022) confirmaron que los pacientes con neumonía grave presentaron INL más elevados al ingreso.

En la serie eritrocitaria, se observó una ligera anemia en fallecidos, con diferencias significativas a partir de los 8 días de hospitalización, similar a lo reportado en Cuba (Sánchez Vera et al., 2021). Mousavi et al. (2020) también hallaron concentraciones de hemoglobina <12 g/dl asociadas a mayor mortalidad. Para el hematocrito, algunos estudios reportaron valores normales en más del 66 % (Laborí-Quesada & Leyva-Gandol, 2021), mientras que en este estudio predominaron valores bajos en más del 54 %. En cuanto a las plaquetas, Lanini et al. (2020) describieron un descenso progresivo en fallecidos, mientras que Sánchez Vera et al. (2021) hallaron valores normales en más del 80 % de los pacientes, concordante con lo observado en este trabajo.

FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron apoyo financiero de entidades gubernamentales o instituciones para realizar esta investigación.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2021, marzo 24). *Actualización epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. OPS/OMS. <http://www.paho.org>
2. Dirección General de Vigilancia de la Salud - Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. (2021). *Reporte N° 109 Sala de Situación Epidemiológica*. https://dgvs.mspbs.gov.py/files/boletines_covid19/SE12_2021_Boletin_Covid19.pdf
3. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. (2021, octubre 24). *Reporte Paraguay MSPBS COVID-19*. <https://www.mspbs.gov.py/reportes-covid19.html>
4. Torrens, M. (2015). Interpretación clínica del hemograma. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(6), 713–725. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.001>
5. Villa Palacio, M. I., & López Henao, E. (2020). Alteraciones hematológicas en COVID-19. *Nova*, 18(35), 75–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.001>
6. González Fajardo, I., Linares Guerra, E. M., Díaz Padilla, D., Godoy Lóriga, L. M., Núñez Betancourt, A., & otros. (2020). Cambios en variables hematológicas y velocidad de sedimentación globular de pacientes no críticos con la COVID-19. *Revista Ciencias Médicas Pinar del Río*, 24(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000300009
7. Sáenz-López, J. D., & Salcedo, G. (2020). Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. *iMedPub Journals*, 16, 1–3. <https://doi.org/10.3823/1429>
8. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., & otros. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, 95(7), 834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
9. Cachelín Garza, J. R., Cachelín Miranda, R. S., Cachelín Miranda, A. R., Melendez Ordoñez, J. A.,

- Rodríguez George, M., Temoltzin Jiménez, S., & otros. (2022). Anemia hemolítica autoinmune desencadenada por SARS-CoV-2. *Revista de la Facultad de Medicina*, 65(1), 26–36. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2022.65.1.04>
10. Sanz, J. M., Gómez Lahoz, A. M., & MR. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicina*, 13(33), 1917–1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158328/>
 11. Pereira, A. F., Karolina, A., Terra, A., Henrique, C., Oliveira, S., Terra, M. C., & otros. (2021). Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(11), 1–17. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19409>
 12. Sánchez Vera, N., Saavedra Hernández, D., Hidalgo Mesa, C. J., Aguila López, M., Abreu Gutiérrez, G., Herrera González, V., & otros. (2021). Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 50(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000200018
 13. Karolayne, S. S., Milena Roberta, F. da S., Sivoneide Maria, da S., Maria Betânia, M. de O., Ana Vitória, A. L., Rafael Artur, de Q. C. de S., & otros. (2020). Associação dos principais parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos em pacientes graves e não graves com COVID-19: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 9(11). <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.8955>
 14. Lanini, S., Montaldo, C., Nicastri, E., Vairo, F., Agrati, C., Petrosillo, N., & otros. (2020). COVID-19 disease: Temporal analyses of complete blood count parameters over course of illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors. *PLoS ONE*, 15(12), e0244129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244129>
 15. Mousavi, S. A., Rad, S., Rostami, T., Mousavi, S. A., Amirhosein, S., Kiumarsi, A., & otros. (2020). Predictores hematológicos de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: un estudio comparativo. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 25, 1–7. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1833435>
 16. Hueda-Zavaleta, M., Copaja-Corzo, C., Bardales-Silva, F., Flores-Palacios, R., Barreto-Rocchetti, L., & Benites-Zapata, V. A. (2021). Factors associated with mortality due to COVID-19 in patients from a public hospital in Tacna, Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 38(2), 214–223. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7158>
 17. Sánchez Torres, M., & Cárdenas, M. del R. (2022). Hallazgos del perfil hematológico en pacientes COVID-19 en la ciudad de Ilo, enero-julio 2021. *Revista Científica*.
 18. Gómez, N. F. P., Lobo, I. M., Cremades, I. G., Tejerina, A. F., Rueda, F. R., Teleki, A. von W., & otros. (2020). Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the emergency department. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(4), 267–273. <https://doi.org/10.37201/req/060.2020>
 19. Araujo, M., Ossandón, P., Abarca, A. M., Menjiba, A. M., & Muñoz, A. M. (2020). Pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro terciario en Chile: estudio de

- cohorte. *Medwave*, 20(10).
<https://doi.org/10.5867/medwave.2020.10.8066>
20. Escobar, J., & Sobarzo, P. (2022). Índice neutrófilo-linfocito como predictor de desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional, Itauguá – Py. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 9(1), 55–61.
<https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2022.09.01.55>
21. Del Carpio-Orantes, L., García-Méndez, S., Contreras-Sánchez, E. R., González-Segovia, O., Ahumada-Zamudio, A., Realino Velasco-Caicero, A., & otros. (2020). Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México. *Revista de Hematología de México*, 21(4), 205–209.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4488
22. Saad, E. J., Antonella, M., Barovero, C., Marucco, F. A., Trinidad, S., Bonazzi, R., & otros. (2021). Características clínicas y epidemiológicas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en dos hospitales en Córdoba. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 78(3), 303–312.
<https://doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n3.32518>
23. Ospina, C., & Volcy, M. (2020). Enfoque del paciente con cefalea en tiempos de COVID-19. *Acta Neurológica Colombiana*, 36(2 Supl. 1), 27–38.
<https://doi.org/10.22379/24224022291>
24. Meléndez, A., Segovia, M., Cova, S., Hernández, M., Martínez, A., Magallanes, A., & otros. (2021). Características y evolución clínico-epidemiológica según su gravedad en pacientes ingresados con COVID-19 confirmado. *Boletín Venezolano de Infectología*, 32, 1–16.
25. Benito, L. A. O., Lima, R. da C., Karnikowski, M. G. de O., & Silva, I. C. R. da. (2021). Comorbidades e fatores de risco identificados em pessoas que vieram a óbito por Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, 10(3), 607–626.
<https://doi.org/10.36239/revisa.v10.n3.p607a626>
26. Costa, T. M., Santos, K., Oliveira, E., & otros. (2021). Caracterização dos casos de Covid-19 em pacientes críticos: Revisão de escopo. *Ciência, Cuidado e Saúde*, 20, 1–3.
<https://doi.org/10.4025/ciencucuidsaude.v20i0.57572>
27. Cabello-Ganem, A., Espino-Rojas, M. F., Ramírez-Perea, F., & López-Ávila, A. (2021). Cardiovascular, hematological and renal implications of COVID-19. *Medicina Interna de México*, 37(5), 813–826.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699>
28. Laborí-Quesada, P., & Leyva-Gandol, Y. (2021). Pruebas de laboratorio clínico en pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital provincial de Las Tunas. *Revista Zoilo Marinello Vidaurreta*, 46(5).
<http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2885>
29. Rojas, M. C., Cuadros, C. E. A., Castillo, J. J., & Benique, D. A. (2022). Asociación de biomarcadores y gravedad de COVID-19: un estudio transversal. *Medwave*, 22(6), 1–11.
<https://doi.org/10.5867/medwave.2022.06.002548>
30. González Cruz, E. de J., Díaz Contreras, A., Gómez Aburto, D. H., Rivera Rosado, F. E., & de la Cruz Nicolás, M. Á. (2020). COVID-19 y su impacto en la citomorfología hemática. *IFCC*.

<https://www.ifcc.org/media/479221/5-covid-19.pdf>

31. Basbus, L., Lapidus, M. I., Martingano, I., Puga, M. C., & Pollán, J. (2020). Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (Buenos Aires)*, 80, 31–36.
32. Carreras, M., Dasque, C., Stolar, M., Parodi, M. N., Barrios, R. N., Estramiana, Y., & otros. (2021). Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. *Revista Chilena de Infectología*, 38(6), 768–773.
<https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000600768>

37.- Agroalimentos

Dosis de bioestimulante foliar con algas marinas (*Ascophyllum nodosum*) en el cultivo del maíz

Autor: Irala, Edgar; edgar22irala@gmail.com

Co-autores: Giménez, Pamela; Ramírez, Antonio

Orientador: Verdún, Héctor; hectormellizos@gmail.com

Universidad Nacional del Este/Facultad de Ingeniería Agronómica

Resumen

El maíz (*Zea mays* L.) es un cultivo estratégico para la seguridad alimentaria y el desarrollo económico en Paraguay, por lo cual, el uso de bioestimulantes es una técnica dentro del manejo nutricional de los cultivos para aumentar la productividad. En este estudio se evaluó el efecto de diferentes dosis de extracto de alga marina *Ascophyllum nodosum* en el cultivo de maíz aplicados en estado vegetativo. El experimento se desarrolló en el campo experimental de la Facultad de Ingeniería Agronómica de la UNE, Minga Guazú, en un suelo Rhodic Kandiodox. Se utilizó un diseño de bloques completos al azar con cuatro tratamientos (0, 500, 1000 y 1500 mL·ha⁻¹) y cinco repeticiones. Las variables evaluadas fueron longitud de espiga, número de granos por mazorca y rendimiento en kg·ha⁻¹. El análisis estadístico se realizó mediante el Análisis de la Varianza (ANAVA) y test de Tukey (p<0,05). Los resultados indicaron que no hubo diferencias significativas en ninguna de las variables evaluadas, con rangos de 17,8 a 18,3 cm de longitud de espiga, 417 a 444 granos por espiga, y 9.763,5 a 10.762, 5 kg ha⁻¹ en rendimiento de granos. En conclusión, las dosis de extracto de alga *Ascophyllum nodosum* no aumentan parámetros productivos del cultivo de maíz específicamente en longitud de espiga, granos por espiga y rendimiento de granos.

Palabras clave: bioestimulantes, extracto de alga, maíz.

Introducción

El maíz es una planta de rápido crecimiento que se puede cultivar en una amplia gama de condiciones climáticas y de suelo. Es uno de los cultivos más importante del mundo en términos de producción con el trigo y el arroz. El maíz se utiliza para una variedad de propósitos, incluyendo la alimentación humana, la alimentación animal y la producción de etanol (Ortigoza et al, 2019).

Es un cultivo esencial para la alimentación humana y animal. Se utiliza para la elaboración de alimentos balanceados para aves, ganado y cerdos, y también se consume directamente por los humanos (García, 2019). Además, el maíz es una fuente de empleo importante para la agricultura familiar.

El maíz es un cultivo rentable para Paraguay, es un importante generador de ingresos para los agricultores y contribuye a la seguridad alimentaria del país (CAPECO, 2020).

El uso de bioestimulantes ha sido una estrategia agrícola para aumento del rendimiento y la calidad de los cultivos (Martínez y Gutiérrez, 2022), por lo cual,

los mismos son una buena técnica dentro del manejo nutricional de los cultivos ya que pueden ayudar a las plantas a aprovechar al máximo los nutrientes del suelo, lo que puede conducir a un aumento de los rendimientos, incluso en suelos con baja fertilidad (Zamudio et al., 2018).

Los bioestimulantes pueden ser sintéticos o naturales, y están compuestos por una variedad de sustancias, incluyendo hormonas vegetales, macro y micronutrientes, aminoácidos, proteínas y microorganismos (Yakhin et al., 2017).

Uno de los bioestimulantes son los extractos de algas, son una herramienta prometedora para mejorar el rendimiento y la calidad de los cultivos, dado que pueden inducir las plantas a resistir el estrés, absorber nutrientes y aumentar el rendimiento (Battacharyya et al., 2015).

El propósito de este trabajo consiste en evaluar la aplicación de diferentes dosis de algas marinas (*Ascophyllum nodosum*) como bioestimulantes en el cultivo de maíz (*Zea mays*).

Objetivos

General:

- Evaluar la aplicación de diferentes dosis de algas (*Ascophyllum nodosum*) como bioestimulantes en el cultivo de maíz.

Específicos

- Comparar número de granos por espiga entre los diferentes tratamientos.
- Registrar longitud de espiga por planta.
- Determinar el rendimiento de granos en kg por hectárea.

Materiales y Métodos

Localización del experimento

El estudio se llevó a cabo en el Centro de Investigación y Transferencia Agroambiental de la Ecorregión del Alto Paraná (CITTAEAP) de la Facultad de Ingeniería Agronómica de la Universidad Nacional del Este, ubicado en el Distrito de Minga Guazú, Departamento del Alto Paraná, en el Kilómetro 26 de la Ruta Py 02 Mariscal José Félix Estigarribia. Se localiza en las coordenadas geográficas son en latitud 25°26'51.7"S 54°51'00.6"W.

Descripción del suelo y condiciones climáticas del área experimental

El suelo en el distrito de Minga Guazú es el Rhodic Kandiodox, se caracterizan por su alta acidez, baja capacidad de intercambio catiónico y color rojo intenso

debido a la presencia de óxidos de hierro (Sánchez, 2019).

El clima de la zona es subtropical húmedo, con veranos cálidos, inviernos relativamente fríos y la posibilidad de heladas en condiciones extremas. Las precipitaciones se distribuyen de manera dispersa a lo largo de todo el año (DMH - DINAC, 2018).

Diseño experimental

El diseño experimental elegido fue de bloques completos al azar con 4 tratamientos y 5 repeticiones. La superficie total asignada es de 625 m² del cual se utilizarán 420 m² para la siembra. Cada unidad experimental tiene una medida de (5 metros x 4.2 metros) y cuenta con 9 hileras.

Material experimental

La semilla que se eligió fue la MP363VRG, son semillas con óptima tolerancia al glifosato, que destaca por su productividad y sanidad de la planta.

Extracción y análisis de Suelo

Antes de la siembra, se realizó un análisis de suelo en el área experimental. Este análisis se llevó a cabo para evaluar la fertilidad del suelo y determinar sus características químicas y físicas. Se tomaron muestras de suelo de forma representativa en la parcela y se analizara para medir parámetros como el pH del suelo, contenido de nutrientes, textura,

capacidad de retención de agua y otros factores relevantes. Estos resultados proporcionaran una base importante para determinar las necesidades de nutrientes y enmendamientos necesarios para el cultivo de maíz.

Corrección de suelo

La corrección de suelo se realizó en función al resultado del análisis del suelo.

Tabla 1. Resultado de análisis de suelo.

FIA-UNE. 2025

pH- H ₂ O	P mg/dm ³	C g/dm ³	MO	S.B% %	S.Al
5,03	1,22	11,06	1,9	34,7	18,8

Tratamientos

Los tratamientos consistieron en la aplicación del extracto de alga *Ascophyllum nodosum*, de acuerdo con las dosis establecidas en función de los parámetros indicados por el fabricante.

El T1 corresponderá al testigo, que no recibió la aplicación del producto. El T2 consistirá en la aplicación de 500 mL ha⁻¹ de *Ascophyllum nodosum*, el T3 en la aplicación de 1000 mL ha⁻¹, y el T4 en la aplicación de 1500 mL ha⁻¹.

Tabla 2. Descripción de los tratamientos utilizados

Tratamiento	Dosis de bioestimulante con algas (mL·Ha ⁻¹)
T ₁	0
T ₂	500
T ₃	1.000
T ₄	1.500

Siembra y fertilización

La siembra, se realizó de manera uniforme en los dos surcos centrales de cada unidad experimental, siguiendo las buenas prácticas agrícolas. Utilizar un espaciado de siembra de 45 cm entre hileras y 30 cm entre las plantas dentro de cada fila, manteniendo un patrón uniforme en toda la unidad experimental.

Aplicación de tratamientos

La aplicación se realizó en la etapa V4 de la planta. Los tratamientos se prepararán en recipientes de 2 litros, siguiendo una relación de 1 litro de *Ascophyllum nodosum* por cada 150 litros de solución. Con esta proporción como referencia, se elaboraron tres envases con las dosis adecuadas, que se transportaron al campo para su aplicación.

La aplicación de los tratamientos se llevó a cabo en cinco bloques dispuestos. Cada bloque recibió los cuatro tratamientos

programados, garantizando una distribución equitativa y sin sesgos. Para la aplicación, se utilizó una pulverizadora de 2 litros de capacidad, que proporcione una cobertura uniforme sobre cada bloque.

Este enfoque no solo permitió evaluar la efectividad de cada tratamiento en condiciones variadas, sino que también optimizó la gestión de recursos y maximizó los beneficios potenciales de los tratamientos aplicados.

Cuidados culturales y fitosanitarios

Se monitorea regularmente las unidades experimentales para evaluar la incidencia de plagas y enfermedades. En función de la incidencia y la severidad de los patógenos, se aplicaron productos fitosanitarios específicos según las buenas prácticas agrícolas y las recomendaciones de control integrado de plagas.

Se realizó limpieza de malezas en las unidades experimentales después de la siembra y antes de la aplicación de dosis de algas. Esto garantiza que las malezas no compitan con el cultivo de maíz por recursos y nutrientes.

Se aplicó glifosato para el control de malezas después de la siembra y antes de la aplicación de dosis de algas.

Fraccionamiento de nitrógeno

Se fraccionó 30 kg ha⁻¹ de urea en el estadio fenológico V6 del maíz sembrado en época tardía, ya que esta dosis ha demostrado ser eficiente en términos de

rendimiento y aprovechamiento del nitrógeno en condiciones agroclimáticas similares a las del sur de Paraguay (Ortiz Alfonso, Quintana, & Scholz, 2023).

Variables evaluadas

Las variables a evaluar fueron:

Longitud de espigas

De las espigas que se cosecharon de la parcela útil, se seleccionaron cinco espigas de forma aleatoria que fueron medidas de acuerdo a su longitud. La medición se llevó a cabo utilizando una cinta métrica, desde la base hasta el extremo apical, excluyendo las chalas. Posteriormente, se calculó el promedio de las longitudes registradas. Los resultados se expresaron en centímetros (cm).

Numero de granos por mazorca

La evaluación del número de granos por mazorca, se tomaron cinco muestras seleccionadas de manera aleatoria por tratamiento.

El conteo de los granos se llevó a cabo manualmente, registrando los datos de cada mazorca individual obteniendo un promedio representativo por unidad experimental.

Rendimiento Kg ha⁻¹

Se cosecharon todas las espigas que se encuentren dentro de la parcela útil,

posteriormente se procedió a desgranar y pesar la cantidad de granos cosechados dentro de la misma, utilizando una balanza de precisión se pesó la totalidad, pasando de metro cuadrado a hectárea, luego se promedió y represento el tratamiento que se expresó en kg ha⁻¹.

Análisis estadístico y presentación de resultados

Al evaluar los resultados del análisis estadístico, se utilizó el análisis de la varianza (ANAVA) para comparar las medias de los grupos. El software Infostat fue utilizado para realizar los análisis y los resultados fueron presentados en gráficos y tablas.

Resultado y discusión

En la tabla 3 se presentan resultados de las variables evaluadas. No existen diferencias significativas en longitud de espiga, granos por espiga, rendimiento de granos; con rangos de 17,8 a 18,3, 417 a 444, y 9.763,5 a 10.762, 5 kg ha⁻¹, respectivamente.

Tabla 3. Medias de variables evaluadas. FIA-UNE. 2025

Dosis mL·Ha ⁻¹	Longitud de espiga cm ^{ns}	Granos espiga ^{ns}	Rendimiento kg ha ⁻¹ ns
0	18,3	417	9.763,5
500	17,8	439	10.762,5
1.000	18,2	417	9.278,3

1.500	18,2	444	9.888,7
	6,06	13,86	19,15

ns: no significativo $p < 0,05$

En la longitud de espiga se presenta que, en las condiciones de suelo y clima del ensayo, el extracto de *A. nodosum* no estimuló un crecimiento diferencial en la estructura reproductiva del maíz. Estos hallazgos se deben tener en cuenta con lo reportado por Schiavon et al. (2018), quienes observaron efecto bioestimulante del extracto de *Ascophyllum* en maíz, pero con variaciones según la composición química del producto utilizado, ya que trabajaron con 5 productos distintos. Por otro lado, Souza et al. (2022) reportaron incrementos significativos en el crecimiento de la espiga del maíz en el diametro con la aplicación foliar de hasta 200 mL·ha⁻¹ de *A. nodosum*, indicando que dosis, frecuencia y condiciones ambientales podrían ser factores determinantes en la respuesta del cultivo a este tipo de bioinsumo. Por lo tanto, este parámetro morfológico, puede estar asociada a la respuesta genética del híbrido y a condiciones hídricas, por encima del bioestimulante aplicado en estadios vegetativos.

La aplicación de *A. nodosum* no provocó también diferencias significativas en el número de granos por espiga. En consonancia, Souza et al. (2022), en un ensayo de campo en Brasil, observaron incrementos significativos en granos por mazorca con aplicaciones foliares de hasta

200 mL·ha⁻¹ de extracto, evidenciando que dosis moderadas pueden estimular la productividad, a diferencia del trabajo en la que se utilizó hasta la dosis de 1.500 mL·ha⁻¹. Además, Shukla, Prithviraj (2020) reportó que, bajo condiciones de baja disponibilidad de fósforo, el tratamiento con extracto indujo modificaciones en genes relacionados con la calidad y disposición de carbohidratos, lo cual podría influir en el llenado de granos. Estos hallazgos indican que la respuesta en número de granos puede depender tanto de la dosis, composición bioquímica del extracto como de las condiciones edáficas y nutricionales del suelo.

En el rendimiento de granos tampoco se produjo diferencias significativas. De manera similar, Pereira et al. (2018) evaluaron aplicaciones foliares de 300–600 mL·ha⁻¹ en maíz y tampoco encontraron efectos significativos en rendimiento, indicando que la efectividad puede depender de la etapa fenológica o dosis utilizada; en contraste, de Souza et al. (2022), en un ensayo de campo en Brasil con dosis de hasta 200 mL·ha⁻¹, reportaron incrementos estadísticamente significativos en producción (en kg ha⁻¹), atribuidos a mejoras en aprovechamiento de nutrientes.

Conclusión

Las dosis de extracto de alga *Ascophyllum nodosum* no aumentan parámetros

productivos del cultivo de maíz específicamente en longitud de espiga, granos por espiga y rendimiento de granos.

Bibliografía

- Battacharyya, D.; Babgohari, M. Z.; Rathor, P. and Prithviraj, B. (2015). Seaweed extracts as biostimulants in horticulture. *Sci. Hortic.* 1(196):39-48. Doi: 10.1016/j.scienta.2015.09.012
- CAPECO (Cámara Paraguaya de Exportadores y Comercializadores de Cereales y Oleaginosas). (2020). Exportaciones del Maíz. <https://capeco.org.py/>
- De Souza, L. P., Júnior, K. S. F., Ribeiro, V. M., & Brigante, G. P. (2023). Bioestimulante *Ascophyllum nodosum* na cultura do milho. *Research, Society and Development*, 12(2), p. e21112240072. DOI: 10.33448/rsd-v12i2.40072.
- Dirección de Meteorología e Hidrología – DINAC. (2018). *Información climatológica general del Paraguay*. <https://www.meteorologia.gov.py>
- García H, Guerrero Padilla A, Cabrera C. (2019) . Evapotranspiración y requerimientos de agua para la programación de riego de los cultivos *Saccharum officinarum* L. (Poaceae) “caña de azúcar”,

- Zea mays L. (Poaceae) “maíz” y Asparagus officinalis L. (Asparagaceae) “espárrago” en el valle Chicama, Perú. *Arnaldoa* 26(2): 793-814.
<http://dx.doi.org/10.22497/arnaldoa.262.26218>
- Martínez-Gutiérrez, A., Zamudio-González, B., Tadeo-Robledo, M., Espinosa-Calderón, A., Cardoso-Galvão, J. C., & Vázquez-Carrillo, M. G. (2022). Rendimiento de híbridos de maíz en respuesta a la fertilización foliar con bioestimulantes. *Revista Mexicana De Ciencias Agrícolas*, 13(2), 289–301.
<https://doi.org/10.29312/remexca.v13i2.278>
- Ortiz Alfonso, A. A., Quintana, L. A., & Scholz, R. F. (2023). Fertilización del maíz (*Zea mays* L.) sembrado en época alternativa con diferentes fuentes de nitrógeno en el sur de Paraguay. *Revista Científica de la UCSA*, 10(3), 16–22.
<https://doi.org/10.18004/ucsa/2409-8752/2023.010.03.016>
- Ortigoza, J., López, C. A. y González, J. D. (2019). Guía Técnica del Cultivo de Maíz. FCA UNA 48 p.
https://www.jica.go.jp/Resource/paraguay/espanol/office/others/c8h0vm0000ad5gke-att/gt_04.pdf
- Pereira, W., López, D., Florencio, L., López, E., Sánchez, R. y Mongelos, C. (2023). Aplicación de nitrógeno en el cultivo de maíz en diferentes estadios fenológicos. *Alfa Revista de Investigación en Ciencias Agronómicas y Veterinaria*, 7(19), 240-254. Epub 19 de abril de 2023.
[https://doi.org/10.33996/revistaaalfa.v7i19.213](https://doi.org/10.33996/revistaalfa.v7i19.213)
- Sánchez, P. A. (2019). *Properties and management of soils in the tropics* (2nd ed.). Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1017/9781316809785>
- Schiavon, M., Pizzeghello, D., Muscolo, A., Vaccaro, S., Francioso, O., & Nardi, S. (2010). High molecular size humic substances enhance phenylpropanoid metabolism in maize (*Zea mays* L.). *Journal of chemical ecology*, 36, 662-669.
<https://doi.org/10.1007/s10886-010-9790-6>
- Shukla, P. S., & Prithviraj, B. (2021). *Ascophyllum nodosum* biostimulant improves the growth of *Zea mays* grown under phosphorus impoverished conditions. *Frontiers in plant science*, 11, 601843.

-
- <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.601843>
- Yakhin, O. I., Lubyantsev, A. A., Yakhin, I. A., & Brown, P. H. (2017). Biostimulants in Plant Science: a Global perspective. *Frontiers in Plant Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.02049>
- Zamudio, G. B.; Félix, R. A.; Martínez, G. A.; Galvão, C. J. C.; Espinosa, C. A. y Tadeo, R. M. (2018). Producción de híbridos de maíz con urea estabilizada y nutrición foliar. *Rev. Mex. Cien Agríc.* 6(9):1231-1244.
-

La Educación y la ciencia transforman realidades

37. Agroalimentar

COMPOSIÇÃO QUÍMICA-CENTESIMAL DE PARTES NÃO CONVENCIONAIS DE FRUTAS E HORTALIÇAS, TALOS, CASCAS, FOLHAS E SEMENTES E COMPARAÇÃO COM PARTES CONVENCIONAIS

Autora: Jardim, Marivania Pereira; marivania.jardim@discente.ufg.br

Co-autores: Lopes, Synara Sousa; Pinto, Diogo de Souza; diogo.pinto@ifg.edu.br; Lima, Carlos Henrique Gomes de Souza; carlosgomes2@discente.ufg.br; Miranda, Jéssica da Silva; jessicamiranda@discente.ufg.br; Luís, Mércio Escárnio; mercioluis@discente.ufg.br;

Moreira, Edinilda de Souza; moreira_edinilda@discente.ufg.br

Orientadora: Ferreira, Tânia Aparecida Pinto de Castro; taniaferreira@ufg.br

Universidade Federal de Goiás / UFG

Resumo

A fome e o desperdício de alimentos coexistem no Brasil, externando um paradoxo do país base agroalimentar. Entre 90% e 92% dos resíduos de frutas e hortaliças são cascas e 8% sementes, talos, caroços, vagens, peles internas, bagaços e outras partes. O presente estudo teve como objetivo analisar a composição centesimal de 16 partes não convencionais de frutas e hortaliças, geralmente descartadas, selecionadas por integrarem receitas presentes nos livros e cursos do Programa SESI Cozinha Brasil e por apresentarem dados escassos ou ausentes na literatura. As análises seguiram metodologias oficiais e incluíram umidade, minerais totais, proteínas, lipídios, carboidratos pelo método de diferença e valor energético segundo Atwater. Os dados das partes não convencionais foram comparados com os das partes convencionais e submetidos à ANOVA e teste Tukey, $p < 0,05$ e diferença de percentual. As amostras apresentaram elevado valor nutricional e têm potencial de serem incorporadas em formulações alimentícias. A casca de abobrinha italiana destacou-se pelo alto teor de proteínas (30,23 g%), a semente de mamão de lipídios (17,90 g%) e a casca de abóbora kabutiá de carboidratos (79,46 g%) e valor energético (138,5 kcal). Todas as partes não convencionais tiveram vantagens nutricionais sobre as convencionais. O descarte dessas partes representa perda nutricional e funcional relevante. O estudo fundamenta políticas públicas que incentivem o aproveitamento integral dos alimentos.

Palabras clave: desperdício; aproveitamento integral; resíduo agroalimentar.

1. Introdução

A fome e o desperdício de alimentos são problemas concomitantes enfrentados pelo Brasil de antes e da atualidade, evidenciando uma profunda contradição estrutural presente no contexto socioeconômico do país. Segundo o Índice Global do Desperdício de Alimentos (Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente – PNUMA, 2024), a estimativa da produção global de alimentos por ano é de cerca de 4 bilhões de toneladas. Em 2022, foram descartados 1,05 bilhão de toneladas de alimentos no mundo. No Brasil, mesmo pertencendo a um dos maiores produtores de alimentos do mundo, milhões de brasileiros enfrentam insegurança alimentar grave, enquanto toneladas de alimentos potencialmente aproveitáveis são descartadas diariamente ao longo da cadeia produtiva de alimentos (Rodrigues, Silva & Costa, 2021).

Aliado a isso, existe a necessidade de um maior consumo de frutas e hortaliças por parte da população. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é recomendado ingerir no mínimo 400 g de frutas e vegetais por dia, o que equivale a cerca de cinco porções diárias, e cada porção estimada em 80 g. A literatura

também sugere que aumentar o consumo para sete a dez porções por dia (560 g a 800 g entre frutas e hortaliças) pode trazer benefícios adicionais à saúde como redução do risco de doenças-crônicas-não-transmissíveis (World Health Organization, 2023; BBC Good Food, 2024).

O aproveitamento integral dos alimentos surge como estratégia eficaz para a redução do desperdício de alimentos, muitas vezes, reduzindo o desperdício na casa do consumidor, ao utilizar para o consumo partes geralmente descartadas como cascas, talos, folhas e sementes. Essa prática, além de reduzir o desperdício, melhora o valor nutricional das refeições, diminui os resíduos gerados pelo preparo de frutas e hortaliças e apresenta novos ingredientes para a indústria de alimentos e preparações dietéticas (Benvenuti et al., 2025; dos Santos et al., 2025).

Recentes crises econômicas enfrentadas no Brasil agravaram o acesso das camadas mais vulneráveis da população à alimentos em qualidade e quantidade suficientes para comporem uma dieta saudável (Rede PENSSAN, 2023). Programas governamentais, pesquisas e extensão universitárias e ações de organizações

não-governamentais têm enfrentado a fome e o desperdício por meio do fornecimento de alimentos mais acessíveis, educação nutricional e incentivo ao aproveitamento integral de partes usualmente descartadas de frutas e hortaliças, como cascas, talos e sementes (IBGE/PNAD Contínua, 2023; Sesc Mesa Brasil, 2024). Iniciativas como os programas governamentais “SESI Cozinha Brasil”, “SESC Mesa Brasil” e “Bancos de Alimentos municipais e estaduais”, trazem segurança alimentar e incentivam mudanças culturais, como o aproveitamento integral de frutas e verduras no jeito de consumir alimentos vegetais (Araújo, Lima & Botelho, 2018).

Cascas representam a camada mais externa de frutas e hortaliças. Estudos indicam que, dependendo da técnica de descascamento utilizada, as cascas podem representar mais de 50% do peso total de certas frutas e verduras (Shakya & Agarwal, 2019; Nguyen et al., 2022; Selvarajoo et al., 2022; Singh et al., 2022; Manmeen et al., 2023). Por essa razão, as cascas de frutas e hortaliças constituem uma fração expressiva dos resíduos sólidos agrícolas produzidos nas casas dos consumidores, principalmente. Pesquisas apontam que entre 90% e 92% dos resíduos de frutas e vegetais são compostos por cascas. Os 8% restantes correspondem a sementes, talos, caroços,

vagens, peles internas, bagaços e outras partes (Kumar et al., 2020; Rifna et al., 2023). Estes resíduos são gerados nos domicílios e indústrias de processamento de frutas e verduras, em grande escala.

Pesquisas recentes com farinhas obtidas a partir de resíduos de frutas brasileiras, como farinha de jaboticaba, uva e manga, alcançaram maior teor de fibras, proteínas e compostos fenólicos e de capacidade antioxidante (Benvenuti et al., 2025). Estudos com cascas e sementes de frutas tropicais como siriguela e umbu indicam que essas partes contêm até 31% de proteína e elevada capacidade antioxidante, sugerindo uso potencial em produtos funcionais (dos Santos et al., 2025). Técnicas e conservação destes compostos bioativos, com microcápsulas tem sido estudada. Microcápsulas ricas em carotenóides produzidas a partir de cascas de *Garcinia brasiliensis* demonstraram viabilidade tecnológica e conservação de bioativos (de Souza et al., 2024).

Dados de composição centesimal de talos, sementes, folhas e cascas de frutas e hortaliças podem ser encontrados em estudos recentes, como em Hasan et al. (2023), Ngole-Jeme e Ntumba (2024), Qasim Ali et al. (2024), além de Freitas et al. (2024) e Silva et al. (2024), que abrangeram determinados alimentos.

Conhecer a composição nutricional desses subprodutos é fundamental para embasar políticas públicas, desenvolver novos produtos e orientar práticas alimentares sustentáveis, contribuindo para a diversificação da dieta e o combate à desnutrição proteico-energética, incremento de fibras alimentares, micronutrientes e bioativos na dieta da população. Busca-se, com isso, contribuir para o aproveitamento integral dos alimentos, fornecendo informações nutricionais que possam embasar o uso dessas partes como alternativas alimentares acessíveis. Por fim, a comparação entre partes convencionais e não-convencionais, de uma mesma hortaliça pode evidenciar o potencial nutricional das partes não convencionais, frequentemente, erroneamente, descartadas. .

2. Objetivo

Determinar a composição química centesimal de partes usualmente não convencionais, comumente não consumidas, de frutas e hortaliças como cascas, sementes, talos e folhas cujos dados são escassos ou inexistentes na literatura científica. Além disso, comparar os dados obtidos com as informações de composição química das partes convencionais, comumente consumidas.

3. Material e Métodos

3.1 PARTE DOS ALIMENTOS CONSIDERADAS PARA ANÁLISE

A escolha das partes de alimentos analisadas foi realizada segundo o critério de presença como ingredientes nas receitas das publicações “SESI - Cozinha Brasil” (SESI, 2024) e ausência de dados de composição química centesimal disponíveis na literatura. Foram determinadas as composições centesimais de cascas, talos, folhas e sementes, ou segundo sua denominação botânica, obtidas de epicarpos, mesocarpos, pecíolos, bainhas, pedúnculos, folhas e sementes, dentre eles: cascas, ou epicarpos, de chuchu (*Sechium edule*), abóbora kabutiá (*Cucurbita moschata*), abobrinha italiana (*Cucurbita pepo* L.), pepino (*Cucumis sativus*) e casca verde da melancia (*Citrullus vulgaris* Schrad.); casca branca, ou mesocarpo, da melancia; os talos, ou pecíolos, de agrião (*Nasturtium officinale* R. Br.), coentro (*Coriandrum sativum*), espinafre (*Tetragonia expansa*) e salsa (*Petroselinum hortense*); os talos, ou bainha, de acelga (*Beta orientalis* L.), couve (*Brassica oleracea* variedade *acephala*) e da folha da couve-flor (*Brassica oleracea* variedade *botrytis*); o

talo, ou pedúnculo, do brócolis (*Brassica oleracea variedade itálica*); a folha da couve-flor (*Brassica oleracea variedade botrytis*) e a semente de mamão (*Carica papaya* L.).

3.2 COLETA DE AMOSTRA

As amostras de cascas, sementes, talos e folhas para análise foram adquiridos em supermercado da cidade de Aparecida de Goiânia em quantidade suficiente para a realização das análises, 1 kg por produto.

3.3 PREPARO DAS AMOSTRAS

O preparo das amostras ocorreu no Laboratório de Dietética da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás durante três dias. As amostras foram higienizadas, sanitizada e posteriormente separadas de suas partes usualmente comestíveis, trituradas em processador de alimentos (marca Walita) e secas em estufa com circulação e renovação de ar (marca Tecnal, modelo 394/1, Piracicaba, SP) a 60°C. Foram pesadas as partes convencionais e não-convencionais em balança de precisão 0,1g.

3.4 RENDIMENTO

O rendimento dos alimentos *in natura* separados e, posteriormente, secos foi calculado pela divisão do peso líquido (parte a ser analisada) pelo peso bruto (alimento integral), multiplicado por cem, para se obter o valor percentual. O rendimento em cascas, talos, folhas e sementes dos alimentos secos em estufa ventilada foi calculado pela divisão entre o peso do alimento seco e peso do alimento sem secar, multiplicado por cem, para se obter o valor percentual. Os resultados foram expressos em percentual de parte úmida pelo alimento integral e em relação à parte seca em relação à parte úmida.

3.5 DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA CENTESIMAL DAS PARTES NÃO-CONVENCIONAIS (ANÁLISE DIRETA - AD)

As análises de composição centesimal foram realizadas em triplicata, segundo métodos descritos pelo Instituto Adolfo Lutz (1985) e Association of Official Analytical Chemists – AOAC (2023). A umidade foi determinada pela técnica de dessecação a 105°C até peso constante, método n° 925.32, as cinzas, ou resíduo mineral fixo, foi determinada por carbonização da amostra e posterior calcinação em forno mufla à 550°C, até

peso constante, método n° 920.153. A fração lipídica foi determinada pelo método Bligh; Dyer, (1959) que usa três tipos de solventes, água, metanol e clorofórmio, extraindo com isso lipídios polares e não-polares. As proteínas totais foram determinadas pelo método proposto por Kjeldahl, em 1883, com modificações (micro-kjeldahl), e multiplicação do fator de conversão de nitrogênio em proteína, 5,75, para proteínas vegetais (BRASIL, 2020). Os carboidratos totais foram calculados pelo método de diferença. Os dados da amostra seca foram convertidos para a base úmida. Para a determinação do valor energético, foram utilizados os fatores gerais de Atwater, que consistem na multiplicação das quantidades de macronutrientes obtidas nas análises centesimais pelos respectivos fatores: 4 kcal/g para proteínas, 4 kcal/g para carboidratos totais e 9 kcal/g para lipídios. Esses valores representam a energia metabolizável disponível ao organismo a partir de cada nutriente, conforme descrito pelo United States Department of Agriculture (USDA, 2020). O valor calórico total foi obtido a partir da soma das calorias correspondentes para proteínas, lipídios e carboidratos e expressa em quilocalorias (kcal).

3.6 ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO QUÍMICA CENTESIMAL POR TABELA DAS PARTES CONVENCIONAIS INDIRETA - AI)

A composição química centesimal das partes convencionais, comumente consumidas, foi obtida por meio da tabela de composição de alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1999). As partes consideradas convencionais para a análise de composição química centesimal nesta tabela excluíam as cascas, as folhas e as sementes integralmente, contudo, para os alimentos que continham talos, como acelga, agrião, brócolis, coentro, couve, espinafre e salsa, os talos mais delgados, bem próximos às partes comestíveis, foram analisados em conjunto.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados foi realizada através de análise descritiva pela média aritmética, desvio padrão amostral e coeficiente de variação. Os dados paramétricos (distribuição dos dados e resíduos segundo uma distribuição normal e dispersão com homocedasticidade) foram analisados pelo teste ANOVA e teste Tukey para a verificação da diferença entre as médias

com $p \leq 0,05$. As análises foram realizadas através do programa XLSTAT.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 COMPOSIÇÃO QUÍMICA CENTESIMAL DAS PARTES NÃO-CONVENCIONAIS

Os dados de rendimento da parte não convencional seca em relação à úmida e os dados compilados de IBGE (1999), estão descritos na Tabela 1. Aparas são as partes não comestíveis, consideradas no cálculo do fator de correção no preparo dos alimentos.

Tabela 1. Rendimento das partes analisadas e valores de aparas conforme IBGE (1999).

Amostra	Parte analisada	PL/PB (%) ¹	PS/PL (%) ²	PL/PB(%) ³
Casca de abóbora kabutiã	Casca (epicarpo)	6,74	25,00	
Casca de abobrinha italiana	Casca (epicarpo)	9,25	10,63	
Talo de acelga	Talo (bainha)	59,34	2,82	
Talo de agrião	Talo (peciolo)	55,59	6,66	
Talo de brócolis	Talo (pedúnculo)	56,04	7,33	
Casca de chuchu	Casca (epicarpo)	10,09	5,81	
Talo de coentro	Talo (peciolo)	43,21	7,95	
Talo de couve	Talo (bainha)	40,53	7,94	
Folha de couve-flor (sem talo)	Folha	23,77	16,64	
Talo da folha de couve-flor	Talo (peciolo)	37,43	8,39	
Talo de espinafre	Talo (bainha)	11,08	11,14	
Semente de mamão	Semente	12,61	15,69	
Casca verde de melancia	Casca verde (epicarpo)	4,64	8,19	
Casca branca de melancia	Casca branca (mesocarpo)	23,46	4,19	
Casca de pepino	Casca (epicarpo)	10,11	7,50	
Talo de salsa	Talo (peciolo)	37,26	11,12	

¹ : Rendimento da parte analisada a partir do alimento inteiro: peso líquido analisado úmido (PL)/peso bruto do alimento integral úmido(PB)/ X 100;

² : Rendimento da parte analisada: peso seco(PS)/ peso líquido do analisado úmido(PL)/ X 100.

³ : Parte descartada pelo alimento integral para análise de composição centesimal por IBGE (1999).

⁴: Refere-se a soma entre a casca verde e a casca branca da melancia.

Os dados correspondentes para amostra úmida estão expressos na Tabela 2. Como os alimentos são consumidos na forma úmida, estes resultados serão utilizados para descrição dos resultados e discussão.

Todas as cascas analisadas obtiveram valores de rendimento menor que o resíduo descartado pelo IBGE (1999), além do talo de espinafre e semente de mamão. Isso provavelmente ocorreu porque além da casca, IBGE (1999) também descartou a polpa próxima e partes como sementes e partes impróprias para consumo. Já os talos analisados, com exceção do talo de espinafre, e a folha de couve-flor, apresentaram o valor para resíduo menor que do rendimento. Isso aconteceu porque IBGE (1999) considerou parte do talo para a análise, não tendo sido este completamente descartado.

Tabela 2. Composição química centesimal das partes analisadas, em base seca.

Alimento	Umidade g%	Cinzas g%	Proteína g%	Gordura g%	Carboidrato g%
Casca branca de melancia	9,16 ± 0,21	13,52 ± 0,04	7,33 ± 0,07	0,90 ± 0,01	76,36
Casca de abóbora kabutiã	3,41 ± 0,12	5,53 ± 0,04	21,56 ± 0,62	11,74 ± 0,20	79,46
Casca de abobrinha italiana	8,16 ± 0,15	9,90 ± 0,10	30,23 ± 0,21	5,93 ± 0,03	75,80
Casca de chuchu	8,08 ± 0,16	8,63 ± 0,07	18,96 ± 0,42	2,73 ± 0,02	80,43
Casca de pepino	4,39 ± 0,07	13,05 ± 0,09	22,18 ± 0,55	4,67 ± 0,02	77,67
Casca verde de melancia	4,54 ± 0,03	9,43 ± 0,06	8,89 ± 0,32	2,50 ± 0,06	83,44
Folha de couve-flor (sem talo)	6,81 ± 0,12	11,20 ± 0,3	21,43 ± 0,53	6,32 ± 0,05	75,56
Semente de mamão	5,57 ± 0,04	7,17 ± 0,00	21,73 ± 0,43	17,90 ± 0,33	69,14
Talo da folha de couve-flor	12,74 ± 0,36	10,71 ± 0,02	8,45 ± 0,30	1,51 ± 0,02	74,96
Talo de acelga	11,26 ± 0,15	11,53 ± 0,02	23,37 ± 0,53	1,65 ± 0,08	75,33
Talo de agrião	7,27 ± 0,15	13,20 ± 0,09	13,95 ± 0,63	2,42 ± 0,01	77,05
Talo de brócolis	11,97 ± 0,18	8,81 ± 0,19	21,59 ± 0,60	3,72 ± 0,02	75,38
Talo de coentro	16,77 ± 0,21	25,74 ± 0,26	17,82 ± 0,60	3,37 ± 0,06	53,93
Talo de couve	7,62 ± 0,08	13,97 ± 0,10	9,17 ± 0,42	1,73 ± 0,10	76,54
Talo de espinafre	6,55 ± 0,16	19,76 ± 0,19	11,50 ± 0,56	1,74 ± 0,01	71,88
Talo de salsa	6,09 ± 0,09	18,12 ± 0,07	11,24 ± 0,43	3,01 ± 0,05	72,74

Fonte: Autora

O maior teor de umidade foi verificado no talo de coentro (16,77 g%), seguido pelo talo da folha de couve-flor (12,74 g%) e pelo talo de acelga (11,26 g%). Já o menor valor foi encontrado na casca de abóbora kabutiá (3,41 g%), o que pode explicar sua maior concentração de macronutrientes. Esses resultados indicam que partes com menor teor de umidade apresentam maior potencial de conservação e estabilidade para formulações alimentares (Shakya & Agarwal, 2019).

O conteúdo de cinzas, relacionado à presença de minerais, variou de 5,53 g% (casca de abóbora kabutiá) a 25,74 g% (talo de coentro), seguido pelo talo de espinafre (19,76 g%) e talo de salsa (18,12 g%). Esse achado sugere alto potencial mineral dessas partes vegetais, como também relatado por Botrel et al. (2020), que apontaram talos e folhas como excelentes fontes minerais.

Os maiores teores de proteína foram identificados na casca de abobrinha italiana (30,23 g%), casca de pepino (22,18 g%), casca de abóbora kabutiá (21,56 g%), semente de mamão (21,73 g%) e folha de couve-flor (21,43 g%). Os menores teores foram registrados na casca branca de melancia (7,33 g%) e nos talos da folha de couve-flor (8,45 g%) e de couve (9,17 g%). Tais dados reforçam o uso dessas partes

como ingredientes protéicos alternativos (Fioroto et al., 2019; Freitas et al., 2024).

A semente de mamão apresentou o maior teor de lipídios (17,90 g%), seguida pela casca de abóbora kabutiá (11,74 g%). Por outro lado, os menores valores foram da casca branca de melancia (0,90 g%), talo de acelga (1,65 g%), talo da folha de couve-flor (1,51 g%) e talo de couve (1,73 g%). Isso evidencia a viabilidade do aproveitamento de sementes e cascas mais densas em formulações energéticas (Santos et al., 2022).

Os valores mais altos de carboidratos foram observados na casca de chuchu (80,43 g%), seguida pela casca de abóbora kabutiá (79,46 g%) e casca de pepino (77,67 g%). Já os menores teores foram registrados no talo de coentro (53,93 g%), talo de espinafre (71,88 g%) e talo de salsa (72,74 g%). Essas partes, com elevado teor de carboidratos, podem ser úteis na elaboração de farinhas ou produtos de panificação enriquecidos (Monteiro et al., 2021).

Tabela 3. Composição química centesimal das partes analisadas, em base úmida.

Alimento	Energia Kcal	Umidade g%	Cinzas g%	Proteína g%	Gordura g%	Carboidrato g%
Casca de abóbora kabutiá	138,50	60,37 ± 0,99	1,81 ± 0,05	7,06 ± 0,22	3,85 ± 0,20	18,91
Casca de abobrinha italiana	35,84	90,79 ± 0,05	0,99 ± 0,01	3,03 ± 0,02	0,60 ± 0,01	4,59
Talo de acelga	13,72	96,16 ± 0,06	0,50 ± 0,01	1,01 ± 0,02	0,07 ± 0,01	2,26
Talo de agrião	28,81	91,91 ± 0,13	1,15 ± 0,01	1,22 ± 0,05	0,21 ± 0,00	5,51
Talo de brócolis	27,67	92,74 ± 0,15	0,73 ± 0,02	1,78 ± 0,09	0,31 ± 0,01	4,45
Casca de chuchu	28,60	92,42 ± 0,11	0,71 ± 0,01	1,56 ± 0,02	0,23 ± 0,00	5,08
Talo de coentro	23,01	92,24 ± 0,25	2,40 ± 0,06	1,66 ± 0,01	0,31 ± 0,01	3,38
Talo de couve	26,86	92,30 ± 0,08	1,16 ± 0,02	0,76 ± 0,04	0,14 ± 0,01	5,63
Folha de couve-flor (sem talo)	59,46	84,59 ± 0,25	1,85 ± 0,02	3,54 ± 0,05	1,05 ± 0,02	8,97
Talo da folha de couve-flor	34,37	90,44 ± 0,44	1,17 ± 0,06	0,93 ± 0,07	0,17 ± 0,01	7,30
Talo de espinafre	26,66	91,79 ± 0,10	1,74 ± 0,04	1,01 ± 0,06	0,15 ± 0,00	5,31
Semente de mamão	79,79	82,82 ± 0,16	1,30 ± 0,01	3,95 ± 0,09	3,26 ± 0,06	8,67
Casca verde de melancia	42,25	88,69 ± 0,65	1,12 ± 0,07	1,05 ± 0,03	0,30 ± 0,01	8,84
Casca branca de melancia	19,94	94,72 ± 0,14	0,79 ± 0,02	0,43 ± 0,01	0,05 ± 0,00	4,44
Casca de pepino	33,91	92,67 ± 0,09	1,00 ± 0,02	1,70 ± 0,06	0,36 ± 0,01	5,97

Fonte: Autora

A expressão da composição centesimal em base seca evidencia a real concentração de nutrientes dos alimentos ao desconsiderar o conteúdo de umidade. Nessa base, os valores são mais elevados e revelam o potencial de aproveitamento nutricional das amostras quando utilizadas em formas desidratadas, como farinhas ou ingredientes funcionais. Por exemplo, a casca de abobrinha italiana apresentou o maior teor de proteínas em base seca (30,23 g%), enquanto na base úmida, devido ao alto teor de água (90,79 g%), esse valor caiu para apenas 3,03 g%. O mesmo comportamento foi observado para os lipídios, com destaque para a semente de mamão, cujo teor foi de 17,90 g% em base seca, mas apenas 3,26 g% em base úmida.

Por outro lado, a análise em base úmida refletiu o conteúdo nutricional dos alimentos da forma como são consumidos habitualmente, permitindo avaliar a

densidade calórica e a real contribuição para a dieta. A casca de abóbora kabutiá destacou-se com o maior teor energético (138,5 kcal) e os maiores teores de proteínas (7,06 g%), lipídios (3,85 g%) e carboidratos (18,91 g%) entre as amostras. Já o talo de acelga apresentou a maior umidade (96,16 g%) e, consequentemente, os menores teores de macronutrientes em base úmida, como proteínas (1,01 g%) e lipídios (0,07 g%), demonstrando seu baixo valor calórico. O teor de cinzas, que indica a presença de minerais totais, também foi influenciado: o talo de coentro teve o maior valor tanto em base seca (25,74 g%) quanto em base úmida (2,40 g%).

Portanto, observa-se que os dados expressos em base seca são essenciais para fins tecnológicos e de formulação, enquanto os valores em base úmida são mais indicados para avaliação nutricional no contexto do consumo direto. Essa distinção é fundamental para a interpretação correta dos resultados, especialmente quando se objetiva o aproveitamento integral de alimentos ou o desenvolvimento de produtos com apelo funcional e sustentável. A dupla abordagem permite identificar ingredientes com alto valor agregado, como a casca de abóbora e a semente de mamão, reforçando a importância da valorização de partes usualmente descartadas, com

vistas ao combate ao desperdício e à promoção de segurança alimentar (Monteiro et al., 2021; Fioroto et al., 2019).

4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS DADOS DE COMPOSIÇÃO OBTIDOS POR ANÁLISE DIRETA E DADOS DE ANÁLISE INDIRETA DE PARTES USUALMENTE COMESTÍVEIS

Os dados de composição química centesimal de partes usualmente consumidas, obtidos por análise indireta, estão apresentados na Tabela 4. O intuito de se realizar esta comparação foi exatamente observar quanto nutriente poderia ser desprezado na utilização de apenas uma parte de determinado alimento. Os dados de comparação entre carboidratos, lipídeos, proteínas e cinzas estão descritos nas Figuras 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

Tabela 4. Composição química centesimal das partes comumente consumidas (polpas, folhas ou flores)

Alimento	Energia (Kcal)	Umidade (g)	Cinzas (g)	Proteína (g)	Gordura (g)	Carboidrato (g)
Abóbora kabutiá	40	88,3	0,4	1,2	0,3	9,8
Abobrinha	24	92,8	0,5	1,0	0,2	5,5
Acelga	27	90,8	1,6	1,6	0,4	5,6
Agrão	22	92,2	1,3	2,8	0,4	3,3
Brócolis	32	89,1	1,1	3,6	0,3	5,9
Chuchu	31	90,8	0,4	0,9	0,2	7,7
Coentro	42	86,0	2,0	3,3	0,7	8,0
Couve	40	86,9	1,6	3,6	0,7	7,2
Couve-flor	33	89,4	0,9	2,8	0,4	6,5
Espinafre	24	91,4	1,6	2,8	0,4	3,8
Mamão	32	90,7	0,4	0,5	0,1	8,3
Melancia	22	93,6	0,5	0,5	0,1	5,3
Pepino	15	95,4	0,4	0,7	0,1	3,4
Salsa	43	85,9	1,8	3,2	0,6	8,5

Fonte: Autora

A partir da comparação entre os dados da Tabela 4 e os resultados obtidos para as partes usualmente descartadas dos alimentos, observa-se que algumas dessas porções não convencionais apresentam teores nutricionais comparáveis ou até superiores às partes comumente consumidas. Destacam-se, por exemplo, a casca da abóbora kabutiá, o talo de agrão, a folha de couve-flor, o talo da folha de couve-flor, a semente de mamão, a casca verde da melancia e a casca de pepino, cujos valores de carboidratos foram superiores às suas respectivas partes comestíveis. Esses resultados sugerem um potencial sub-utilizado dessas frações, com destaque para seu possível conteúdo de fibras alimentares incluído nos valores de carboidratos.

Por outro lado, algumas amostras, como a casca da abobrinha, casca de chuchu, casca branca da melancia e os talos de acelga, brócolis, coentro, couve e salsa, apresentaram menores teores de carboidratos em relação às partes normalmente ingeridas. Isso pode estar associado à natureza estrutural dessas partes, que possuem maior proporção de água e tecido fibroso, o que dilui o conteúdo de macronutrientes na composição centesimal em base úmida. Ainda assim, seu reaproveitamento pode ser considerado viável do ponto de vista

nutricional, especialmente se consideradas suas funções tecnológicas e sensoriais em formulações alimentares.

Vale destacar que, embora a análise quantitativa de fibras alimentares não tenha sido realizada neste estudo, os dados apresentados indicam a relevância dessas partes para estudos futuros. As fibras estão naturalmente incluídas nos valores de carboidratos, sendo componente fundamental tanto para a saúde digestiva quanto para o desenvolvimento de alimentos funcionais. Investigações posteriores, portanto, devem considerar a quantificação direta das fibras e a avaliação do perfil de compostos bioativos, valorizando ainda mais o aproveitamento integral dos alimentos no contexto da segurança alimentar e sustentabilidade (Rodrigues et al., 2021).

Quanto ao teor de lipídios, as amostras casca de abóbora kabutiá, de abobrinha, de pepino e semente de mamão apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação às suas polpas. A amostra da folha de couve-flor apresenta diferença significativa tanto com relação a sua flor, como em relação a seu talo. Isso também acontece com a casca verde da melancia, que difere significativamente tanto da casca branca quanto da polpa. Já as amostras do talo de brócolis e casca de chuchu não apresentaram diferença em relação às suas partes comestíveis. Para as amostras de talo de acelga, agrião, coentro, couve, espinafre e salsa e a casca branca de melancia, os valores encontrados para suas partes comumente consumidas foram estatisticamente maiores.

Além da semente de mamão, analisada no presente trabalho, a semente de manga (amêndoa do caroço) também se mostrou rica em nutrientes, apresentando teores de 6% para proteínas e 8 % para lipídeos, apresentando potencial para uso como substituto parcial de outras gorduras na indústria alimentícia (Mendes et al., 2015).

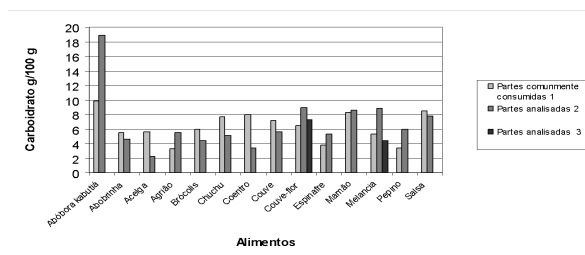


Figura 1. Comparação entre o teor de carboidratos nas partes comumente consumidas (AI) e analisadas (AD) em g/100g de vegetais.

1: Abóbora Kabutiá: polpa¹ e casca²; Abobrinha: polpa¹ e casca²; acelga: folha¹ e talo²; agrião: folha¹ e talo²; brócolis: flor¹ e talo²; chuchu: polpa¹ e casca²; coentro: folha¹ e talo²; couve: folha¹ e talo²; couve-flor: flor¹, folha² e talo da folha³; mamão: polpa¹ e semente²; melancia: polpa¹, casca verde² e casca branca³; pepino: polpa¹ e casca² e salsa: folha¹ e talo².

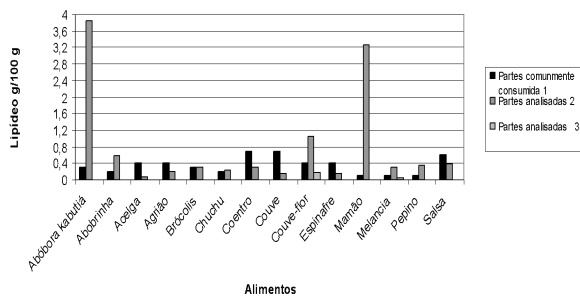


Figura 2. Comparação entre o teor de lipídios nas partes comumente consumidas e analisadas em g/100g de vegetais.

1: Abóbora Kabutiá: polpa¹ e casca²; Abobrinha: polpa¹ e casca²; acelga: folha¹ e talo²; agrião: folha¹ e talo²; brócolis: flor¹ e talo²; chuchu: polpa¹ e casca²; coentro: folha¹ e talo²; couve: folha¹ e talo²; couve-flor: flor¹, folha² e talo da folha³; mamão: polpa¹ e semente²; melancia: polpa¹, casca verde² e casca branca³; pepino: polpa¹ e casca² e salsa: folha¹ e talo².

Em relação ao teor de proteínas, as mesmas amostras de casca de abóbora kabutiá, de abobrinha, de pepino e semente de mamão e a casca de chuchu apresentaram valores estatisticamente maiores em relação às suas polpas. A casca verde da melancia apresentou valores maiores de forma significativa tanto em relação à casca branca quanto em relação à polpa. Da mesma forma, a folha da couve-flor também apresentou valores maiores tanto em relação a seu próprio talo quanto em relação à flor. Contudo, as amostras do talo de acelga, de agrião, da folha da couve-flor, de couve, espinafre, salsa e brócolis e a casca branca de melancia obtiveram valores para o teor de proteínas menores que de suas respectivas partes comestíveis.

Como exemplo de comparação de alimentos não-convencionais, Souza et al., (2019) analisaram a qualidade protéica e conteúdo mineral da amêndoa de baru e também observaram valores elevados de teor de proteínas ($\geq 20\%$). A proteína de baru apresenta qualidade nutricional superior à de leguminosas como o amendoim e o feijão comum. Além disso, contém teor considerável de cálcio e constitui-se em alimento rico em ferro e zinco.

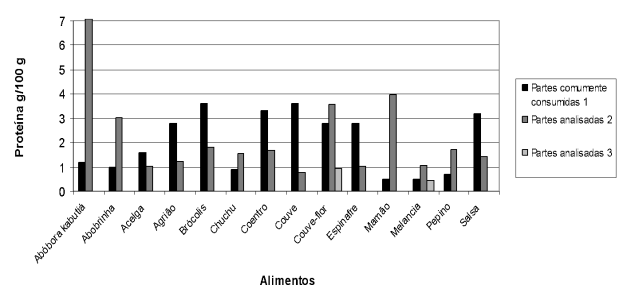


Figura 3. Comparação entre o teor de proteínas nas partes comuns e analisadas em g/100g de vegetais.

1: Abóbora Kabutiá: polpa¹ e casca²; Abobrinha: polpa¹ e casca²; acelga: folha¹ e talo²; agrião: folha¹ e talo²; brócolis: flor¹ e talo²; chuchu: polpa¹ e casca²; coentro: folha¹ e talo²; couve: folha¹ e talo²; couve-flor: flor¹, folha² e talo da folha³; mamão: polpa¹ e semente²; melancia: polpa¹, casca verde² e casca branca³; pepino: polpa¹ e casca² e salsa: folha¹ e talo².

Quanto ao teor de cinzas, apenas as amostras talo de brócolis, de agrião, de couve e de acelga não foram maiores que de suas respectivas partes consumidas, sendo estas, estatisticamente maiores que as

partes analisadas. A amostra de casca verde de melancia apresentou valor significativamente maior em relação à casca branca e a polpa, porém o teor de cinzas da casca branca também foi maior do que o de sua polpa, o que não aconteceu para os outros nutrientes. Visto que o mesmo aconteceu para o talo da folha de couve-flor, que apresentou teor de cinzas maior que o da flor, mas menor em relação à folha, que diferiu significativamente de ambos. O grande teor de cinzas apresentado pelas amostras analisadas, indicam que estas possuem grande concentração de minerais.

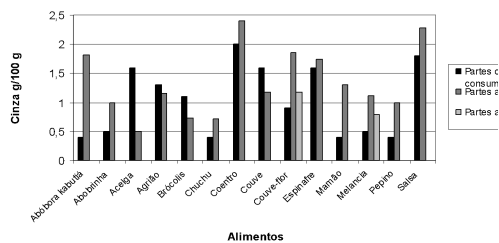


Figura 4. Comparação entre o teor de cinzas nas partes comuns e analisadas em g/100g de vegetais.

¹: Abóbora Kabutiá: polpa¹ e casca²; Abobrinha: polpa¹ e casca²; acelga: folha¹ e talo²; agrião: folha¹ e talo²; brócolis: flor¹ e talo²; chuchu: polpa¹ e casca²; coentro: folha¹ e talo²; couve: folha¹ e talo²; couve-flor: flor¹, folha² e talo da folha³; mamão: polpa¹ e semente²; melancia: polpa¹, casca verde² e casca branca³; pepino: polpa¹ e casca² e salsa: folha¹ e talo².

Considerando o aproveitamento integral dos alimentos como as

cascas, folhas, talos e sementes, é de grande valia em termos nutricionais e econômicos, a importância da análise de subprodutos alimentares como uma estratégia para a promoção da segurança alimentar e a redução do desperdício, conforme também discutido por Manzoni et al. (2021). A determinação química centesimal das amostras contribui para que o valor nutritivo de algumas partes de alimentos possam ser conhecidas e divulgadas para a comunidade científica, trazendo subsídios para diversas ações de segurança alimentar e nutricional.

Conclusão

As diferenças encontradas entre as partes descartadas, não-convencionais e as usualmente consumidas, convencionais, foram bastante significativas, evidenciando a importância do seu aproveitamento. O descarte dessas partes caracteriza um grande desperdício. Como demonstrado pelo presente trabalho, em muitos casos, o teor de nutrientes é maior nas partes não convencionais que nas partes convencionais. Assim,

as partes usualmente descartadas podem ser importantes fontes alternativas de nutrientes e ingredientes, contribuindo para uma alimentação nutritiva e de custo zero, pensando que se deixou de jogar fora o resíduo vegetal aproveitado.

Os resultados deste estudo reforçam a necessidade da continuidade de se conhecer profundamente a quimiometria dessas partes, como tipo de fibras alimentares, perfil de minerais, perfil de bioativos e ampliando o espectro de alimentos analisados, trazendo alternativas de fonte de macronutrientes, energia e também de micronutrientes, fibras e bioativos. Mas sobretudo, devem ser feitos estudos de toxicidade, sejam em cultura de célula, sejam em alimento para zebra fish. Aliado a tudo isso, o presente trabalho embasa ações de educação nutricional para o aproveitamento integral dos alimentos e a mitigação do desperdício de alimentos.

Referencias Bibliográficas

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. *Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz:*

métodos químicos e físicos para análise de alimentos. 3. ed. São Paulo: IAL. 1985. v.1, 533p.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Estudo nacional de despesa familiar: tabelas de composição de alimentos.* Rio de Janeiro, 1999. 5. ed. 137 p.

Araújo, W. M. C., Lima, M. R. A., & Botelho, R. B. A. (2018). *Desperdício de alimentos: causas e impactos.* Brasília: Embrapa. Recuperado de <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1094690/desperdicio-de-alimentos-causas-e-impactos>.

Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente – PNUMA. (2024). *Índice global do desperdício de alimentos 2024.* Nairobi: United Nations Environment Programme. Recuperado de <https://www.unep.org/resources/report/food-waste-index-report-2024>.

Rodrigues, M. A., Silva, J. P., & Costa, F. R. (2021). Desperdício de alimentos no Brasil: causas, consequências e perspectivas de redução. *Revista de Políticas Públicas e Desenvolvimento*

- Sustentável*, 5(2), 45–60.
doi:10.29327/224019
- World Health Organization. (2023). *Healthy diet fact sheet* [Folia de orientação alimentar]. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
- BBC Good Food. (2024). *How many portions of fruit and veg should I eat?* Recuperado de <https://www.bbcgoodfood.com/health/nutrition/how-get-your-7-day>
- Rede Brasileira de Pesquisa em Soberania e Segurança Alimentar e Nutricional – Rede PENSSAN. (2024). *Relatório diagnóstico sobre a fome e o desperdício de alimentos no Brasil*. Recuperado de <https://olheparaafome.com.br>.
- Benvenuti, L., Moura, FM, Zanghelini, G., Barrera, C., Seguí, L., & Zielinski, AAF (2025). Uma Abordagem de Upcycling a partir de Subprodutos do Processamento de Frutas: Farinha para Uso em Produtos Alimentícios. *Foods*, 14 (2), 153. <https://doi.org/10.3390/foods14020153>.
- de Souza, L. R., Morais, R. A., Botrel, D. A. et al. (2024). Evaluation of microcapsules rich in carotenoids extracted from Bacupari (*Garcinia brasiliensis*) peels as a way of using food waste. *Waste and Biomass Valorization*. <https://doi.org/10.1007/s12649-024-02731-w> SpringerLink
- dos Santos, M. F., Freitas, B. P. de, Souza de Freitas, J., Lage, L. S. S., Novo, A. A., Kunigami, C. N., ... Ribeiro, L. O. (2025). Tropical fruit wastes: physicochemical characterization, fatty acid profile and antioxidant capacity. *Resources*, 14(5), 83. <https://doi.org/10.3390/resources14050083>.
- Kumar, A., Singh, B., & Sharma, R. (2020). *Distribution of fruit and vegetable waste: a focus on peel fraction*. *International Journal of Food Science and Technology*, 55(4), 1523–1531. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14567>.
- Manmeen, N. A., Ahmed, Z., & Hussain, S. (2023). Peel proportion in horticultural produce: implications for waste valorisation. *Journal of Agricultural and Food Research*, 15, 100480. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100480>.
- Nguyen, P. T., Tran, H. T., & Le, Q. K.

- (2022). Comparative analysis of peel-to-pulp ratios in tropical and temperate fruits. *Food Research International*, 152, 110865. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110865>.
- Rifna, S., Kumari, N., & Dev, S. (2023). Quantification of fruit and vegetable wastes: Peel dominance in total biomass. *Waste Management*, 141, 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2023.01.013>.
- Selvarajoo, A., Wong, K., & Tan, M. (2022). Peel weight percentage: an overlooked metric in food waste studies. *Sustainable Production and Consumption*, 31, 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.spc.2021.12.004>.
- Shakya, R. K., & Agarwal, P. (2019). Evaluation of peel content in underutilized fruits and vegetables. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 13(1), 320–327. <https://doi.org/10.1007/s11694-018-9890-6>.
- Singh, D., Patel, K. S., & Joshi, V. (2022). Peel-to-whole-fruit ratio across common market species. *Journal of Food Composition and Analysis*, 103, 104092. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104092>.
- United States Department of Agriculture. (2020). *FoodData Central: Metabolizable energy–Atwater general factors* [Base de datos]. USDA FoodData Central. Recuperado de <https://fdc.nal.usda.gov/fdc.nal.usda.gov+3fdc.nal.usda.gov+3pmc.ncbi.nlm.nih.gov+3>
- Botrel, N., Freitas, S., Fonseca, M. J. D. O., Melo, R. A. D. C. E., & Madeira, N. (2020). Valor nutricional de hortaliças folhosas não convencionais cultivadas no Bioma Cerrado. *Brazilian Journal of Food Technology*, 23, e2018174.
- Fioroto, A. M., Silva, L. P., & Ribeiro, F. C. (2019). Composição química de resíduos vegetais para uso na alimentação humana. *Ciência Rural*, 49(5), e20180833. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20180833>
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Levy, R. B., Louzada, M. L., & Jaime, P. C. (2021). Dietary guidelines and the NOVA food classification system. *Public Health Nutrition*, 24(3), 649–660. <https://doi.org/10.1017/S13689800>

[20003762](#)

- Santos, L. M., Braga, M. F., & Oliveira, D. R. (2022). Valoração nutricional de resíduos vegetais com potencial alimentício. *Alimentos e Saúde*, 14(2), 55–64.
- Shakya, R., & Agarwal, A. (2019). Nutritional profile and potential of fruit and vegetable peels in human nutrition. *International Journal of Food Science*, 2019, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/4310306>
- Silva, M. C., Fernandes, J. P., & Almeida, R. S. (2023). Estabilidade de resíduos vegetais para aplicação em alimentos. *Boletim do Centro de Pesquisa em Alimentos*, 49(3), 112–119.
-

42. Microbiología molecular

Evaluación del péptido antimicrobiano P8.1 frente a bacterias multirresistentes: inhibición y ruptura de biofilm, y sinergia con meropenem

Autor: Urrea Montes, Santiago; E.mail: santiago.urreamontes@unahur.edu.co.

Co-autora: Weschenfeller, Melanie; E.mail: melanie.weschenfeller@unahur.edu.

Director : Maffia, Paulo; E.mail paulo.maffia@unahur.edu.ar

Co-directora: Martinez, Melina; E.mail ; melina.martinez@unahur.edu.ar;

Instituto de Biotecnología/ Universidad de Hurlingham

RESUMEN

La disminución de la eficacia de los antibióticos convencionales ha generado una creciente preocupación por la aparición de patógenos resistentes o inclusive multirresistentes, en especial aquellos con capacidad de formar biopelículas o biofilms, estructuras que protegen a las bacterias contra antibióticos y defensas inmunes, dificultando el tratamiento de infecciones persistentes. Los péptidos antimicrobianos (AMPs) se proponen como alternativas promisorias por su acción directa sobre membranas, amplio espectro de actividad y baja propensión a inducir resistencia. En este trabajo se estudió el péptido sintético P8.1, diseñado racionalmente para optimizar carga neta positiva, anfipaticidad y conformación helicoidal, cualidades que favorecen su interacción con membranas bacterianas. Se evaluó su actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 y *Pseudomonas aeruginosa* M13513, un aislamiento clínico productor de KPC, enzima que inactiva antibióticos carbapenémicos. En los resultados pudimos observar que P8.1 presentó CIM de 64/128 µg/ml para PAO1, 128/256 µg/ml para *S. aureus* y 64/128 µg/ml para M13513. Además, Inhibió significativamente la formación de biofilm en *S. aureus* y *P. aeruginosa* PAO1 a concentraciones sub-CIM y fue capaz de romper biofilms preformados de *P. aeruginosa* M13513, afectando la viabilidad bacteriana en su interior. Finalmente, el péptido mostró sinergia en combinación con meropenem frente a este aislamiento clínico en ensayos de cinética de muerte. Estos resultados posicionan a P8.1 como candidato prometedor para el desarrollo de terapias frente a infecciones por patógenos multirresistentes asociados a biofilms.

PALABRAS CLAVE: Péptidos antimicrobianos; Resistencia bacteriana; Biofilm

INTRODUCCION

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos convencionales representa una amenaza creciente y crítica para la salud pública global. El uso excesivo y muchas veces inapropiado de antibióticos ha contribuido a la selección de patógenos multirresistentes, que no solo desafían los tratamientos disponibles, sino que también generan un aumento sostenido en la mortalidad, la duración de las hospitalizaciones y los costos asociados. A esta problemática se suma un fenómeno igualmente desafiante: la formación de biofilms, estructuras microbianas organizadas que se adhieren a superficies biológicas o inertes y están protegidas por una matriz extracelular polimérica compuesta por proteínas, polisacáridos, lípidos y ADN extracelular. Esta matriz actúa como barrera física y funcional, disminuyendo drásticamente la penetración de antibióticos y protegiendo a las bacterias de los mecanismos inmunológicos del hospedador, lo cual convierte a los biofilms en reservorios persistentes de infección difícilmente erradicables (Donlan & Costerton, 2002). Los biofilms no solo dificultan el tratamiento de infecciones crónicas, como las asociadas a heridas, implantes o catéteres, sino que también favorecen la transferencia horizontal de genes de resistencia entre bacterias. Este proceso, regulado en parte por mecanismos de

comunicación como el *quorum sensing*, refuerza la adaptación microbiana a condiciones adversas y agrava el problema de la resistencia antimicrobiana. De hecho, se estima que más del 80 % de las infecciones crónicas involucran la formación de biofilms en algún grado, lo cual subraya la necesidad urgente de terapias más eficaces y específicas.

En este escenario, los péptidos antimicrobianos (AMPs) han emergido como candidatos terapéuticos prometedores. Se trata de moléculas de bajo peso molecular, mayoritariamente catiónicas y anfipáticas, que se encuentran de forma natural en organismos de todos los reinos. Su modo de acción principal consiste en alterar la integridad de la membrana bacteriana mediante interacciones electrostáticas y estructurales, provocando la muerte celular de forma rápida y evitando mecanismos tradicionales de resistencia (Hancock & Sahl, 2006; Di Somma et al., 2020). Además, múltiples estudios han demostrado que los AMPs son capaces de interferir en distintas etapas del ciclo del biofilm: inhiben su formación, desorganizan su arquitectura establecida y aumentan la eficacia de antibióticos cuando se emplean de manera combinada.

Dentro de este marco, el diseño racional de AMPs sintéticos constituye una

estrategia poderosa para optimizar características estructurales clave, como la carga neta positiva, la anfipaticidad y la conformación helicoidal, incrementando así su especificidad por membranas bacterianas y su acción sobre biofilms. El presente trabajo se enfoca en la caracterización funcional del péptido sintético P8.1, diseñado con estos principios estructurales. Este péptido fue evaluado frente a cepas clínicamente relevantes como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, incluyendo una variante multirresistente productora de carbapenemasas. Además de su actividad antimicrobiana y anti-biofilm, se estudió su posible sinergia con el antibiótico convencional meropenem, mediante ensayos de cinética de muerte bacteriana

Objetivo:

Evaluar la actividad antimicrobiana y antibiofilm del péptido diseñado, P8.1, frente *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 y *Pseudomonas aeruginosa* M13513

Materiales y Métodos

1. Cepas bacterianas y condiciones de cultivo

Se emplearon tres cepas bacterianas de relevancia clínica:

Staphylococcus aureus ATCC 25923
Pseudomonas aeruginosa PAO1
Pseudomonas aeruginosa M13513 (cepa clínica productora de carbapenemasas KPC, resistente a carbapenémicos).

Las cepas se almacenaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en caldo Mueller-Hinton (MH) suplementado con glicerol al 20 % (v/v). Para su uso, se reactivaron en agar MH e incubaron a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18–24 h. Los cultivos líquidos se realizaron en caldo MH con agitación orbital (150 rpm) en incubadora a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2. Péptido P8.1

El péptido sintético P8.1 fue diseñado para optimizar carga neta positiva, anfipaticidad y conformación helicoidal. Fue obtenido en pureza $\geq 95\%$ (HPLC) y confirmado por espectrometría de masas (GenScript). Se preparó un stock en agua estéril libre de endotoxinas y se almacenó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su uso.

3. Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM)

La actividad antimicrobiana se evaluó mediante el método de microdilución en caldo en placas estériles de 96 pocillos, siguiendo las pautas del CLSI (M07-A08, 2009).

Se prepararon suspensiones bacterianas ajustadas a una turbidez equivalente al 0,5 de la escala de

McFarland ($\sim 1-2 \times 10^8$ UFC/ml) y se diluyeron en caldo MH para obtener un inóculo final de 5×10^5 UFC/ml por pocillo.

Se realizaron diluciones seriadas del péptido en caldo MH (rango de 1024 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$) y se incubaron las placas a 37 °C durante 18–24 h.

La CIM se definió como la concentración más baja del péptido que inhibió completamente el crecimiento visible en comparación con el control de crecimiento. Todos los ensayos se realizaron en triplicado independiente.

4. Cinética de muerte para determinación de actividad bactericida

Se evaluó la cinética de muerte de P8.1 a su CIM frente a las tres cepas bacterianas. Los cultivos se ajustaron a 5×10^5 UFC/ml y se expusieron al péptido en tubos estériles a 37 °C con agitación.

Se tomaron alícuotas a 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 120 y 180 min, se realizaron diluciones seriadas en solución salina estéril y se sembraron en agar nutritivo para recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro, tras incubación de 18–24 h a 37 °C. Los datos se representaron en graficas de \log_{10} UFC/ml vs. tiempo.

El efecto bactericida se define como una reducción $\geq 3 \log_{10}$ UFC/ml respecto al inóculo inicial.

4.1 Sinergia por cinética de muerte

Se realizaron ensayos de cinética de muerte para analizar la interacción entre el péptido P8.1 y el antibiótico meropenem frente a *P. aeruginosa* M13513. Las bacterias se expusieron a los agentes individuales y a la combinación en 0,5 CIM durante 24 horas. En distintos intervalos de tiempo, se tomaron alícuotas, se realizaron diluciones seriadas y se sembraron en placas de agar para determinar el número de unidades formadoras de colonias (UFC/ml).

La reducción de dos o más unidades logarítmicas de UFC/ml entre la combinación y el agente combinado más activo, a las 24 hs, es considerada como efecto sinérgico.

5. Inhibición de la formación de biofilm

Se evaluó la capacidad de P8.1 para inhibir la formación de biofilms en *S. aureus* ATCC 25923 y *P. aeruginosa* PAO1.

Las suspensiones bacterianas ($\sim 10^6$ UFC/ml) se incubaron en placas de 96 pocillos en caldo MH en presencia de P8.1 a concentraciones subinhibitorias (0,25×CIM y 0,5×CIM).

Tras 24 h de incubación a 37 °C, se eliminaron los sobrenadantes, se lavaron dos veces los pocillos con solución fisiológica y se fijaron los biofilms con metanol durante 15 min.

Se tiñeron con cristal violeta al 0,1 %

durante 5 min, se lavaron dos veces con agua destilada y se dejó secar a 37 grados por 30 min, luego se agrega ácido acetado glacial 33%, se incubó 15 minutos y se homogenizó.

La absorbancia se midió a 595 nm en un lector de microplacas. Los valores se expresaron como porcentaje respecto al control sin tratamiento.

6. Ruptura de biofilm preformado y viabilidad celular

Se formaron biofilms de *P. aeruginosa* M13513 incubando suspensiones bacterianas ($\sim 10^6$ UFC/ml) en placas de 96 pocillos con caldo MH durante 24 h a 37 °C. Una vez formados los biofilms se retiró el sobrenadante y se añadió caldo MH con P8.1 a CIM, 2×CIM, 4×CIM y 8×CIM durante 24 h a 37 °C.

La biomasa total se evaluó mediante tinción con cristal violeta como se describió previamente.

La viabilidad bacteriana se estimó con el ensayo de MTT: se añadieron 100 μ l de solución de MTT (0,05% p/v) en PBS y se incubó 3 h a 37 °C. Finalmente, se retiró el sobrenadante, se lavó y los cristales se solubilizaron con 100 μ l de DMSO para su posterior medición de absorbancia a 570 nm.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Actividad antimicrobiana

El péptido sintético P8.1 presentó actividad

frente a las tres cepas bacterianas de relevancia clínica evaluadas: *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *P. aeruginosa* M13513 (cepa clínica productora de carbapenemasa KPC). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) oscilaron entre 64 y 256 μ g/ml (Tabla 1), lo que confirma que el diseño racional de P8.1 logró conferirle un rango de actividad amplio frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas.

En particular, el valor de CIM frente a *P. aeruginosa* M13513 (64/128 μ g/ml) resulta relevante, ya que esta cepa presenta un fenotipo de resistencia extendida debido a la producción de KPC, que hidroliza carbapenémicos y otros β -lactámicos. Esto sugiere que el mecanismo de acción de P8.1 no se ve comprometido por los sistemas clásicos de resistencia a antibióticos, coincidiendo con lo reportado para otros péptidos catiónicos que actúan por interrupción directa de membrana (Hancock & Sahl, 2006).

La comparación con trabajos previos indica que el rango de CIM observado es consistente con el de péptidos sintéticos con estructura α -helicoidal optimizada, donde valores de 32–256 μ g/ml son habituales para aislamientos clínicos multirresistentes (Di Somma et al., 2020). Este nivel de actividad, aunque menor que el de ciertos

antibióticos de referencia en cepas susceptibles, adquiere relevancia clínica al considerar que muchos antimicrobianos convencionales pierden completamente su eficacia frente a cepas como M13513.

Tabla 1. Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) del péptido P8.1 frente a cepas de relevancia clínica.

Cepa	µg/ml
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	64/128
<i>S. aureus</i> ATCC25923	128/256
<i>P. aeruginosa</i> M13513	64/128

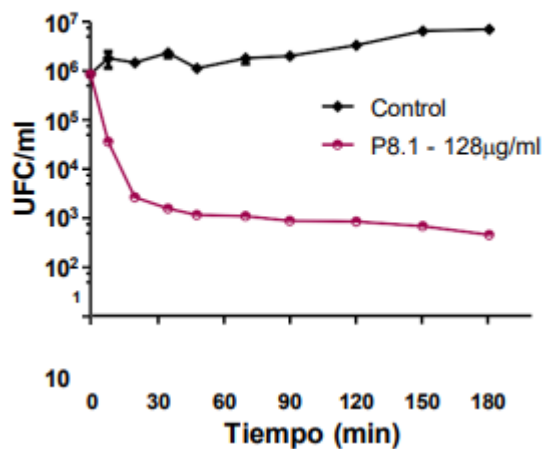
2. Cinética de muerte bacteriana y sinergia con meropenem

Los ensayos de cinética de muerte (Figuras 1A–C) mostraron que P8.1 posee un efecto bactericida rápido. En *P. aeruginosa* PAO1 y *S. aureus* ATCC 25923 se observó una reducción progresiva de la carga bacteriana desde los primeros 30 min, alcanzando disminuciones de $\geq 3 \log_{10}$ UFC/ml a las 3 h, criterio aceptado para definir actividad bactericida ($\geq 99,9$ % de muerte respecto al inóculo inicial). En *P. aeruginosa* M13513, la caída en la viabilidad bacteriana fue aún más rápida, con descensos marcados en los primeros 10 min de exposición. En cuanto a la combinación

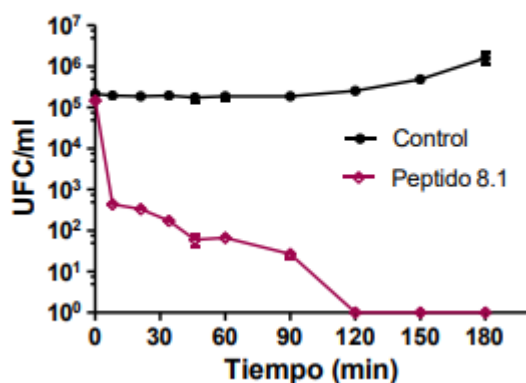
de P8.1 con meropenem frente a la cepa M13513 evidenció un perfil sinérgico claro (Figura 2). A las 24h, en la combinación se observó una reducción de 5 unidades logarítmicas en UFC/ml, comparado con el agente más activo por separado, lo que cumple con el criterio de actividad sinérgica. Este hallazgo coincide con observaciones previas donde los péptidos catiónicos facilitan la entrada de β -lactámicos al interior bacteriano al alterar la integridad de la membrana externa (Hancock & Sahl, 2006).

La sinergia observada abre la puerta a estrategias terapéuticas combinadas, especialmente en infecciones donde los carbapenémicos resultan inactivos por sí solos. Desde el punto de vista farmacodinámico, esta combinación podría permitir el uso de dosis más bajas de ambos fármacos, reduciendo así la toxicidad y el riesgo de presión selectiva.

1A



1B)



1C)

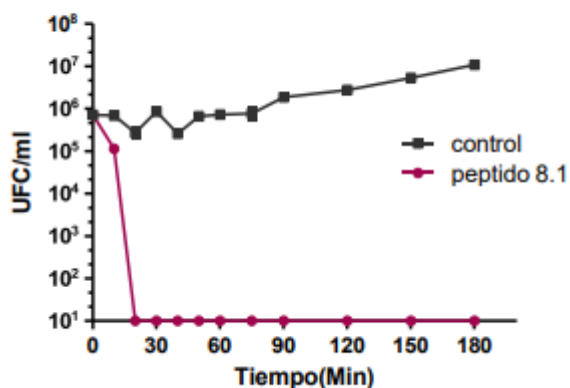


Figura 1. Cinética de muerte de *P. aeruginosa* PAO1 (A), *S. aureus* ATCC 25923 (B) y *P. aeruginosa* M13513 (C) tratadas con P8.1 a su CIM.

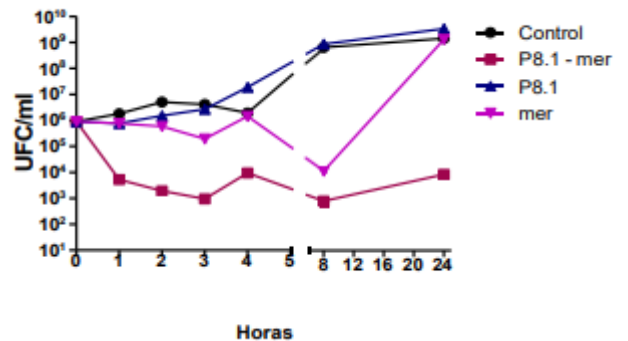
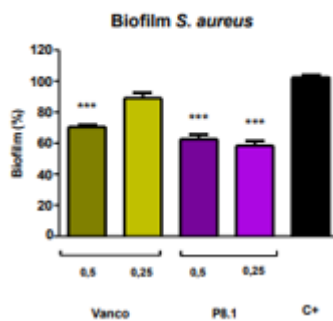


Figura 2. Sinergia por cinética de muerte de *P. aeruginosa* M13513 tratada con P8.1, meropenem y la combinación de ambos.

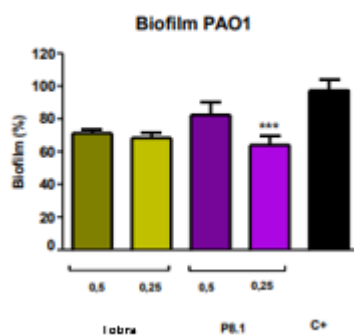
3. Inhibición de la formación de biofilms

El efecto de P8.1 sobre la formación de biofilms se evaluó en *S. aureus* y *P. aeruginosa* PAO1 a concentraciones subinhibitorias (0,25×CIM y 0,5×CIM). En *S. aureus* ATCC 25923 se registró una reducción significativa de la biomasa del 0,5 0,25 0,5 0,25 biofilm en ambos niveles de concentración con valores promedio de disminución del 40 % y 45% ($p < 0,05$). En *P. aeruginosa* PAO1, el efecto inhibitorio fue más pronunciado a 0,25×CIM, con una reducción de 40 % y 45% ($p < 0,05$). En *P. aeruginosa* PAO1, el efecto inhibitorio fue más pronunciado a 0,25×CIM, con una reducción de 40 %.

3A)



3B)



3C)

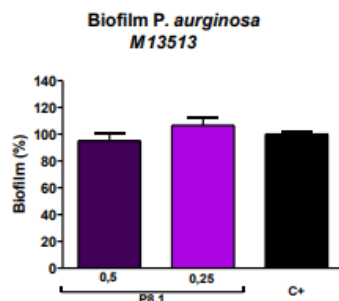


Figura 3. Inhibición de biofilm de), *S. aureus* ATCC 25923 (3A), *P. aeruginosa* PAO1 (3B) y *P. aeruginosa* M13513 (3C) tratadas con P8.1 en concentraciones subinhibitorias

3.1. Ruptura de biofilm preformado y viabilidad celular

El tratamiento de biofilms maduros de *P. aeruginosa* M13513 con P8.1 produjo reducciones significativas tanto en

biomasa (tinción con cristal violeta) como en viabilidad bacteriana (ensayo MTT). Los efectos fueron dependientes de la concentración, observándose las mayores reducciones a 8×CIM y 4×CIM ($p < 0,01$). Incluso a concentraciones de 1×CIM y 2×CIM se detectaron descensos relevantes, aunque de menor magnitud.

Estos resultados son especialmente relevantes ya que la inhibición de la etapa inicial de adherencia y maduración temprana del biofilm puede ser crucial para prevenir infecciones asociadas a dispositivos médicos y heridas crónicas.

El hecho de que P8.1 sea capaz de afectar biofilms maduros sugiere una acción dual. Por un lado, la disrupción de la matriz extracelular polimérica, favoreciendo la penetración del péptido en capas internas. Por otro lado, la actividad bactericida directa sobre células embebidas en la matriz. En la práctica clínica, este tipo de actividad es sumamente deseable, ya que los biofilms maduros suelen ser refractarios a los tratamientos convencionales. En este sentido, P8.1 podría superar limitaciones de antibióticos como meropenem, cuya penetración en la matriz del biofilm es limitada.

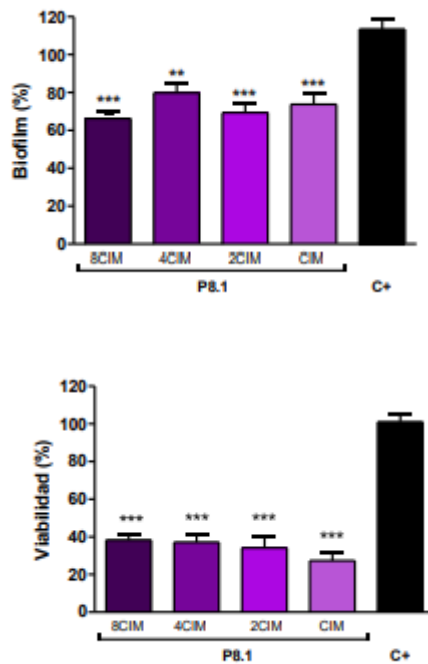


Figura 3.1 Efecto de P8.1 sobre biofilms preformados de *P. aeruginosa* M13513: (A) Cuantificación de biomasa total (cristal violeta); (B) Viabilidad bacteriana (ensayo MTT)

Interpretación general

En conjunto, los resultados obtenidos confirman que P8.1 reúne características clave para ser considerado un candidato prometedor en el tratamiento de infecciones bacterianas difíciles, particularmente aquellas asociadas a biofilms y cepas multirresistentes. Su espectro de acción frente a Gram positivas y Gram negativas, su capacidad de inhibir la formación de biofilms a concentraciones subinhibitorias y su eficacia frente a biofilms maduros lo diferencian de muchos antimicrobianos actuales. La sinergia

demostrada con meropenem podría tener aplicaciones clínicas inmediatas, especialmente en entornos hospitalarios donde las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos representan un desafío terapéutico. Este enfoque combinado no solo podría mejorar la tasa de éxito terapéutico, sino también prolongar la vida útil de antibióticos que actualmente se consideran en desuso frente a cepas resistentes.

Conclusiones

El péptido sintético P8.1 demostró actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Pseudomonas aeruginosa* (PAO1 y M13513), con valores de CIM entre 64 y 256 $\mu\text{g/ml}$, incluso frente a cepas multirresistentes productoras de carbapenemasa KPC.

Los ensayos de cinética de muerte confirmaron un efecto bactericida rápido, y la combinación de P8.1 con meropenem evidenció una sinergia significativa frente a *P. aeruginosa* M13513, lo que sugiere su potencial como agente terapéutico.

P8.1 inhibió la formación de biofilms a concentraciones subinhibitorias y redujo de forma significativa la biomasa y viabilidad bacteriana en biofilms preformados, demostrando una acción sobre la matriz extracelular

Referencias

- Di Somma, A., Moretta, A., Canè, C., Cirillo, A., Duilio, A., & Antimicrobial Peptides: A New Hope in Biomedical and Pharmaceutical Fields. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 581932. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.581932>
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167–193. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.2.167-193.2002>
- Hancock, R. E. W., & Sahl, H. G. (2006). Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature Biotechnology*, 24(12), 1551–1557. <https://doi.org/10.1038/nbt1267>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically—Eighth Edition: Approved Standard M07-A08. CLSI, Wayne, PA, USA, 2009.
-

39. Salud Humana

Efecto de la aplicación de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL en parámetros moleculares, morfológicos, funcionales y de calidad de vida en personas mayores

Autor: San Martín, Laiz; laiz.sanmartin@estudiantes.uv.cl

Co-autor(es): Careaga, Matias; matias.careaga@estudiantes.uv.cl; Moyano, Martin; martin.moyano@estudiantes.uv.cl; Palma, Sofia; sofia.palma@estudiantes.uv.cl

Orientadores: Vargas, Carlos; carlos.vargas@uv.cl; Soto, Pamela; pamela.soto@uv.cl

Escuela de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

Resumen

La investigación analizará los efectos de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL® en parámetros moleculares, morfológicos, funcionales y de calidad de vida en adultos mayores, mediante la comparación previo y posterior a la intervención del programa para establecer una relación entre dichos parámetros.

La muestra incluirá sujetos de entre 60 a 85 años que participarán en un programa multicomponente adaptado a sus capacidades según la evaluación funcional previa, con dos sesiones semanales de 60 minutos durante tres meses, desarrollado en el Centro Interdisciplinario GERÓPOLIS.

La evaluación y análisis de parámetros moleculares se obtendrán mediante análisis de sangre con una muestra venosa simple recolectada en UVCLIN (Universidad de Valparaíso) y procesada en sus dependencias, para las evaluaciones morfológicas se utilizará ultrasonografía para la medición de grosor y calidad del tejido muscular periférico y diafragmático, junto con dinamometría para evaluar la fuerza de prensión manual y espirometrías para evaluar la función pulmonar, en conjunto con la Escuela de Psicología de la Universidad de Valparaíso se aplicará el cuestionario SF-36 para analizar el componente de calidad de vida física y emocional. Estas mediciones se realizarán previo y posterior a la intervención.

Este estudio aportará evidencia sobre el impacto del ejercicio físico en la fuerza muscular, el riesgo de caídas y autonomía en adultos mayores, fomentando el desarrollo de políticas públicas y favoreciendo la implementación de programas de actividad física en centros de salud y comunidades, promoviendo un envejecimiento activo y evitando el riesgo de fragilidad.

Palabras clave: Envejecimiento, Fragilidad, Ejercicio Físico

Introducción

El programa de ejercicios VIVIFRAIL[®], es una batería multicomponente de ejercicios físicos, enfocado principalmente en la aplicación para personas mayores y que permite clasificarlas según su fragilidad, con el objetivo de mejorar la capacidad funcional, valores de sarcopenia, fuerza muscular y la mantención de un buen estado de salud de los usuarios.

El programa está diseñado con un enfoque personalizado, ajustando el ejercicio físico según la capacidad funcional de cada persona. Para ello, se consideran variables específicas como la duración, la intensidad y la frecuencia del entrenamiento. (Izquierdo, M. et al., 2016; Casas-Herrero, A. 2019)

La esperanza de vida se ha incrementado, así como los avances en la medicina, por lo que ha aumentado tanto el crecimiento poblacional como la proporción de personas mayores. Se ha estimado que para el año 2030, 1 de cada 6 personas en el mundo tendrá 60 años o más. (OMS, 2022). En Chile, esta población representa cerca del 19,6% de la población total, según los datos del Instituto Nacional de Estadísticas (INE, 2022). En la región de Valparaíso, la población de personas mayores rodea el 18% de la población total y que sigue aumentando en concordancia con la tendencia nacional de envejecimiento

poblacional (Soy Chile, 2023).

Dado lo anterior, es recomendable contar con estrategias que permita mantener estados saludables en personas mayores en ámbitos relacionados a su salud cardiovascular, antropometría, capacidad funcional, autonomía, equilibrio, entre otros. (OMS, 2022). En nuestro país, en los últimos años se ha incorporado el programa VIVIFRAIL[®], como parte de una campaña desarrollada por el Servicio Nacional del Adulto Mayor (SENAMA, Chile). Sin embargo, no existen aún estudios que permitan evaluar el impacto de la aplicación de este programa en dicha población en parámetros biológicos, funcionales y biopsicosociales.

El estrés oxidativo es un desbalance entre las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las capacidades antioxidantes del individuo, (Evans, J.L. et al., 2005). Este desbalance puede generar daño oxidativo (Finkel, T., & Holbrook, N. J. 2000) y que nos promueve un estado de estrés oxidativo, el cual genera una alteración en el metabolismo celular y enzimático de nuestro organismo y que a largo plazo va ligado a la senescencia celular (Sies, H. et al., 2024). Poder evaluar parámetros vinculados a estrés oxidativo posterior a una intervención de ejercicio físico, nos podrían dilucidar la respuesta de nuestro organismo a este tipo de actividad.

Otro aspecto relevante del envejecimiento es la disminución de la función respiratoria, causada por cambios fisiológicos como la reducción del retroceso elástico pulmonar, una menor *compliance*, la disminución en la fuerza de los músculos respiratorios y la reducción de los volúmenes pulmonares (Acuña, S. et al., 2019). Estudios basados en pruebas de espirometría y pimometría han demostrado que con el paso de los años se produce una disminución de la presión inspiratoria máxima (PIM) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Además, después de los 65 años se acelera la reducción de la capacidad vital forzada (CVF), afectando la funcionalidad general del individuo, aumentando su fragilidad. Por lo que la evaluación de la función pulmonar es clave para analizar los efectos de la aplicación de programas de ejercicio físico.

La ultrasonografía es una técnica segura y no invasiva que permite evaluar el grosor y la calidad muscular mediante la ecointensidad, parámetros que se relacionan directamente con la fuerza y el rendimiento físico en personas mayores (El Assar et al., 2022; Fuentes-Abolaño et al., 2022; Voskuil et al., 2023), lo cual permitirá abordar la respuesta del tejido más allá de los parámetros funcionales.

La calidad de vida relacionada con la salud

(CVRS) es un constructo multidimensional que abarca aspectos físicos, psicológicos y sociales del bienestar. En adultos mayores, el ejercicio físico regular se ha asociado con mejoras significativas en la CVRS, incluyendo aumentos en la funcionalidad física, reducción del dolor y mejoría en la salud mental (Barceló Reyna, R., et al. 2021)

Hoy en día existen herramientas que nos permiten abordar la calidad de vida de manera integral, como el Cuestionario de Salud SF-36 que es utilizado y validado para evaluar la CVRS en diversas poblaciones, incluyendo adultos mayores, integrando salud emocional y salud física en diferentes dimensiones. La aplicación de este cuestionario podría ser una herramienta útil para observar los cambios posteriores a la aplicación de un programa de ejercicios físico.

Estudios actuales demuestran que uno de los problemas más frecuentes asociados al envejecimiento es la sarcopenia, una condición caracterizada por la pérdida progresiva de masa muscular, fuerza y rendimiento físico (OMS, 2022). En Chile, afecta al 39.6% de los mayores de 80 años (Yáñez-Yáñez, R., & Cigarroa, I.2022). Entre los principales factores de riesgo se encuentran la malnutrición, la inactividad física y la inflamación crónica (Sayer, A. A., et al., 2024). Esta condición impacta negativamente en la autonomía de las

personas mayores, aumentando el riesgo de caídas, fracturas y discapacidad. La forma de mitigar la sarcopenia es mediante el ejercicio físico, combinado con intervenciones nutricionales lo que ha demostrado ser eficaz para mitigar sus efectos (Sayer, A. A., et al., 2024; Chen, M., et al., 2022).

Existe una herramienta para las poblaciones con sarcopenia, que es el cuestionario SarQol que ha demostrado ser específico y sensible para detectar cambios en la calidad de vida relacionados con la masa y función muscular.

Basado en los antecedentes previos, se establece la siguiente pregunta de investigación: ¿La aplicación de ejercicio físico adaptado del programa VIVIFRAIL® podría generar cambios en parámetros moleculares, morfológicos, funcionales y de calidad de vida en un grupo de personas mayores?

El presente estudio busca generar evidencia sobre los beneficios del programa VIVIFRAIL® en parámetros moleculares, morfológicos, funcionales y de calidad de vida en personas mayores, con un enfoque integral. El carácter multicomponente y adaptativo del programa permite personalizar la intervención, haciéndola accesible y efectiva en distintos niveles de fragilidad. Al incorporar la evaluación de estos parámetros, se espera contribuir con información valiosa para fortalecer el diseño

de estrategias preventivas y terapéuticas en el envejecimiento saludable. Los resultados de este trabajo podrían ser de utilidad para profesionales de la salud, y programas de intervención comunitaria, apoyando el desarrollo de políticas públicas centradas en la promoción de la autonomía y la funcionalidad en la vejez.

Objetivos

Objetivo General:

Analizar los efectos de la aplicación de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL sobre los parámetros moleculares, morfológicos, funcionales y de calidad de vida en personas mayores.

Objetivos Específicos:

Comparar efectos en variables moleculares posterior a la aplicación de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL en personas mayores.

Comparar efectos en variables morfológicas posterior a la aplicación de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL en personas mayores.

Comparar efectos en variables funcionales posterior a la aplicación de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL en personas mayores.

Comparar efectos en la calidad de vida posterior a la aplicación de un protocolo

adaptado del programa VIVIFRAIL en personas mayores.

Determinar la relación entre variables moleculares, morfológicas, funcionales y de calidad de vida, posterior a la aplicación de un protocolo adaptado del programa VIVIFRAIL en personas mayores.

Materiales y Métodos

INTERVENCIÓN:

Programa De Ejercicio Basado En VIVIFRAIL® (Casas-Herrero, A. 2019), aplicado durante tres meses, 2 veces a la semana por 90 minutos cada sesión, en un grupo de población de adultos mayores de la ciudad de Valparaíso.

Este proyecto contó con la autorización del Comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso (CBIFAMED 08/2025)

MÉTODO DE EVALUACIÓN:

Short Physical Performance Battery (SPPB) Según National Institute on Aging Guralnik et al. (1994)

Las variables moleculares, morfológicas, funcionales y de calidad de vida fueron medidas utilizando instrumentos y protocolos validados (ver **Tabla 1. en Anexos**).

APLICACIÓN DEL PROGRAMA DE EJERCICIOS FÍSICOS ADAPTADO VIVIFRAIL

Se realizaron evaluaciones funcionales de acuerdo con las pautas establecidas por el programa de ejercicio físico VIVIFRAIL®. Las variables para medir incluyeron el nivel de funcionalidad a través de escalas y pruebas validadas en español, como la SPPB (Batería Breve de Desempeño Físico).

Además, se investigó antecedentes relacionados con el riesgo de caídas, que abarcan tanto caídas recientes como los resultados de las pruebas Time Up and Go y de marcha de 6 minutos.

Según los resultados obtenidos en estas evaluaciones, se asignó a cada participante un pasaporte sanitario, el cual establece la prescripción de ejercicios adecuada según sus capacidades funcionales (Izquierdo, M., 2019).

En este sentido, el programa VIVIFRAIL® dispone de 4 tipos de pasaportes sanitarios y 4 niveles de ruedas de ejercicios para cada pasaporte, los cuales serán aplicados. (Ver **en Tabla 2. Anexos**)

PARÁMETROS MOLECULARES

A cada participante se le tomó una muestra de sangre venosa simple de 15 mL antes y después de la intervención del programa

VIVIFRAIL[®], para determinar marcadores de daño oxidativo: concentración de proteínas carboniladas (PC), de malondialdehído (MDA) y niveles de actividad de defensa antioxidante enzimática y no enzimática, presente en la actividad de enzimas catalasas (CAT), superóxido dismutasa (SOD), además de la capacidad antioxidante total (TRAP).

El análisis de la muestra se realizó a través de la espectrofotometría, a través de la medición de la absorbancia. El análisis de los datos se realizó mediante el Software estadístico Graphpad Prisma 8,

PARÁMETROS MORFOLÓGICOS

1. Ultrasonografía muscular:

Las características antropométricas de musculatura periférica fueron medidas mediante ultrasonografía, donde se evaluó grosor y calidad de los músculos, para detectar posibles cambios en la masa muscular (Chianca, V., et al., 2022).

Para lo anterior se utilizó el ecógrafo SONUS DUO-LC, con una frecuencia de 10 MHz, con 4 cm de profundidad y 42% de ganancia (Fuentes-Abolafio et al., 2022).

2. Ultrasonografía Diafragmática:

La evaluación ecográfica del diafragma se realizó con el mismo equipo SONUS

DUO-LC y se observó principalmente el hemidiafragma derecho, utilizando la ventana acústica proporcionada por el hígado, para determinar el grosor del diafragma y la excursión diafragmática.

PARÁMETROS FUNCIONALES

1. Dinamometría:

La fuerza de presión manual se determinó mediante dinamometría con dinamómetro hidráulico. El procedimiento para la medición de fuerza de presión manual fue en base al *Asian Working Group for Sarcopenia (2019)* (Chen et al., 2020), con un dinamómetro Jamar para la medición de presión manual (Nikodelis et al., 2021).

2. Función pulmonar:

La función pulmonar se evaluó mediante espirometría, de acuerdo a lo descrito por Graham et al. (2019).

3. Fuerza de musculatura respiratoria:

Para determinar la fuerza muscular respiratoria se utiliza la ecuación de Black y Hyatt (Black, L. F., & Hyatt, R. E, 1969), mediante el uso de la Pimometría (Pimax).

PARAMETROS DE CALIDAD DE VIDA

Las evaluaciones a las variables de calidad de vida se dividieron en dos grandes grupos:

1. Perfil del estado de salud:

Para esta variable se utilizó el cuestionario SF-36 que permitió evaluar tanto la salud física como emocional del paciente mediante 8 dimensiones. Este análisis fue realizado por profesionales del área de la psicología quienes aplicaron el cuestionario a cada uno de los participantes previo y posterior a la intervención.

2. Calidad de vida en presencia de Sarcopenia:

Para esta variable fue utilizada las siguientes herramientas:

.-El cuestionario SarQoL consta de 22 preguntas las cuales relacionan la sarcopenia con la calidad de vida de las personas,

.- El test SPPB, consta de 3 pruebas: Test de equilibrio, Test *Time up and go* y la prueba de Velocidad de marcha.

Resultados Preliminares
Antropométricos, Funcionales y
Morfológicos Descriptivos de la
Población

PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS, FUNCIONALES Y EVALUACIONES DEL PROGRAMA VIVIFRAIL®

Las características antropométricas, funcionales y los resultados de las evaluaciones del programa VIVIFRAIL® se presentan en la **Tabla 3 (ver Anexos)**

La muestra presentó una edad media de $77,2 \pm 5,5$ años, con una mediana de 72,5 años y un rango entre 60 y 82 años (IQR= 7 años). La talla media fue de $1,58 \pm 0,08$ m, mientras que el peso corporal obtuvo una media de $73,6 \pm 13,4$ kg, donde el peso obtuvo una dispersión mayor en comparación a la talla (IQR= 16,2 kg – IQR= 0,09 m respectivamente).

En cuanto a medidas antropométricas, la distancia de rodilla registró una media de $43,9 \pm 3,3$ cm, con un rango de 35 a 50 cm (IQR= 5 cm). La circunferencia de pantorrilla obtuvo una media de $36,9 \pm 2,9$ con una baja variabilidad de 3 cm (IQR= 3 cm) y la circunferencia de cadera una media de $102,7 \pm 9,8$ cm, mostrando mayor variabilidad en esta última (IQR= 16 cm).

Las variables funcionales se observó una variabilidad homogénea entre los usuarios, exceptuando la prueba de fuerza de prensión manual donde los usuarios registraron una media de $22,2 \pm 7,2$ kg y una variabilidad mayor en comparación a las siguientes pruebas (IQR= 7 kg). El puntaje

obtenido en la Short Physical Performance Battery (SPPB) fue de $10,5 \pm 1,1$ puntos. El tiempo en la prueba Timed Up and Go (TUG) fue de $7,1 \pm 1,4$ segundos, mientras que la velocidad de la marcha (V6m) alcanzó $5,4 \pm 1,0$ m/s, sugiriendo variaciones poco significativas entre la muestra.

En la evaluación de la función pulmonar, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) fue de $2,3 \pm 0,6$ L, mientras que la capacidad vital forzada (CVF) alcanzó $2,9 \pm 0,6$ L, ambos con una dispersión moderada (IQR= $0,67$ L – IQR= $0,75$ L respectivamente). Por último, la presión inspiratoria máxima (PIM) mostró una media de $75,1 \pm 26,2$ cmH₂O, con un rango amplio entre 34 y 124 cmH₂O, lo que refleja una gran heterogeneidad en la capacidad inspiratoria de los usuarios (IQR= 42 cmH₂O).

PARAMETROS MORFOLÓGICOS

Las variables morfológicas y ecográficas se presentan en la **Tabla 4 (ver Anexos)**

En reposo, la grasa subcutánea presentó una media de $11,18 \pm 4,8$ mm, con valores entre 5,28 y 24,07 mm (IQR= $5,88$). El recto femoral alcanzó un grosor medio de $8,89 \pm 2,0$ mm, mientras que el vasto intermedio registró $9,8 \pm 2,23$ mm (IQR= $2,98$), evidenciando homogeneidad en los valores obtenidos.

En la contracción, para grasa subcutánea se obtuvo una media de $10,12 \pm 4,28$ mm, con un rango de 3,77 a 22,23 mm, lo que refleja alta variabilidad interindividual, para el grosor de recto femoral se obtuvo una media de $12,5 \pm 3,02$ mm con un rango más acotado ($8,13 - 21,81$ mm), indicando menor dispersión relativa en comparación con el parámetro de grasa subcutánea, mientras que para el vasto intermedio se obtuvo una media de $7,68 \pm 2,41$ mm, con valores entre 3,43 y 13,08 mm, lo que sugiere variabilidad intermedia.

En la región abdominal, el grosor medio fue de $10,97 \pm 3,66$ mm para tejido subcutáneo superficial y $10,55 \pm 3,43$ mm para tejido profundo, mientras que el tejido preperitoneal presentó un promedio de $5,96 \pm 3,06$ mm,. En cuanto al tejido graso intra-abdominal, el peritoneal alcanzó un valor medio de $53,46 \pm 19,8$ mm, presentando la mayor variabilidad con una alta dispersión relativa (IQR= $31,61$), indicando marcadas diferencias entre los usuarios, mientras que el peri-renal derecho e izquierdo registraron $25,5 \pm 8,39$ mm y $19,14 \pm 7,8$ mm, respectivamente.

La excursión diafrágica se evaluó en tres mediciones, con promedios de $47,62 \pm 14,74$ mm, $44,7 \pm 14,01$ mm y $46,79 \pm 12,67$ mm, mostrando valores relativamente consistentes. Por su parte, el grosor

diafragmático en inspiración para las tres medidades fue de $5,14 \pm 1,42$ mm, $4,71 \pm 1,43$ mm y $4,79 \pm 1,42$ mm respectivamente, mientras que en espiración los valores fueron de $2,87 \pm 0,72$ mm, $2,77 \pm 0,82$ mm y $2,76 \pm 0,79$ mm, evidenciando el esperado incremento del grosor con la inspiración.

Discusión

Los hallazgos preliminares del presente estudio demuestran que la población de personas mayores, con una edad promedio de 77 años, presentan características antropométricas y funcionales dentro de lo esperado para el grupo etario en relación a lo reportado en estudios previos sobre envejecimiento saludable (Izquierdo, M. 2019; Acuña, S. et al., 2020).

Tanto la talla (m) como la circunferencia de pantorrilla (cm) evidenciaron una baja dispersión, reflejando cierta homogeneidad en la composición corporal de la muestra. Mientras que los parámetros de peso (kg) y circunferencia de cadera (cm) evidenciaron una mayor dispersión, lo cual coincide con la literatura que describe una amplia heterogeneidad en la composición corporal en personas mayores (Finkel, T., & Holbrook, N. J. 2000).

Los resultados funcionales que se obtuvieron en las evaluaciones del programa VIVIFRAIL©, donde en el SPPB el puntaje ($10,5 \pm 1,14$) sugiere un desempeño

físico adecuado para el grupo etario activo, esto tiene correlación con los criterios de Guralnik, J, M. et al, 1994, quienes establecieron la utilidad de la batería para predecir discapacidad y riesgo de dependencia. Se obtuvieron resultados similares en el TUG (seg) y en V6m (seg), cuyos valores se encuentran dentro de los rangos de predicción de bajo riesgo de caídas, lo cual coincide con lo descrito por Sayer, A. A., et al, (2024) quienes destacan la utilidad de pruebas funcionales como la V6M en el diagnóstico de sarcopenia y predicción de fragilidad. Con respecto a la fuerza de presión manual (HGS) el promedio de $22,2 \pm 7,23$ demuestra una dispersión alta entre los usuarios, estos hallazgos se relacionan con los estudios que identifican esta variable como un marcador sensible de sarcopenia y riesgo funcional (Chianca, V., et al, 2022). La variabilidad observada en la muestra podría estar dependiendo de factores como el sexo, el nivel de actividad física o la presencia de comorbilidades, tal como ha sido señalado en revisiones sobre la sarcopenia (Sayer, A. A., et al, 2024; Yáñez -Yáñez, R., & Cigarroa, I., 2022).

En relación a la función pulmonar, los valores de VEF1 y CVF se sitúan dentro de lo esperado para el rango etario, cuya dispersión podría reflejar diferencias en la capacidad aeróbica y en la reserva respiratoria de la muestra. Sin embargo, la

PIM mostro una gran variabilidad ($75,09 \pm 26,24$ cmH₂O), esto podría explicarse con la literatura donde se destaca la heterogeneidad de la fuerza inspiratoria de las personas mayores y su relación con el riesgo de fragilidad y perdida funcional (Acuña, S. et al., 2020).

Las mediciones ecográficas evidenciaron valores consistentes en grosor muscular y diafragmático, con baja variabilidad en reposo y mayor variabilidad durante la contracción y la excursión diafragmática. Este comportamiento respalda que las diferencias a nivel funcional no siempre reflejan la morfología basal, como lo es la respuesta del tejido, que coincide con los estudios recientes de ecografía en musculo y diafragma que destacan la utilidad de estas mediciones dinámicas para identificar cambios funcionales en conjunto a la morfología basal (Fuentes-Abolafio, 2022; Siniscalchi, 2024).

En este sentido, la incorporación de programas de ejercicio multicomponente, como el modelo VIVIFRAIL© (Izquierdo, M. 2019), podría desempeñar un papel relevante como estrategia preventiva y terapéutica para preservar la funcionalidad en las personas mayores.

Conclusiones

Los resultados preliminares de la investigación demuestran que los usuarios

en promedio mantienen los parámetros funcionales adecuados para su rango etario, con un desempeño físico que se sitúa sobre el puntaje de corte para fragilidad.

La variabilidad encontrada en parámetros como el peso, la fuerza de prensión manual y PIM resaltan en la necesidad de evaluar a las personas mayores desde una arista individualizada, reconociendo los factores que pueden generar un impacto en su capacidad física, ya sea negativa o positiva. En el ámbito de los parámetros morfológicos podemos destacar que aportan información complementaria que nos ayudan a confirmar aquellos parámetros funcionales tanto en función muscular como en función respiratoria.

Por otro lado, creemos importante mencionar que los resultados de los parámetros moleculares y de calidad de vida aun se encuentran en estado de toma de muestras y análisis, ya que dependemos de los equipos de laboratorio y del equipo de la Escuela de Psicología de la Universidad de Valparaíso, sin embargo, su incorporación permitirá completar una visión más integral del proceso de envejecimiento del grupo de personas mayores, complementando las dimensiones biológicas, funcionales y subjetivas de los sujetos.

Referencias Bibliográficas

Izquierdo M. (2019). Prescripción de ejercicio físico. El programa Vivifrail como

- modelo [Multicomponent physical exercise program: Vivifrail]. *Nutricion hospitalaria*, 36(Spec No2), 50–56. <https://doi.org/10.20960/nh.02680>
- Izquierdo, M., Rodriguez-Mañas, L., Casas-Herrero, A., Martinez-Velilla, N., Cadore, E. L., & Sinclair, A. J. (2016). Is It Ethical Not to Prescribe Physical Activity for the Elderly Frail?. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(9), 779–781. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.015>
- Casas-Herrero, A., Anton-Rodrigo, I., Zambom-Ferraresi, F., Sáez de Asteasu, M. L., Martinez-Velilla, N., Elexpuru-Estomba, J., Marin-Epelde, I., Ramon-Espinoza, F., Petidier-Torregrosa, R., Sanchez-Sanchez, J. L., Ibañez, B., & Izquierdo, M. (2019). Effect of a multicomponent exercise programme (VIVIFRAIL) on functional capacity in frail community elders with cognitive decline: study protocol for a randomized multicentre control trial. *Trials*, 20(1), 362. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3426-0>
- Evans, J. L., Maddux, B. A., & Goldfine, I. D. (2005). The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxidants & redox signaling*, 7(7-8), 1040–1052. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1040>
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., Knight, A. R., Taylor, E. L., Oettrich, J., Ruskovska, T., Gasparovic, A. C., Cuadrado, A., Weber, D., Poulsen, H. E., Grune, T., Schmidt, H. H., & Ghezzi, P. (2015). Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & redox signaling*, 23(14), 1144–1170. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>
- Tejchman, K., Kotfis, K., & Sieńko, J. (2021). Biomarkers and mechanisms of oxidative stress—last 20 years of research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22158010>
- Sies, H., Mailloux, R. J., & Jakob, U. (2024). Fundamentals of redox regulation in biology. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 25(9), 701–719. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2>
- Acuña, S., Gonzalez, Gustavo., Marchant, Guillermo., Velgar, Constanza., Vargas, Carlos. (2020). Relationship Between Insulin Resistance, Measured through Homa (Homeostasis Model Assessment), and the Respiratory Function, Anthropometric Characteristics, Functional Capacity and Quality of Life. *Metabolism* (Vol. 104). <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.12.006>
- El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., Sosa, P., Angulo, J., & Rodríguez-Mañas, L. (2022). Effect of Physical Activity/Exercise on

- Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23158713>
- Fuentes-Abolafo, I. J., Bernal-López, M. R., Gómez-Huelgas, R., Ricci, M., Cuesta-Vargas, A. I., & Pérez-Belmonte, L. M. (2022). Relationship between quadriceps femoris muscle architecture and muscle strength and physical function in older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *Scientific reports*, 12(1), 21660. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26064-7>
- Voskuil, C., Dudar, M., Zhang, Y., & Carr, J. (2023). Skeletal Muscle Ultrasonography and Muscle Fitness Relationships: Effects of Scanning Plane and Echogenicity Correction. *Muscles*, 2(2), 109–118. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/muscles2020010>
- Barceló Reyna, R., Ornelas Contreras, M., & Blanco Vega, H. (2021). Utilización del Cuestionario de Salud SF-36 en personas mayores: Revisión sistemática. *Ansiedad y Estrés*, 27(1), 13–20. <https://doi.org/10.5093/anyes2021a13>
- Yáñez -Yáñez, R., & Cigarroa, I. (2022). Sarcopenia: una condición evitable en las personas mayores, y un desafío para la próxima década. *Revista Médica De Chile*, 149(12). Recuperado a partir de <https://www.revistamedicadechile.cl/index.php/rmedica/article/view/9848>
- Sayer, A. A., Cooper, R., Arai, H., Cawthon, P. M., Ntsama Essomba, M. J., Fielding, R. A., Grounds, M. D., Witham, M. D., & Cruz-Jentoft, A. J. (2024). Sarcopenia. *Nature reviews. Disease primers*, 10(1), 68. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00550-w>
- Chen, M., Wang, Y., Deng, S., Lian, Z., & Yu, K. (2022). Skeletal muscle oxidative stress and inflammation in aging: Focus on antioxidant and anti-inflammatory therapy. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.964130>
- LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L., & RANDALL, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*, 193(1), 265–275.
- Esterbauer, H., Cheeseman, K. H., Dianzani, M. U., Poli, G., & Slater, T. F. (1982). Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe²⁺ in rat liver microsomes. *The Biochemical journal*, 208(1), 129–140. <https://doi.org/10.1042/bj2080129>
- Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., Ahn, B. W., Shaltiel, S., & Stadtman, E. R. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, 186, 464–478. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86141-h](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86141-h)
- Chianca, V., Albano, D., Messina, C., Gitto, S., Ruffo, G., Guarino, S., Del Grande, F., &

Sconfienza, L. M. (2022). Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdominal radiology (New York)*, 47(9), 3205–3216.
<https://doi.org/10.1007/s00261-021-03294-3>

Black, L. F., & Hyatt, R. E. (1969). Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American review of respiratory disease*, 99(5), 696–702.

<https://doi.org/10.1164/arrd.1969.99.5.696>

Financiamiento

Adjudicación de financiamiento de tesis de pregrado y posgrado del Proyecto UVA2495: *"Asentando el Modelo de Vinculación con el Medio UV: por una relación más significativa, pertinente, bidireccional y comprometida con el desarrollo sostenible del entorno que la rodea.*

ANEXOS

Tabla 1. Variables, instrumentos y métodos de medición utilizados en el estudio.

PARÁMETROS	VARIABLE	SUBVARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	MÉTODO DE MEDICIÓN
PARÁMETROS MOLECULARES	DEFENSA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICA	ACTIVIDAD SOD	Espectrofotómetro RAYLEIGH UV-2601	Espectrofotometría según método propuesto por Fridovich (1995)
		ACTIVIDAD CAT	Espectrofotómetro RAYLEIGH UV-2601	Espectrofotometría según método propuesto por Aebi (1984)
	DEFENSA ANTIOXIDANTE NO ENZIMÁTICA	TRAP	Espectrofotómetro RAYLEIGH UV-2601	Espectrofotometría según método propuesto por Romay (1996)
	DAÑO OXIDATIVO	LIPOPEROXIDACIÓN	Espectrofotómetro RAYLEIGH UV-2601	Espectrofotometría según método propuesto por Esterbauer (1982)
		OXIDACIÓN DE PROTEÍNAS	Espectrofotómetro RAYLEIGH UV-2601	Espectrofotometría según método propuesto por Levine y cols (1990)
PARÁMETROS MORFOLÓGICOS	GROSOR	GROSOR MUSCULAR	Ecógrafo SONUS DUO-LC	Ultrasonografía, según método propuesto por Fuentes-Abolafio (2022)
		GROSOR DIAFRAGMÁTICO	Ecógrafo SONUS DUO-LC	Ultrasonografía según método propuesto por Siniscalchi (2024)
	ULTRASONOGRAFÍA	ECO-INTENSIDAD (CALIDAD MUSCULAR)	Ecógrafo SONUS DUO-LC	Ultrasonografía, según método propuesto por Fuentes-Abolafio (2022)

		ECO-INTENSIDAD (CALIDAD DIAFRAGMÁTICA)	Ecógrafo DUO-LC	SONUS	Ultrasonografía, según método propuesto por Fuentes-Abolafio (2022)
		EXCURSIÓN DIAFRAGMÁTICA	Ecógrafo DUO-LC	SONUS	Ultrasonografía según método propuesto por Siniscalchi (2024)
PRUEBAS FUNCIONALES	FUERZA DE PRENSIÓN MANUAL		Dinamómetro JAMAR		Dinamometría según método propuesto por <i>Asian Working Group for Sarcopenia</i> (Chen et al., 2019)
	FUNCIÓN PULMONAR	VEF-1			Espirometría según método propuesto por Acuña (2020)
		FEF 25-75%			
		CVF			
	RELACIÓN VEF1/CVF				
	FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA	FUERZA DE PRESIÓN INSPIRATORIA MÁXIMA (PIM)			Pimometría y pimometría según método propuesto por Acuña (2020).
CALIDAD DE VIDA	PERFIL DEL ESTADO DE SALUD	SALUD FÍSICA		Cuestionario SF-36	Encuesta de salud breve MOS de 36 ítems (SF-36) según Ware (1992)
		SALUD EMOCIONAL			
	CALIDAD DE VIDA EN PRESENCIA DE SARCOPENIA	RENDIMIENTO FÍSICO		Short Physical Performance Battery (SPPB)	
				Cuestionario SarQol	Charlotte Beaudart et al. (2015)

Tabla 2. Tipos de pasaporte y programas de ejercicios físicos asociados.

TIPO DE PASAPORTE	RUEDA DE EJERCICIOS FÍSICOS
Tipo A: corresponde a una persona con discapacidad física, la intervención tendrá una duración de 3 meses con sesiones de 30-45 minutos, 2 veces a la semana.	<ul style="list-style-type: none"> - Caminar (5 - 10 segundos, 5 series) - Apretar una pelota (12 repeticiones, 3 series) - Levantar una botella (12 repeticiones, 3 series) - Extensión de pierna con tobillera (12 repeticiones, 3 series) - Levantarse de la silla con ayuda (12 repeticiones, 3 series) - Caminar con los pies en línea (15 pasos, 3 series) - Estiramiento de brazos (3 repeticiones, 3 series, 10 segundos)
Tipo B y B +: corresponde a una persona con fragilidad y riesgo de caídas, donde se refiere a aquellas personas mayores que marchan con dificultad o con ayuda, la intervención tendrá una duración de 3 meses con sesiones de 45-60 minutos, 2 veces a la semana.	<ul style="list-style-type: none"> - Caminar (2 minutos, 5 series) - Levantar una botella (12 repeticiones, 3 series) - Apretar una pelota (12 repeticiones, 3 series) - Hacer como que te sientas (12 repeticiones, 3 series) - Caminar de puntas y con talones (14 pasos, 3 series) - Estiramiento de brazos en silla (3 repeticiones, 3 series, 10 segundos) - Estiramiento de brazos (3 repeticiones, 3 series, 10 segundos)
Tipo C y C+: persona con pre-fragilidad y riesgo de caídas, aquellas personas que tienen ligeras dificultades cuando caminan y/o dificultades para levantarse o con el equilibrio, la intervención tendrá una duración de 3 meses con sesiones de 45-60 minutos, 2 veces a la semana.	<ul style="list-style-type: none"> - Caminar (10 minutos, 3 series) - Estrujar una toalla (12 repeticiones, 3 series) - Levantar una botella (12 repeticiones, 3 series) - Levantarse de la silla (12 repeticiones, 3 series) - Obstáculos (5 obstáculos, 8 series) - Caminar haciendo ochos (2 vueltas, 3 series) - Estiramiento de piernas (6 repeticiones, 3 series, 10 segundos) - Estiramiento de brazos (3 repeticiones, 3 series, 10 segundos)
Tipo D: persona robusta, se refiere a aquellas personas mayores que tienen limitaciones físicas mínimas o sin limitación, la intervención tendrá una duración de 3 meses con sesiones de 45-60 minutos, 2 veces a la semana.	<ul style="list-style-type: none"> - Caminar (20 minutos, 2 series). - Estrujar una toalla (12 repeticiones, 3 series). - Levantar una botella (12 repeticiones, 3 series). - Levantarse de la silla (12 repeticiones, 3 series). - Subir y bajar escaleras (20 escalones, 3 series). - Caminar haciendo toques con un globo (10 pasos, 2 series). - Caminar haciendo ochos (2 vueltas, 3 series).

Tabla 3. Resultados descriptivos de las características antropométricas y funcionales de la muestra, junto con los resultados de las evaluaciones del programa VIVIFRAIL®.

Parámetros	Media	SD	Mediana	IQR	MIN	MAX
Edad	77,2	5,46	72,5	7	60	82
Talla (m)	1,58	0,08	1,59	0,09	1,39	1,80
Peso (kg)	73,6	13,44	71,8	16,2	52,3	106
Distancia rodilla (cm)	43,9	3,26	44	5	35	50
Circunf. Pantorrilla(cm)	36,96	2,90	36	3	32,5	43,5
Circunf. Cadera	102,7	9,82	103	16	82	123
SPPB	10,5	1,14	11	1	8	12
TUG (s)	7,13	1,42	6,65	1,43	5,18	11,61
V6m (m/s)	5,4	1,02	5,18	0,87	3,93	8,68
HGS (Kg)	22,2	7,23	21	7	9	38
VEF1 (L)	2,3	0,55	2,07	0,67	1,35	4,11
CVF (L)	2,9	0,64	2,85	0,75	1,77	5
PIM (cmH2O)	75,09	26,24	69	42	34	124

Tabla 4. Resultados descriptivos de las variables morfológicas.

PARAMETROS	VARIABLE MORFOLÓGICA	MEDIA	SD	MEDIANA	IQR	MIN	MAX
Relajado	Grasa Subcutánea	11,18	4,81	9,76	5,88	5,28	24,07
	Grosor Recto Femoral	8,89	1,99	8,77	2,33	5,92	15,26
	Grosor Vasto Intermedio	9,8	2,23	9,61	2,98	6,02	14,35
Contraído	Grasa Subcutánea	10,12	4,28	9,48	4,86	3,77	22,23
	Grosor Recto Femoral	12,5	3,02	12,1	3,8	8,13	21,81
	Grosor Vasto Intermedio	7,68	2,41	7,78	3,4	3,43	13,08
Abdomen	Tejido Graso Superficial	10,97	3,66	10,36	2,69	4,26	21,94
	Tejido Graso Profundo	10,55	3,43	10,22	4,03	2,95	21,19

	Tejido Graso Pre-peritoneal	5,96	3,06	5,14	4,29	1,65	15,41
	Tejido Graso Peritoneal	53,45	19,8	53,12	31,61	11,63	102,85
	Tejido Graso Peri-renal Derecho	25,5	8,39	24,74	10,64	10,47	46,42
	Tejido Graso Peri-renal Izquierdo	19,14	7,8	17,86	9,12	7,53	44,62
Excursión	1	47,62	14,74	46,16	19,32	20,16	82,57
Diafragmática	2	44,7	14,01	47,52	23,4	19,5	76,07
	3	46,79	12,67	48,11	21,3	25,36	76,97
Grosor	Inspiración 1	5,14	1,42	5,29	1,85	2,85	8,56
Diafragmático	Espiración 1	2,87	0,72	2,77	0,93	1,43	4,45
	Inspiración 2	4,71	1,43	4,53	1,51	2,52	9,56
	Espiración 2	2,77	0,82	2,68	0,83	1,17	5,41
	Inspiración 3	4,79	1,42	4,78	1,76	2,01	9,69
	Espiración 3	2,76	0,79	2,68	1,18	1,09	4,19

39.- Eje Ciencias de la vida- Salud Humana

Conocimiento sobre bioseguridad radiológica en odontología en estudiantes de la FO UNC

Autor: Suzuki Campuzano, MieJazmín; suzukimie2005@gmail.com

Co-autor(es): Ferreira Gamarra, Milagros

Orientador/a: Ramos Arrúa, Rocío Marlene; ramosrociomarlenes@gmail.com

Universidad Nacional de Concepción / Facultad de Odontología

Resumen

Evaluar el nivel de conocimiento sobre bioseguridad radiológica y su aplicabilidad en la práctica odontológica en los estudiantes del 2.º, 3.º, 4.º y 5.º curso de la Facultad de Odontología de la UNC, se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal con una muestra de 77 estudiantes del 2.º al 5.º curso de la Facultad de Odontología de la UNC, seleccionados por muestreo aleatorio simple, la recolección de datos se efectuó mediante un cuestionario dividido en tres secciones: datos generales, conocimientos sobre bioseguridad radiológica y su aplicabilidad en la práctica odontológica, el instrumento se aplicó vía Google Forms, distribuido por WhatsApp, tras autorización institucional, los datos fueron procesados en Excel 2016 y presentados en gráficos y tablas, para el análisis se utilizaron frecuencias porcentuales, la escala de valoración incluyeron 10 preguntas puntuables (5 de conocimiento y 5 de aplicabilidad), con 1 punto por respuesta correcta, clasificando los resultados en niveles: excelente, bueno y regular, el 71 % de los encuestados fueron mujeres y el 34 % cursaba el segundo año, el 92 % recibió formación específica en bioseguridad radiológica, mientras que el 79 % respondió correctamente sobre qué es la bioseguridad radiológica, por otro lado, el 87 % reconoció el uso de radiación ionizante en odontología, y el 35 % respondió adecuadamente sobre los principios básicos, el 95 % identificó el equipo de protección personal, y el 42 % indicó correctamente la distancia mínima recomendada. El 44 % presentó un nivel excelente de conocimiento y el 70 % una excelente aplicabilidad en la práctica odontológica

Palabras claves: Bioseguridad radiológica, conocimiento y aplicabilidad, odontología.

Introducción

La bioseguridad radiológica es un conjunto de normas y medidas que se implementan con el fin de proteger tanto al profesional como al paciente de los efectos nocivos de la radiación ionizante, siendo un aspecto crucial dentro del ejercicio clínico odontológico White SC, Pharoah MJ (2014).

La radiación ionizante puede inducir daños a nivel celular, por lo tanto, su uso debe estar debidamente justificado, optimizado y limitado, conforme a los principios de protección radiológica establecidos por organismos internacionales como la ICRP (International

Commission on Radiological Protection)

En el contexto académico, es fundamental que los estudiantes de odontología adquieran conocimientos sólidos sobre bioseguridad radiológica, incluyendo el uso de barreras de protección, el mantenimiento de una distancia segura y el uso correcto de equipos radiológicos Farman AG, Farman TT (2005). Mutyabule T, Whaites EJ (2002), establecen que diversos estudios han demostrado que existen vacíos en el conocimiento de los estudiantes de odontología respecto al uso seguro de la radiación, lo que podría

representar un riesgo en su futura práctica profesional.

Por ello, evaluar el nivel de conocimiento sobre bioseguridad radiológica en los estudiantes de odontología del 2do, 3ero, 4to y 5to curso de la Facultad de Odontología de la U.N.C permitirá detectar debilidades y fortalecer la formación en esta área crítica

Objetivos

Evaluar el nivel de conocimiento sobre bioseguridad radiológica y su aplicabilidad en la práctica odontológica en los estudiantes del 2.º, 3.º, 4.º y 5.º curso de la Facultad de Odontología de la UNC.

Materiales y Métodos

La Investigación es del tipo observacional, descriptiva y de corte transversal. La muestra estuvo conformada por 77 estudiantes del 2do, 3ero, 4to y 5to curso respectivamente seleccionados por muestreo aleatorio simple. El levantamiento de datos se realizó mediante un cuestionario con preguntas referentes al Conocimiento sobre bioseguridad radiológica y su aplicabilidad en odontología, la misma estuvo dividida en 3 secciones, la 1era corresponde a los datos

generales del estudiante, la 2da sobre Conocimiento sobre bioseguridad radiológica y la 3era sobre su aplicabilidad en la práctica odontológica, previa autorización y permiso de la Facultad, el cual fue solicitado mediante nota al Decano Prof. Dr. Carlos Lima.

Se envió un enlace de Google Form a través de la plataforma WhatsApp con preguntas cerradas, de esa manera facilitar la recolección de datos y saber cuan informados estaban sobre el tema.

Posterior, los mismos fueron ingresados en una hoja de cálculo del programa Excel 2016 y se procedió a generar los cuadros y gráficos en el sistema computarizado para luego exportarlos a Word 2016, y poder visualizar adecuadamente los resultados.

Para realizar el análisis estadístico se elaboraron tablas descriptivas de frecuencia porcentual (%), se utilizó barras con valores porcentuales.

Para calcular la escala de valoración se aplicó un total de 10 preguntas de las cuales 5 preguntas están relacionadas al Nivel de Conocimiento sobre bioseguridad radiológica y los 5 restantes referentes a la Aplicabilidad en la práctica odontológica, los 5 primeros no poseen puntuación debido a que refieren a datos generales del estudiante.

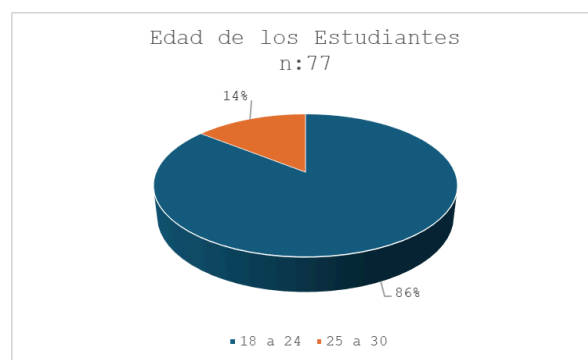
A cada opción de respuesta se le da una valoración de 1 (uno) punto, siendo el total 10(diez) puntos.

Así mismo se hace la valoración de las respuestas sobre cada pregunta y se efectúa

una sumatoria global en cada sección y un cálculo porcentual del mismo para llegar al nivel Bueno, Regular y Malo.

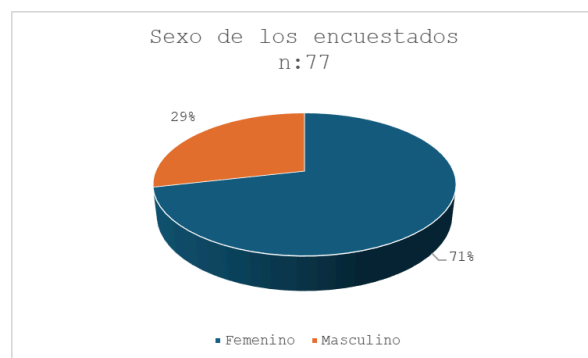
Resultados y Discusión

El análisis contenido en el presente apartado se basa en la información recolectada mediante un cuestionario a los estudiantes del 2do, 3ero, 4to y 5to curso de la carrera de Odontología de la Universidad Nacional de Concepción



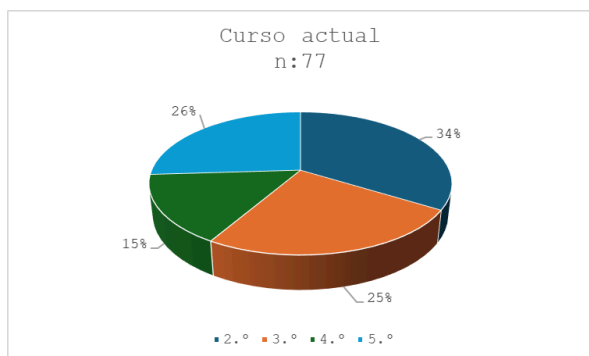
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 1. De los 77 alumnos encuestados, el 86% se encuentra en el rango de 18 a 24 años, el 14% en el rango de 25 a 30 años.



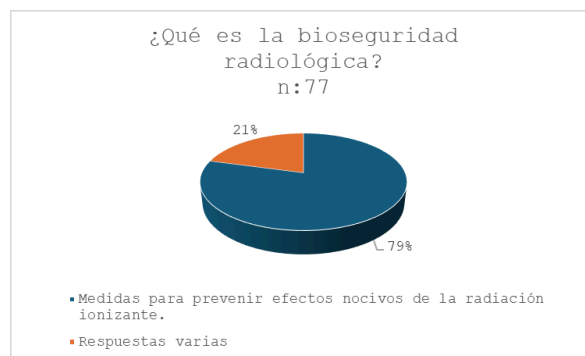
FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 2. De los 77 estudiantes encuestados, el 71% son del género femenino y el 29% del género masculino.



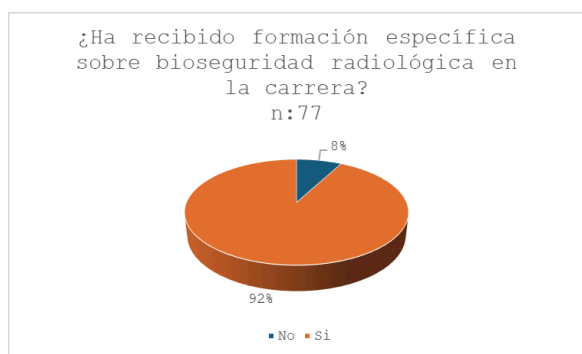
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 3. De los 77 alumnos encuestados, el 34% se encuentran cursando el 2do. año de la carrera, el 25% el 3er. año de la carrera, el 15% el 4to. año de la carrera y el 26% el 5to. año de la carrera



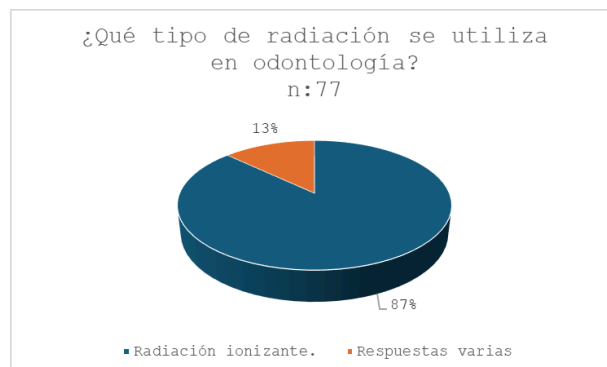
FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 5. El resultado indica que el 79% respondieron correctamente, mientras que el 21% ha seleccionado otras opciones que no corresponden al concepto de Bioseguridad radiológica.



FUENTE: Elaboración propia.

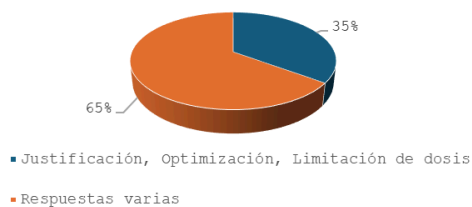
GRÁFICO N° 4. De acuerdo con los resultados que se reflejan en este gráfico, se observa que el 92% posee formación específica sobre bioseguridad radiológica en la carrera, mientras que el 8% relata que no ha recibido formación específica.



FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 6. El 87% respondieron correctamente que el tipo de radiación que se utiliza en odontología es la radiación ionizante, mientras que, el 13% respondieron de forma incorrecta.

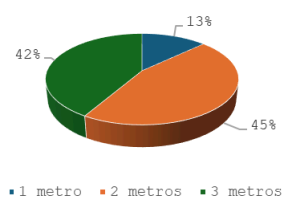
¿Cuáles son los principios básicos de la protección radiológica? (puede marcar más de una) n:77



FUENTE: Elaboración propia.

GRÁFICO N° 7. El 35% respondieron correctamente a la pregunta sobre principios básicos.

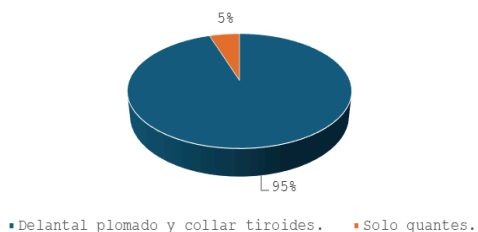
¿Cuál es la distancia mínima recomendada para el operador durante la exposición radiográfica? n:77



FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 9. De los 77 alumnos, el 13% indicaron 1 metro, el 45% indicaron 2 metros y el 42% indicaron correctamente 3 metros.

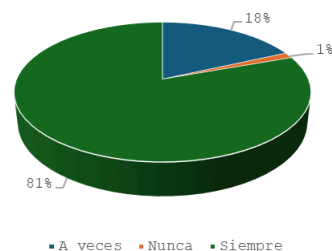
¿Qué equipo de protección personal se debe usar durante la toma radiográfica intraoral? n:77



FUENTE: Elaboración propia

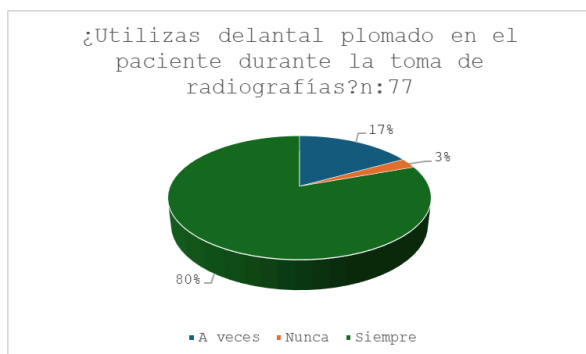
GRÁFICO N° 8. El resultado indica que, el 95% respondió correctamente que el equipo de protección personal que debe ser utilizado es delantal plomado y collar tiroides, mientras que el 5% selecciono solo guante.

Durante tus prácticas, aplicas medidas de protección radiológica al tomar radiografías. n=77



FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 10. El 18% indicaron A veces, el 1% indicaron Nunca y el 81% indicaron Siempre.



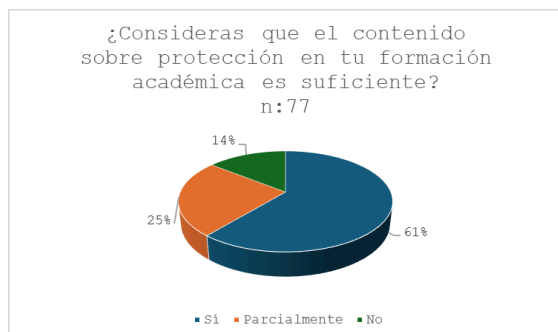
FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 11. El 17% indicaron A veces, el 3% indicaron que Nunca y el 80% indicaron que Siempre.



FUENTE: Elaboración propia

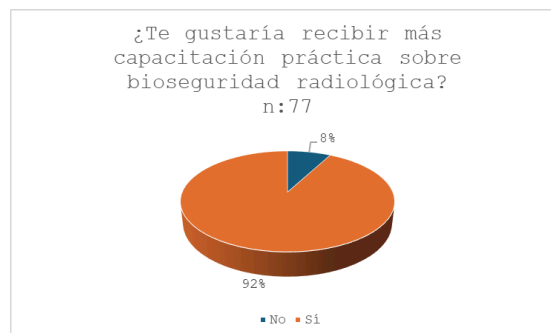
GRÁFICO N° 12. De la totalidad de los alumnos participantes, el 21% indicaron que No y el 79% alumno indicaron que Sí.



FUENTE: Elaboración propia

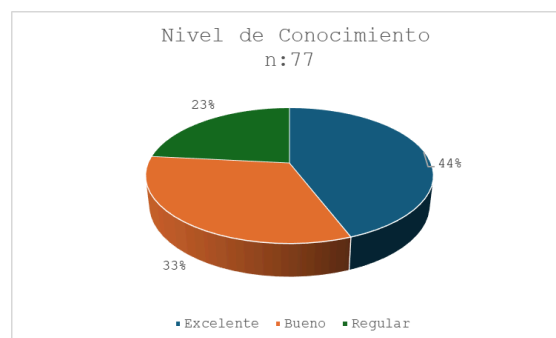
GRÁFICO N° 13. El 61% indicaron que Si, el

25% indicaron que Parcialmente y el 14% indicaron que No.



FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 14. De 77 alumnos que participaron, el 8% indicaron que No, mientras que, el 92% indicaron que Sí.



FUENTE: Elaboración propia

GRÁFICO N° 15. Muestra que el 44% de los estudiantes posee un nivel excelente de conocimiento sobre bioseguridad radiológica

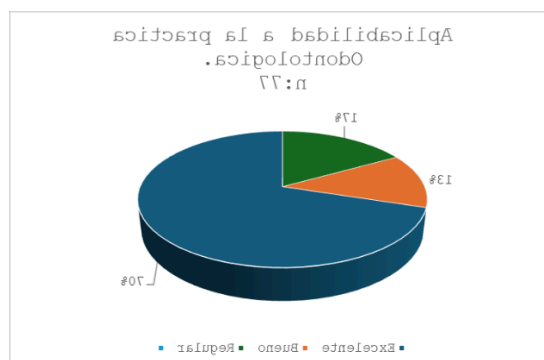


GRÁFICO N° 16. El 70% de los estudiantes demuestra una excelente aplicabilidad clínica

CONCLUSION

En cuanto a la variable sociodemográfica fueron las estudiantes mujeres (71%) las que mayormente formaron parte de este estudio y en cuanto al curso fueron los estudiantes del 2do curso (34%) en su mayoría los que respondieron a la encuesta.

Refiriéndonos a la variable Conocimiento sobre bioseguridad radiológica se observa que el 44% de los encuestados tuvieron un nivel de conocimiento excelente.

Al mencionar la variable Aplicabilidad a la práctica Odontológica se observó que el 70% de los encuestados respondieron sobre una excelente aplicabilidad

Referencias Bibliográficas

- White SC, Pharoah MJ. Oral Radiology: Principles and Interpretation. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2014.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105. Ann ICRP. 2007;37(6):1–63.
- Farman AG, Farman TT. A comparison of 2D and 3D imaging modalities for dental diagnosis. Aust Dent J. 2005;50 Suppl1:S21–6.
- Mutyabule T, Whaites EJ. Survey of

radiography and radiation protection in dental practice

in Uganda. Int Dent

J. 2002;52(3):160–6.

- Espinoza J, Abanto C, León M, Soto J. Nivel de conocimiento sobre radioprotección en alumnos de estomatología de una universidad peruana. Rev Estomatol Herediana. 2016;26(2):105–11.

38.- Atención primaria de salud

Caracterización demográfica y evaluación cardiovascular pre- y post-confinamiento COVID-19 de la población beneficiaria de los establecimientos de salud primaria de Viña del Mar

Autor: Hernández Espinoza, José Sebastián, jose.hernandez@postgrado.uv.cl

Tutor: Lutz Riquelme, Mariane, mariane.lutz@uv.cl

Universidad de Valparaíso – Facultad de Farmacia – Magíster en Análisis Clínico

Resumen

La pandemia por COVID-19, declarada en marzo de 2020, generó una crisis sanitaria global que afectó de forma profunda y sostenida la atención regular de patologías crónicas no transmisibles, entre ellas las enfermedades cardiovasculares, reconocidas como las principales causas de morbilidad a nivel nacional e internacional. En este escenario, esta investigación tuvo como objetivo evaluar el impacto del confinamiento sobre la salud cardiovascular de la población usuaria de establecimientos de atención primaria en la comuna de Viña del Mar. Mediante un estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo, se analizaron

59.132 pacientes mayores de 18 años y sus registros de exámenes de laboratorio clínico, comparando dos periodos: pre-confinamiento (marzo-octubre 2018) y post-confinamiento (marzo-octubre 2022). Se incluyó glicemia, hemoglobina glicada, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol LDL y razón albúmina/creatinina (MAU/RAC). Los resultados revelaron deterioro significativo en varios indicadores, con aumentos relevantes en glicemia, hemoglobina glicada, creatinina y MAU/RAC, más pronunciados en hombres y personas mayores. Se evidenció una distribución territorial heterogénea, con establecimientos comunales que concentraron más alteraciones. Esta evidencia es clave para orientar intervenciones y políticas públicas focalizadas en contexto post-pandemia.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, atención primaria de salud, confinamiento por COVID-19

Introducción

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, se notificaron los primeros casos de neumonía grave causados por un nuevo coronavirus, posteriormente denominado SARS-CoV-2 (OPS, 2020; Díaz-Castrillón & Toro-Montoya, 2020). La rápida propagación de esta enfermedad, que afectaba con mayor severidad a adultos y adultos mayores, obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar la emergencia de salud pública de importancia internacional en enero de 2020 y, poco después, a reconocerla como pandemia el 11 de marzo de 2020 (OMS, 2020a). Desde los primeros reportes, se evidenció una letalidad superior en hombres y en personas mayores de 60 años, junto con un fuerte impacto sobre los sistemas de salud en todas las regiones del mundo (Wu & McGoogan, 2020).

El SARS-CoV-2 se distinguió por su elevada transmisibilidad, incluso en personas asintomáticas, lo que facilitó la diseminación global del virus (Martín Sánchez y cols, 2023). Ante ello, los países adoptaron medidas de contención drásticas como distanciamiento físico, confinamientos prolongados, uso obligatorio de mascarillas y restricción de movilidad, en un esfuerzo por reducir la carga sobre los sistemas sanitarios. Estas acciones, aunque necesarias, tuvieron repercusiones negativas en la vida

cotidiana y la salud de la población (Zaar & García, 2020). Se reportaron efectos adversos en el ámbito social, económico y psicológico, como incremento de los niveles de estrés, ansiedad y depresión (Ali y cols, 2022).

Uno de los efectos más relevantes fue la interrupción en la atención de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), tales como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia y, particularmente, las enfermedades cardiovasculares (ECV), que constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial y en Chile (OPS, 2021). Durante la pandemia, múltiples estudios documentaron una reducción marcada en hospitalizaciones y consultas médicas por patologías cardiovasculares. Estos descensos en la atención pudieron tener consecuencias negativas en la morbilidad, al retrasar diagnósticos, controles y tratamientos oportunos.

La OMS, consciente de estos riesgos, emitió directrices en marzo de 2020 instando a los países a mantener los servicios esenciales durante emergencias sanitarias, destacando la atención de ENT y ECV como prioridad (OMS , 2020c). Sin embargo, la reorganización de los sistemas de salud, concentrando recursos humanos y materiales en la atención de pacientes COVID-19, condujo a la postergación de controles preventivos

y al debilitamiento del seguimiento de pacientes crónicos (Gupta y cols, 2021).

En el caso particular de Chile, las ECV representaron el 25,5% de todas las defunciones en 2019 (INE, 2021). Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables, como obesidad, tabaquismo, sedentarismo y dislipidemias, presentan prevalencias alarmantes en la población. Según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, el 87% de los chilenos es sedentario, el 34,4% presenta obesidad, el 27,6% HTA y el 12,3% DM2; a ello se suma un consumo insuficiente de frutas y verduras en el 85% de la población y consumo en exceso de sal en el 98% (Margozzini y cols, 2018; MINSAL, 2017a). Estas cifras reflejan un escenario de alta vulnerabilidad frente a un confinamiento prolongado.

La literatura internacional ha demostrado que incluso periodos breves de inactividad física (1 a 4 semanas) pueden deteriorar la función y estructura cardiovascular, aumentando el riesgo de eventos agudos (Dempsey y cols, 2016). Durante la pandemia, se reportaron cambios negativos en los estilos de vida: disminución del ejercicio físico, aumento de comportamientos sedentarios, ganancia de peso, incremento en el consumo de alcohol y desbalance nutricional (Peçanha y cols, 2020; Freiberg y cols, 2021). Estos factores contribuyeron a un incremento en la descompensación de pacientes con ECV y

a un deterioro general de los indicadores cardiovasculares en la población general. Otro elemento crítico fue el aislamiento social, especialmente en personas mayores. Diversos estudios mostraron que la soledad y la falta de contactos sociales se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares fatales, aun cuando no siempre se observó un incremento paralelo en los eventos no fatales (Gronewold & Hermann, 2021). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de integrar la dimensión psicosocial en el manejo del riesgo cardiovascular.

En Chile, la Atención Primaria de Salud (APS) constituye el principal nivel asistencial y la puerta de entrada para el control de enfermedades crónicas. El Programa de Salud Cardiovascular (PSCV), implementado por el Ministerio de Salud, busca detectar, controlar y seguir a pacientes con FRCV y ECV. No obstante, el confinamiento y la crisis sanitaria afectaron directamente la capacidad de la APS para sostener estos procesos.

La comuna de Viña del Mar, con una población beneficiaria de 267.426 usuarios inscritos en 2024, cuenta con una red de 10 Centros de Salud Familiar (CESFAM), 4 Centros Comunitarios de Salud Familiar (CECOSF) y 5 Servicios de Atención Primaria de Urgencia (SAPU) (CMVM, 2024). Esta diversidad de establecimientos refleja distintos contextos socio-demográficos y

territoriales. Por lo tanto, evaluar el impacto del confinamiento en los indicadores de salud cardiovascular de esta población constituye una necesidad prioritaria.

La presente investigación se fundamenta en la importancia de generar evidencia local sobre la evolución de los principales parámetros cardiovasculares (glicemia, HbA1c, creatinina, colesterol total y LDL, ácido úrico y MAU/RAC) antes y después del confinamiento. Estos datos permiten comprender el efecto de la pandemia en la salud de la población usuaria de APS en Viña del Mar y sirven como base para diseñar estrategias focalizadas que fortalezcan el PSCV, promuevan el autocuidado y reduzcan las desigualdades territoriales en el acceso y control de patologías cardiovasculares (Troncoso-Pantoja y cols, 2020).

Objetivos

- General

Comparar la condición de salud cardiovascular de la población beneficiaria de los establecimientos de APS de Viña del Mar entre los periodos marzo-octubre de 2018 (pre-confinamiento) y marzo-octubre de 2022 (post-confinamiento COVID-19), con el fin de generar evidencia que permita sustentar propuestas locales de programas de análisis, seguimiento y prevención en salud cardiovascular.

- Específicos

1. Caracterizar socio- demográficamente la población beneficiaria de cada uno de los establecimientos de APS de la comuna de Viña del Mar.
2. Recopilar y analizar los resultados de exámenes de laboratorio clínico que evalúan la salud cardiovascular de la población beneficiaria de la APS de Viña del Mar, comparando los periodos pre- y post- confinamiento por COVID-19.
3. Establecer relaciones entre los datos sociodemográficos y los resultados de exámenes de salud cardiovascular post-confinamiento COVID-19, identificando diferencias según sexo, edad y establecimiento de salud.

Materiales y Métodos

- Diseño del estudio y aprobación ética.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo y cuantitativo, desarrollado en la Unidad de Laboratorio Clínico de la Corporación Municipal de Viña del Mar (CMVM). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, Acta N.º 05/2024, protocolo N.º 11-2024, con fecha

13 de mayo de 2024, asegurando el

cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki.

- Población y muestra:

La población de estudio estuvo constituida por usuarios mayores de 18 años inscritos en la red de APS de Viña del Mar.

Se analizaron los resultados de exámenes de laboratorio realizados en dos periodos comparables:

- Pre-confinamiento: marzo–octubre 2018.

- Post-confinamiento: marzo–octubre 2022.

En total, se recopilaron 118.264 resultados de exámenes, correspondientes a 59.132 usuarios.

- Criterios de inclusión:

1. Usuarios mayores de 18 años.
2. Exámenes realizados en los periodos definidos (2018 y 2022).

- Exámenes incluidos y fundamento clínico:

Se seleccionaron los exámenes definidos en las *Orientaciones Técnicas del PSCV* del MINSAL (2017), debido a su relevancia para la detección de FRCV:

- Glicemia en ayunas (mg/dL).
- Hemoglobina glicada (HbA1c, %).
- Colesterol total (mg/dL).
- Colesterol LDL (mg/dL).
- Creatinina sérica (mg/dL).
- Ácido úrico (mg/dL).

- Razón albúmina/creatinina (MAU/RAC, mg/g).

Estos exámenes permiten caracterizar el estado metabólico, lipídico y renal de los usuarios, siendo criterios de ingreso y seguimiento en el PSCV.

- Condiciones preanalíticas y métodos de análisis:

Todos los exámenes se realizaron bajo condiciones de ayuno de al menos 8 horas, siguiendo protocolos establecidos por el laboratorio clínico de la CMVM.

- Métodos y equipos utilizados:

- HbA1c: HPLC (Variant™ Turbo, Bio-Rad).
- Glicemia: método hexoquinasa.
- Colesterol total y LDL: método CHOD-PAP; cálculo aritmético para LDL.
- Creatinina: método Jaffé cinético.
- Ácido úrico: método uricasa-colorimétrico.
- MAU: inmunoturbidimétrico; creatinuria: Jaffé cinético.

En 2018 los análisis se realizaron en plataforma Advia 1800 (Siemens), y en 2022 en plataforma Atellica Solutions (Siemens), asegurando continuidad tecnológica y comparabilidad.

- Fuentes de datos y procesamiento:

Los datos fueron obtenidos del software IrisLab (IrisLab Ingeniería de Software), por parte del encargado de calidad del laboratorio clínico. Los RUT identitarios

fueron anonimizados, eliminando el dígito verificador, cumpliendo con la Ley N.º 19.628 de protección de datos personales. El proceso incluyó:

1. Depuración de registros según criterios de inclusión.
2. Consolidación en Microsoft Excel 365, generando bases diferenciadas por analito y periodo.
3. Creación de tablas dinámicas para agrupar por sexo, edad y establecimiento.
4. Elaboración de dos planillas comparables (2018 y 2022) para cada examen.

El total de la muestra se distribuyó en siete bases de datos independientes, cada una correspondiente a un analito, manteniendo independencia estadística entre ellas.

- Variables de análisis
 - Sociodemográficas: sexo (hombre/mujer), edad (agrupada en tramos según per cápita del Servicio de Salud Viña del Mar – Quillota (SSVQ 2024), establecimiento de APS.
 - Bioquímicas: glicemia, HbA1c, colesterol total, colesterol LDL, creatinina, ácido úrico, MAU/RAC.

- Análisis estadístico:

Se realizó con Excel 365 y SPSS® v25.

1. Normalidad de datos: pruebas de Shapiro-Wilk ($n < 50$) y Kolmogórov-Smirnov ($n \geq 50$).
2. Estadística descriptiva: frecuencia, media, mediana, desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).
3. Comparación de medias:
 - t de Student como prueba paramétrica ($p < 0,05$).
 - Wilcoxon como prueba no paramétricos.
4. Estratificación: análisis por sexo, edad y establecimiento de APS.

Los resultados se expresaron como media \pm DE y se representaron en tablas y gráficos comparativos.

Resultados y Discusión.

Objetivo específico n°1: Caracterizar socio- demográficamente la población beneficiaria de APS en Viña del Mar:

La muestra analizada estuvo compuesta por 59.132 usuarios de la red APS de Viña del Mar, con un total de 118.264 exámenes de laboratorio distribuidos en dos periodos comparables: pre- y post-confinamiento.

Se observó una participación mayoritaria de mujeres (70%) en el análisis comunal.

Esta diferencia ha sido descrita ampliamente en estudios de APS, donde las mujeres tienden a asistir más regularmente a controles preventivos y a mantener mayor participación en el PSCV. (Troncoso-Pantoja y cols, 2020).

En cuanto a edad, las personas mayores de 60 años concentraron la mayor proporción de exámenes, con una cantidad particularmente relevante de los grupos de 70–79 y ≥80 años, lo cual refleja el envejecimiento progresivo de la población chilena y la alta carga de enfermedades crónicas para estos rangos etarios (INE, 2021; Margozzini y cols, 2018).

Tabla 1. Distribución según sexo de usuarios que se realizaron exámenes en el laboratorio clínico de la CMVM en los periodos de marzo a octubre 2018 y marzo a octubre 2022.

Examen	Hombre (H)	Mujer (M)	H (%)	M (%)
Acido úrico	1.693	3.654	31,66	68,34
Colesterol LDL	3.403	8.794	27,9	72,1
Colesterol total	3.679	9.257	28,44	71,56
Creatinina	3.047	6.580	31,65	68,35
Glicemia	3.924	9.950	28,28	71,72
HbA1c	1.654	3.079	34,95	65,05
MAU/RAC	222	196	53,11	46,89
Total	17.622	41.510	29,8	70,2

El predominio femenino y la sobre representación de personas mayores

evidencian que la población estudiada corresponde a un grupo de alto riesgo cardiovascular basal, que se vio particularmente expuesto a los efectos negativos del confinamiento prolongado.

Objetivo específico n°2: Recopilar y analizar los resultados de exámenes cardiovasculares pre y post confinamiento:

La comparación de los parámetros bioquímicos mostró un deterioro estadísticamente significativo en; glicemia, HbA1c, creatinina y MAU/RAC, mientras que colesterol total y LDL presentaron descensos leves.

- Glicemia en ayunas: promedio comunal pasó de 110 mg/dL (2018) a 118 mg/dL (2022).
- Hemoglobina glicada (HbA1c): aumentó de 7,6% a 8,1%.
- Creatinina sérica: se elevó en hombres (0,96 a 1,05 mg/dL) y en mujeres (0,75 a 0,81 mg/dL).
- Razón albúmina/creatinina (MAU/RAC): se duplicó, de 370 a 803 mg/g, evidenciando mayor daño renal incipiente.
- Ácido úrico: presentó alzas moderadas, sobre todo en mayores de 70 años.
- Colesterol total y LDL: descendieron levemente, lo que podría reflejar el

impacto del tratamiento hipolipemiante mantenido en ciertos usuarios.

El deterioro en glicemia y HbA1c coincide con lo descrito en estudios internacionales, donde la pandemia redujo la adherencia terapéutica y la frecuencia de controles médicos, contribuyendo a la descompensación glicémica (Peçanha y cols 2020; Freiberg y cols, 2021).

Examen	Rango de referencia	Comunal	
		X Pre-confinamiento	X Post-confinamiento
Ácido Úrico	3,1 - 7,8 mg/dL	4,9	4,9
Colesterol LDL	1 - 150 mg/dL	102	101
Colesterol Total	Bajo: < 200 mg/dL	182	180
	Mod: 200-239 mg/dL		
	Alto: > 240 mg/dL		
Creatinina Mujer	0,55 - 1,02 mg/dL	0,75	0,81
Creatinina Hombre	0,7 - 1,3 mg/dL	0,96	1,05
Glicemia	Hasta 100 mg/dL	110	118
HbA1c	4 - 6 %	7,6	8,1
MAU/RAC	Normal < 30 mg/g	370	803,4
	Mod. elevado: 30 a 299 mg/g		
	Muy elevado: > 300 mg/g		

Tabla 2. Promedios de exámenes de laboratorio cardiovascular en usuarios de APS de Viña del Mar: comparación pre (2018) y post-confinamiento COVID-19 (2022).

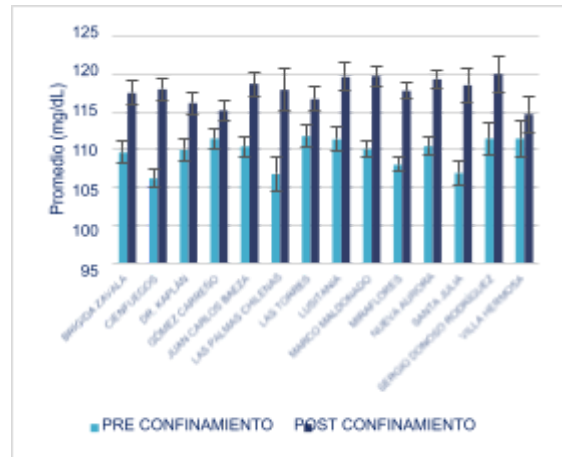


FIGURA 1. Análisis comparativo glicemia pre y post confinamiento (2018 y 2022).

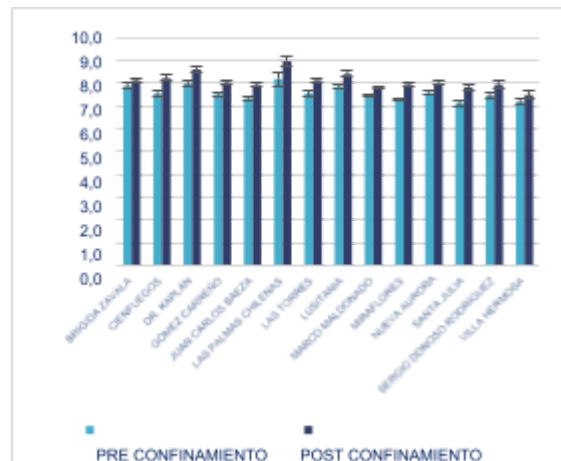


FIGURA 2. Análisis comparativo hemoglobina glicada pre y post confinamiento (2018 y 2022).

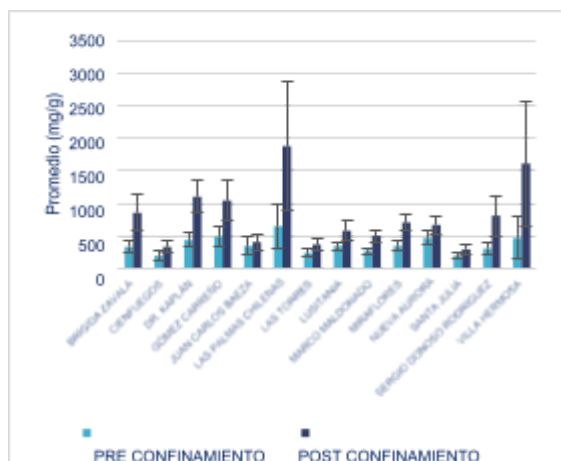


FIGURA 3. Análisis comparativo MAU/RAC pre y post confinamiento (2018 y 2022).

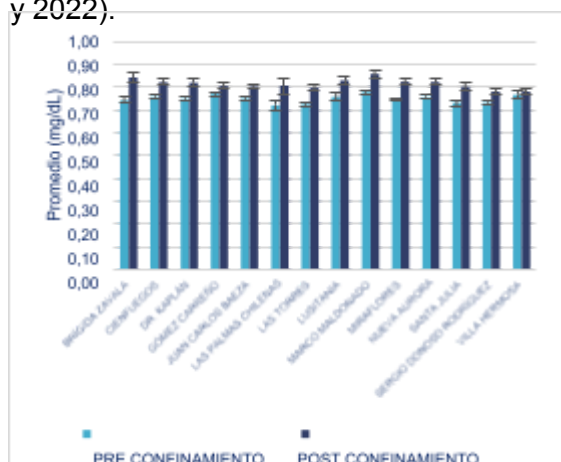


FIGURA 4. Análisis comparativo creatinina (mujer) pre y post confinamiento (2018 y 2022).

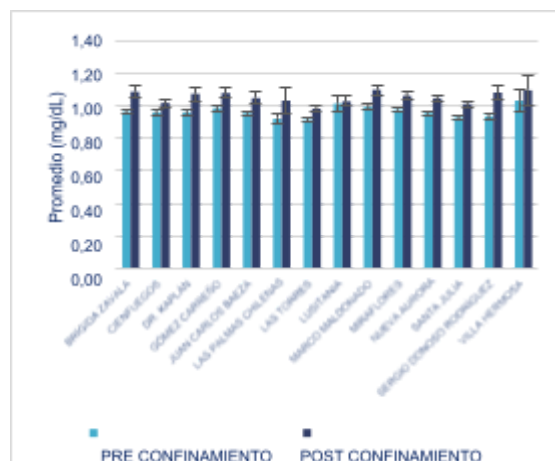


FIGURA 5. Análisis comparativo creatinina (hombre) pre y post confinamiento (2018 y 2022).

El incremento de creatinina y MAU/RAC sugiere progresión de daño renal crónico en ausencia de monitoreo continuo, lo que también ha sido señalado en poblaciones latinoamericanas durante la pandemia (Prieto Rodríguez y cols, 2022).

Objetivo específico n°3: Establecer relaciones entre variables socio-demográficas y resultados de exámenes post confinamiento:

- Diferencias por sexo.

El análisis por sexo mostró patrones diferenciales:

- Hombres: presentaron niveles más elevados de glicemia, HbA1c y creatinina, confirmando mayor descompensación metabólica y renal.
- Mujeres: registraron valores más altos de MAU/RAC, lo que refleja

mayor susceptibilidad a daño renal microvascular.

Tabla 3. Exámenes de laboratorio cardiovascular en usuarios de APS de Viña del Mar: promedios comunales por sexo, post-confinamiento COVID-19 (2022).

Examen	Mujer	Hombre
Ácido úrico (mg/dL)	4,7	5,4
Colesterol total (mg/dL)	184	169
Creatinina (mg/dL)	0,82	1,06
HbA1c (%)	8	8,1
Glicemia (mg/dL)	115	127
Colesterol LDL (mg/dL)	103	95
MAU/RAC (mg/g)	1.256,9	710,5

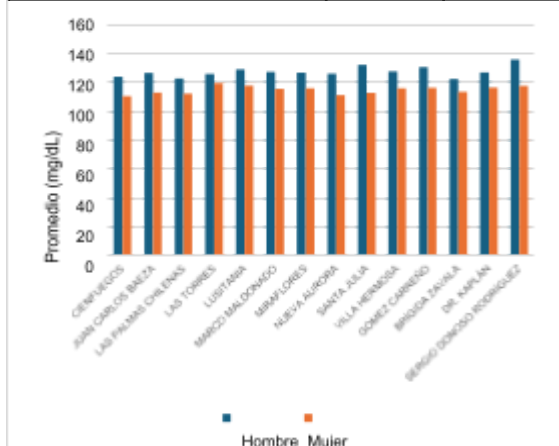


FIGURA 6. Promedios de glicemia en hombres y mujeres de APS de Viña del Mar, periodo post-confinamiento COVID-19 (2022).

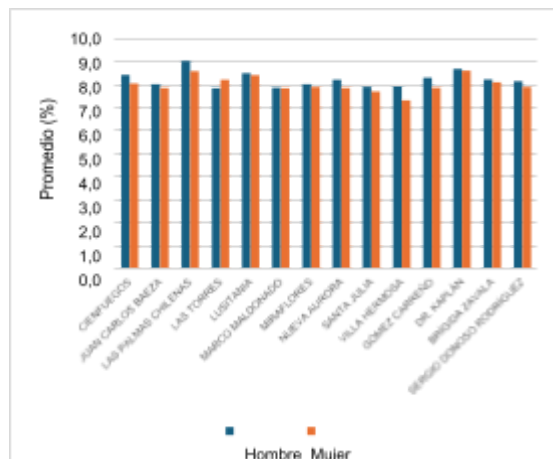


FIGURA 7. Promedios de hemoglobina glicada en hombres y mujeres de APS Viña del Mar, por establecimiento, periodo post- confinamiento COVID-19 (2022).

Estos hallazgos concuerdan con la literatura, donde los hombres tienden a presentar menor adherencia terapéutica y mayor prevalencia de factores conductuales de riesgo, mientras que en mujeres existe una mayor tendencia a complicaciones microvasculares renales (Gupta y cols, 2021).

- Diferencias por edad.

El gradiente etario fue consistente con la progresión natural de las enfermedades cardiovasculares:

- Creatinina y ácido úrico: aumentaron progresivamente con la edad, alcanzando valores más elevados en ≥ 70 años.
- Glicemia y HbA1c: alcanzaron sus máximos en el grupo 55–69 años,

el segmento de mayor prevalencia de diabetes mellitus en Chile.

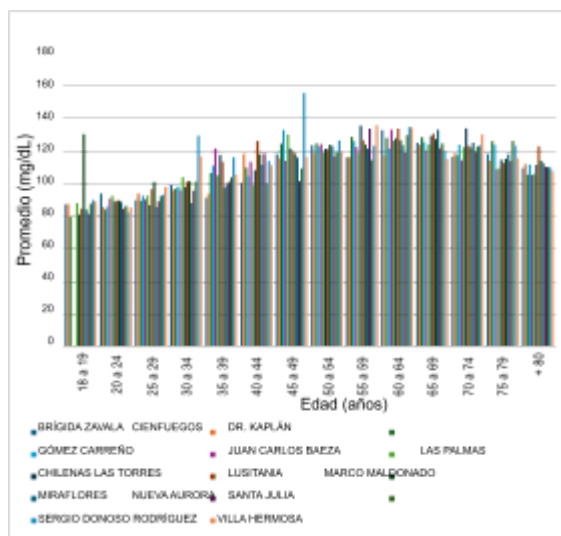


FIGURA 8. Promedios de glicemia en usuarios de APS Viña del Mar, según grupo etario y establecimiento, periodo post- confinamiento COVID-19 (2022).

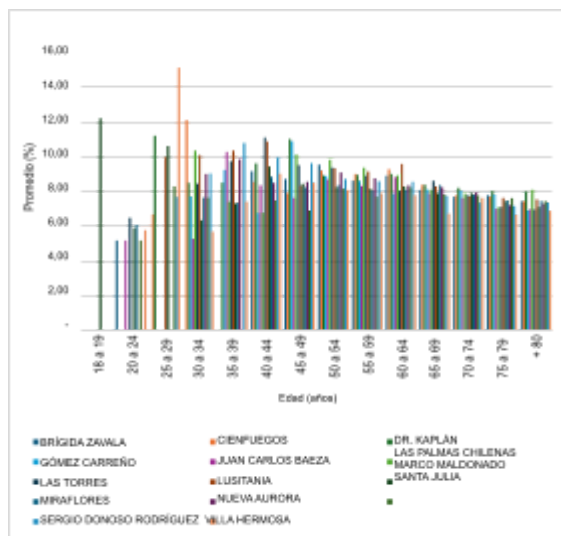


FIGURA 9. Promedios de hemoglobina glicada en usuarios de APS Viña del Mar, según grupo etario y establecimiento, periodo post-confinamiento COVID-19 (2022).

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de estrategias preventivas en adultos de mediana edad y de un seguimiento estricto en adultos mayores, concordando con lo documentado en la ENS 2016-2017 (Margozzini y cols, 2018).

- Diferencias por establecimiento.

Se identificaron desigualdades territoriales relevantes entre los distintos CESFAM:

- Miraflores, Nueva Aurora y Marco Maldonado concentraron la mayor cantidad de resultados alterados post confinamiento.
- B. Zavala y Gómez Carreño presentaron indicadores relativamente más favorables.

Este patrón refleja inequidades preexistentes en la atención sanitaria y concuerda con reportes que muestran un mayor impacto de la pandemia en sectores de alta vulnerabilidad social (Troncoso-Pantoja y cols, 2020).

Discusión general.

Los resultados confirman que la pandemia y el confinamiento por COVID-19 deterioraron el control cardiovascular en la población beneficiaria de APS en Viña del Mar.

- El aumento de glicemia y HbA1c concuerda con lo documentado en Europa y América Latina, donde se reportaron descompensaciones

asociadas a menor actividad física, cambios en la dieta y reducción de controles médicos (Freiberg y cols, 2021; Bozovich y cols, 2020).

- El incremento de creatinina y MAU/RAC confirma la progresión de daño renal crónico, en línea con lo señalado por Caro Delgado & Perdomo Jurado (2021).
- Las diferencias por sexo refuerzan la importancia de intervenciones específicas: los hombres requieren reforzar adherencia terapéutica y control metabólico; las mujeres demandan un mayor énfasis en prevención de nefropatía diabética.
- El gradiente etario observado refleja la progresión natural de los factores de riesgo cardiovascular y la multimorbilidad en adultos mayores (Wu & McGoogan, 2020).
- Las desigualdades territoriales halladas obligan a implementar políticas de salud diferenciadas según establecimiento y sector sociodemográfico (CMVM, 2024).

Implicancias en salud pública

1. Fortalecimiento del PSCV: garantizar continuidad de controles crónicos en emergencias sanitarias.

2. Estrategias focalizadas: priorizar recursos en establecimientos con peores resultados.
3. Intervenciones diferenciadas por sexo y edad: programas de educación y adherencia en hombres y adultos mayores.
4. Incorporación del componente psicosocial: abordar el aislamiento social en adultos mayores como factor de riesgo cardiovascular (Gronewold & Hermann, 2021).

Conclusiones.

1. Caracterización sociodemográfica. La población beneficiaria de APS en Viña del Mar que conformó la muestra del estudio estuvo compuesta mayoritariamente por mujeres (70%) y por adultos mayores de 60 años, lo que confirma la vulnerabilidad basal de este grupo frente a la pandemia. Este perfil sociodemográfico es coherente con la alta carga de factores de riesgo cardiovascular descrita en la literatura nacional y subraya la importancia de mantener estrategias de prevención focalizadas en mujeres y en personas de mayor edad.
2. Impacto del confinamiento en parámetros cardiovasculares. Los resultados muestran un deterioro significativo en glicemia,

HbA1c, creatinina y MAU/RAC en el periodo post confinamiento, mientras que colesterol total y LDL presentaron descensos leves. Estos hallazgos confirman que la pandemia y las restricciones asociadas afectaron de manera adversa el control metabólico y renal de los usuarios de APS en Viña del Mar, lo que coincide con evidencia internacional que describe descompensaciones de enfermedades crónicas en contextos de emergencia sanitaria.

3. Diferencias por sexo y edad El análisis estratificado evidenció que los hombres presentaron mayor descompensación metabólica y renal (glicemia, HbA1c y creatininas más elevadas), mientras que las mujeres registraron valores más altos de MAU/RAC, lo que sugiere un mayor riesgo de complicaciones renales microvasculares en este grupo. En cuanto a la edad, se observó un gradiente de deterioro en los parámetros bioquímicos, con valores crecientes de creatinina y ácido úrico en adultos mayores, y un descontrol glicémico más marcado en los usuarios de 55–69 años.
4. Desigualdades territoriales.

Se identificaron diferencias relevantes entre establecimientos APS, donde algunos CESFAM, como Miraflores, Nueva Aurora y Marco Maldonado, concentraron los resultados más alterados. Este hallazgo evidencia inequidades territoriales en el control de patologías crónicas y confirma que la pandemia amplificó desigualdades preexistentes, lo que requiere políticas de salud diferenciadas según sector y carga asistencial.

5. Implicancias para salud pública y APS.

Los resultados obtenidos constituyen evidencia sólida para fortalecer el PSCV en la red APS de Viña del Mar y en Chile. Se recomienda:

- Garantizar continuidad de controles para pacientes crónicos aun en contextos de crisis.
- Diseñar intervenciones diferenciadas por sexo y edad, con énfasis en hombres y adultos mayores.
- Focalizar recursos en establecimientos de alta carga asistencial, reduciendo inequidades territoriales.
- Incorporar el componente psicosocial en APS,

abordando el aislamiento social en adultos mayores como factor de riesgo cardiovascular.

Bibliografía.

Ali, I. W., Reza, N. P., Farahiyah, N. S., Stephanie, E. A., Tiffany, K., Ayuputeri, M. W., Rifqi, M. W., Djuari, L., & Novida, H. (2022). Impact of COVID-19 lockdown on the metabolic control parameters in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism Journal*, *46*(2), 1–13. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0125>

Caro, A. A., & Perdomo Jurado, Y. E. (2021). Adherencia al tratamiento y razones para vivir en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles durante el COVID-19. *Journal of Science and Humanities Arts (JOSHA)*, *8*(4), 1–13. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.15703.80804>

Dempsey, P. C., Larsen, R. N., Sethi, P., Sacre, J. W., Straznicky, N. E., Cohen, N. D., Cerin, E., Lambert, G. W., Owen, N., Kingwell, B. A., & Dunstan, D. W. (2016). Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care*, *39*(6), 964–972. <https://doi.org/10.2337/dc15-2336>

Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: El virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio*, *24*(3), 183–205.

<https://doi.org/10.36384/01232576.268>

Freiberg, A., Schubert, M., Romero Starke, K., Hegewald, J., & Seidler, A. (2021). A rapid review on the influence of COVID-19 lockdown and quarantine measures on modifiable cardiovascular risk factors in the general population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(16), 8567.

<https://doi.org/10.3390/ijerph18168567>

Gronewold, J., & Hermann, D. M. (2021). Social isolation and risk of fatal cardiovascular events. *The Lancet Public Health*, *6*(4), e197–e198.

[https://doi.org/10.1016/S2468-](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00008-6)

[2667\(21\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00008-6)

Gupta, R., Mouawad, N. J., & Yi, J. A. (2021). The impact of the COVID-19 pandemic on vascular surgery: Health care systems, economic, and clinical implications. *Seminars in Vascular Surgery*, *34*(3),

74–81.

<https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2021.06.003>

Instituto Nacional de Estadísticas (INE). (2021). *Estadísticas vitales 2019: Aumentan las muertes y los acuerdos de unión civil, mientras que descienden los nacimientos y los matrimonios*. Recuperado de <https://www.ine.gob.cl/prensa/detalle-prensa/2021/12/03/estad%C3%ADsticas-vitales-2019-aumentan-las-muertes-y-los-acuerdos-de-uni%C3%B3n-civil-mientras-que-descienden-los-nacimientos-y-losmatrimonios>

IrisLab Ingeniería de Software. (s.f.). *IrisLab* [Software de computadora]. Recuperado de <https://www.irislab.cl/irislab/>

Margozzini, P., & Passi, Á. (2018). Encuesta Nacional de Salud, ENS 2016-2017: Un aporte a la planificación sanitaria y políticas públicas en Chile. *ARS MEDICA*, 43(1), 30–34. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v43i1.1354>

Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). (2017). *Orientaciones técnicas: Programa de Salud Cardiovascular*. Recuperado de <http://www.miaps.cl/2017/07/27/orientacion-tecnica-ot-pscv>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020a). La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. Recuperado de <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020b). Consideraciones relativas a los ajustes de las medidas de salud pública y sociales en el contexto de la COVID-19. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331970/WHO-2019-nCoV-Adjusting_PH_measures-2020.1-spa.pdf

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020c). La OMS publica directrices para ayudar a los países a mantener los servicios sanitarios esenciales durante la pandemia de COVID-19. Recuperado de <https://www.who.int/es/news/item/30-03-2020-who-releases-guidelines-to-help-countries-maintain-essential-health-services-during-the-covid-19-pandemic>

Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2020). Actualización epidemiológica: ¿Nuevo coronavirus (2019-nCoV)? Recuperado

de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53175/EpiUpdate11December2020_spa.pdf

Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2021). *La carga de las enfermedades cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000-2019*. Recuperado de <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>

Peçanha, T., Goessler, K. F., Roschel, H., & Gualano, B. (2020). Social isolation during the COVID-19 pandemic can increase physical inactivity and the global burden of cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 318(6), H1441–H1446.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00268.2020>

Prieto Rodríguez, M. Á., March Cerdá, J. C., Martín Barato, A., Escudero Carretero, M., & cols. (2022). Repercusiones del confinamiento por COVID-19 en pacientes crónicos de Andalucía. *Gaceta Sanitaria*, 36(2), 139–145.

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.11.001>

Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota (SSVQ). (2024). *Población total per cápita estimada por establecimiento de salud al 30 de junio de 2024*. Documento proporcionado por el Departamento de Estadísticas del Área de Salud de la Corporación Municipal de Viña del Mar (CMVM).

Troncoso-Pantoja, C., Martínez-Sanguinetti, M., Ulloa, N., & Celis-Morales, C. (2020). La mayoría de las enfermedades cardiovasculares se atribuyen a factores de riesgo que podrían ser modificados con cambios de los estilos de vida. *Revista Médica de Chile*, 148(1), 126–128.

<https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000100126>

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1039–1042. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

Zaar, M. H., & García, M. (2020). El COVID-19 en España y sus primeras consecuencias. *Revista Brasileira de Geografia*, 9(17), 1–20.

<https://doi.org/10.4000/espacoeconomia.10142>

42. Microbiología molecular

Nuevas perspectivas sobre el mecanismo de acción sinérgico entre colistina y cannabidiol frente a bacterias Gram negativas

Autor: Corleto, Merlina merlina.corleto@unahur.edu.ar

Orientadores/as: Garavaglia, Matías matias.garavaglia@unahur.edu.ar ; Maffía, Paulo C. pcmaffia@gmail.com ; Martínez, Melina melina.martinez@unahur.edu.ar

Universidad Nacional de Hurlingham, Laboratorio de Aplicaciones Biotecnológicas y Microbiología (LAByM). Hurlingham, Argentina.

Resumen

La resistencia a antimicrobianos es una amenaza global, destacando las bacterias Gram negativas multirresistentes como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella* spp., frente a las que la colistina, un antibiótico de último recurso, pierde eficacia por resistencia cromosómica o plasmídica (*mcr-1*). El cannabidiol (CBD), cannabinoide no psicoactivo con actividad antimicrobiana frente a Gram positivas, presenta limitada eficacia frente a Gram negativas por la barrera de la membrana externa. En estudios previos, CBD y colistina mostraron sinergia, eliminando bacterias Gram negativas inclusive resistentes a colistina. Sin embargo, estos resultados todavía no concluyen el posible mecanismo de acción por el cual estos dos compuestos ejercen sinergia frente a estas bacterias. En este trabajo mediante ensayos de sinergia tipo checkerboard y modificados pudimos observar que la adición simultánea o secuencial (30 min) de cada compuesto (colistina o CBD) mantiene el efecto sinérgico, pero el lavado intermedio entre uno y otro la elimina, indicando que ambos compuestos deben coexistir en solución. La evaluación con otros antimicrobianos mostró sinergia solo con péptidos membranolíticos (P5 y P6.2) y no con otros antibióticos como gentamicina o meropenem, sugiriendo que la disrupción de membrana es clave. Estudios de RMN (resonancia magnética nuclear) evidenciaron una interacción 1:1 entre CBD y colistina. Estos hallazgos apoyan la hipótesis que la sinergia se basa en una interacción dependiente de la presencia simultánea de ambos compuestos interaccionando entre sí y asociada a la acción membranolítica. Estos resultados ayudarán a comprender mejor los mecanismos de acción del CBD como nueva molécula efectiva en terapias antimicrobianas frente a patógenos Gram negativos resistentes a colistina.

Palabras clave: Sinergia, Cannabidiol, Colistina

1. Introducción

En los últimos años, la resistencia a los antibióticos ha surgido como una de las principales preocupaciones de salud pública, considerada por muchos como una potencial "pandemia" si no se implementan medidas adecuadas (Steuernagel et al., 2024). Entre los antibióticos más afectados por este fenómeno se encuentra la colistina, un antimicrobiano polipeptídico cíclico de último recurso utilizado principalmente para tratar infecciones causadas por bacterias multirresistentes, especialmente aquellas pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* (Rout et al., 2023; Poirel et al., 2017). Este antibiótico, también conocido como polimixina E, actúa desestabilizando la membrana externa de las bacterias Gram-negativas mediante la interacción electrostática con los lípidos A de los lipopolisacáridos (Falagas et al., 2010). Aunque su uso clínico disminuyó en las décadas de 1970 y 1980 debido a preocupaciones sobre su toxicidad, la colistina ha experimentado un resurgimiento en la última década debido a la creciente resistencia de las bacterias a otros antibióticos (Hamel et al., 2021).

Sin embargo, la emergencia de cepas resistentes a la colistina representa un desafío crítico. Esta resistencia puede ser intrínseca o adquirida y está

mediada por dos mecanismos principales: mutaciones cromosómicas que alteran la composición del lípido A o la adquisición de genes de resistencia como el *mcr* (*mobilized colistin resistance*), localizados en plásmidos móviles que facilitan su propagación entre diferentes especies bacterianas (Tang et al., 2023; Gharaibeh et al., 2019). Tales mecanismos han sido reportados en diversas bacterias patógenas, incluyendo *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*, agravando el panorama clínico y limitando las opciones terapéuticas disponibles (Hamel et al., 2021; Falagas et al., 2010).

Ante este contexto, la búsqueda de terapias alternativas o complementarias ha cobrado un renovado interés. Entre ellas, los compuestos derivados de plantas, como los cannabinoides extraídos del *Cannabis sativa*, han mostrado un prometedor potencial antimicrobiano. En particular, el cannabidiol (CBD), una molécula lipofílica con actividad antibacteriana comprobada, se ha destacado por su efectividad frente a bacterias Gram-positivas (GP), incluyendo cepas resistentes a múltiples antibióticos. No obstante, el CBD carece de actividad contra bacterias Gram-negativas (GN) debido a la barrera que representa su membrana externa (Blaskovich et al.,

2021). Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que la combinación de CBD con polimixinas, podría superar esta limitación. (Martinenghi et al., 2020; Gidea et al., 2022; Abichabki et al., 2022).

Diversos estudios proponen que la sinergia observada entre estos compuestos podría explicarse por un aumento en la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. Esta barrera, rica en lipopolisacáridos, suele impedir el ingreso del CBD, limitando su actividad frente a estas bacterias. Se ha planteado que la acción de las polimixinas sobre dicha membrana permitiría la entrada del CBD al citoplasma, donde podría ejercer su efecto sobre dianas intracelulares aún no caracterizadas (Hussein et al., 2022). Esta hipótesis se basa en observaciones donde concentraciones subinhibitorias de polimixina B o colistina permitieron reducir significativamente la concentración mínima inhibitoria (CMI) del CBD contra cepas de *E. coli* y *A. baumannii* (Blaskovich et al., 2021; Abichabki et al., 2022). De manera similar, el uso de análogos no bactericidas como el nonapéptido de polimixina B (PMBN) también mejoró la actividad del CBD, reforzando la idea de que la permeabilización de la membrana externa es un paso clave en este efecto

combinado. Asimismo, algunas cepas con alteraciones estructurales en el lípido A mostraron una mayor sensibilidad al CBD, lo que apoya esta interpretación (Blaskovich et al., 2021). Sin embargo, también se han descrito interacciones antagónicas a determinadas concentraciones, lo que sugiere que esta sinergia es dosis-dependiente y podría estar influenciada por múltiples factores (Gidea et al., 2022). En conjunto, si bien los mecanismos precisos aún no han sido completamente dilucidados, la evidencia disponible indica que la alteración de la integridad de la membrana externa por parte de las polimixinas podría facilitar la acción del CBD en bacterias Gram-negativas.

Por este motivo, en este trabajo nos propusimos

2. Objetivos

Identificar y caracterizar los posibles mecanismos de acción involucrados en la sinergia entre colistina y CBD en bacterias gram negativas

3. Materiales y métodos

3. 1. Cepas y condiciones de crecimiento

La bacteria utilizada es un aislamiento clínico identificado y caracterizado por el Servicio Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas

(INEI)-ANLIS “Carlos G. Malbrán”. Este aislamiento (*E. coli* M15224) es resistente a colistina, mediada por el gen *mcr-1*. En este trabajo la bacteria se creció en CMH (caldo Mueller-Hinton) a 37°C y 200rpm.

3. 2. Cannabidiol y antibióticos

El Cannabidiol utilizado en este trabajo fue provisto por la empresa Kilab S.A., liofilizado y de grado farmacéutico con pureza de 98.9%. El mismo se resuspendió utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) puro como solvente.

Se utilizaron colistina sulfato (Supelco, Sigma-Aldrich), meropenem (Merck) y gentamicina (Merck). Los péptidos antimicrobianos fueron sintetizados por GenScript (Piscataway, NJ, EE.UU.) con una pureza >95%, determinada por HPLC.

3.3. Evaluación de sinergia según orden de incubación de los compuestos

Como se mencionó anteriormente, la hipótesis propuesta por otros autores indicaba que primero la colistina a concentraciones subletales disgregaba la membrana, para que luego el CBD pudiera ingresar para ejercer así su efecto bactericida. Para poner a prueba esta hipótesis decidimos en primer lugar evaluar el impacto del orden de exposición de los compuestos. Para ellos se diseñó un protocolo de tratamiento secuencial en placas de 96

pocillos de fondo plano, con un volumen final de 200 µl por pozo. En una primera condición, se adicionó cannabidiol (CBD) en concentraciones de 0.5 a 32 µg/ml y, tras 30 minutos de incubación a 37 °C, se incorporó colistina en concentraciones subinhibitorias (1/4 y 1/2 de la CIM determinada previamente). En paralelo, se evaluó la condición inversa, aplicando primero colistina y luego CBD en el mismo esquema. Como controles, se incluyeron pozos con cada antimicrobiano por separado, la CIM de colistina, un pozo con ambos antimicrobianos adicionados en simultáneo, así como controles de crecimiento (sin antimicrobianos) y de esterilidad (sin inóculo). Las placas se incubaron overnight a 37 °C. Luego la actividad antimicrobiana se evaluó midiendo la densidad óptica (DO) a 600 nm. El ensayo se realizó por triplicado, con cuatro réplicas por condición.

Con el objetivo de determinar si el efecto sinérgico requería la presencia simultánea de ambos antimicrobianos o si la exposición inicial generaba una alteración persistente en la membrana bacteriana, se desarrolló un protocolo con lavado intermedio.

En estos casos, las bacterias se incubaron en tubos cónicos de centrifuga de 15ml con volumen final de 1ml, con el primer tratamiento (CBD o colistina) durante 30 minutos a 37 °C.

Luego, se realizaron dos lavados con solución salina estéril y el pellet fue resuspendido con el segundo tratamiento. Posteriormente, se transfirieron 200 μ l de cada condición a placas de 96 pocillos de fondo plano y se incubaron overnight a 37 °C.

Las concentraciones utilizadas correspondieron al punto mínimo de CBD y colistina en el que previamente se había observado sinergia. Se incluyeron como controles los tratamientos individuales, la combinación de ambos antimicrobianos, la concentración inhibitoria mínima (CIM) de colistina y el control de crecimiento sin antimicrobianos, incorporándolos luego de los lavados

3. 4. Checkerboard

La interacción entre cannabidiol (CBD) y los distintos antimicrobianos se evaluó mediante el método del checkerboard en placas de 96 pocillos de fondo plano, según Bellio et al. (2021). Las concentraciones de CBD se dispusieron en un rango de 0,5 a 32 μ g/ml frente a cada antibiótico. En el caso de la colistina, el checkerboard fue evaluado previamente y se determinó que la sinergia ocurría únicamente a 0,5 \times MIC y 0,25 \times MIC; por lo tanto, en este estudio se emplearon solo esas concentraciones. Los péptidos antimicrobianos 6.2 y 5 se

evaluaron en un rango de 1 a 64 μ g/ml; la gentamicina, entre 0,125 y 8 μ g/ml; y el meropenem, entre 0,002 y 0,125 μ g/ml.

3. 5. RMN

Con el fin de evaluar la posible interacción entre las moléculas de CBD y colistina, se realizaron experimentos de RMN a 298 K en un espectrómetro Bruker Avance III de 600 MHz, operando a una frecuencia de protón de 600,1 MHz (Bruker Instruments, Inc., Bellerica, MA, EE. UU.). Los espectros 1D NOESY se obtuvieron utilizando un programa de pulsos estándar Bruker 1D NOESY, con pre-saturación durante el tiempo de relajación y de mezcla, y gradientes de spoil (noesygppr1d). Los datos se registraron con los siguientes parámetros experimentales: 64 escaneos, 2 s de tiempo de relajación, 1,36 s de tiempo de adquisición, ancho espectral de 20 ppm, 10 ms de tiempo de mezcla y 64 K puntos de adquisición. Los espectros fueron transformados de Fourier, y corregidos en fase y línea de base utilizando NMRPipe (Delaglio et al., 1995), y referenciados a TSP ($^1\text{H } \delta = 0$ ppm). Para el estudio de interacción por ^1H -RMN, la solución de colistina se preparó inicialmente a una concentración de 1,9 mM en H_2O conteniendo un 5 % de agua deuterada (D_2O). Posteriormente, se añadió CBD disuelto en DMSO-d_6 en

concentraciones crecientes de 8, 20 y 40 mM a la solución de colistina. Los cambios en los desplazamientos químicos y en las intensidades de los picos fueron analizados minuciosamente para identificar posibles interacciones moleculares y alteraciones conformacionales durante la unión colistina–CBD.

4. Resultados

4.1 4.2. Checkerboard

La interacción entre cannabidiol (CBD) y distintos antimicrobianos se evaluó mediante el método checkerboard. Se incluyeron dos antibióticos con mecanismos de acción distintos: meropenem, que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, y gentamicina, un aminoglucósido que interfiere con la síntesis proteica; y dos péptidos antimicrobianos de acción membranolítica (P5 y P6.2), con un mecanismo de acción similar al de la colistina.

En los ensayos con meropenem y gentamicina (Fig. 3, tabla Mer/CBD y Gm/CBD), no se observó inhibición del crecimiento bacteriano compatible con un efecto sinérgico entre estos compuestos y CBD, evidenciándose crecimiento en prácticamente todas las combinaciones evaluadas. En contraste, en los ensayos con los péptidos P5 y P6.2 (tablas P5/CBD y P6.2/CBD), se registraron áreas definidas de inhibición bacteriana en las combinaciones de ambos agentes, reflejadas en la transición hacia colores correspondientes a “no crecimiento” en el mapa de calor, lo que indica una reducción marcada en la densidad óptica a 600 nm respecto de los tratamientos individuales. En este conjunto de datos, la sinergia se observó únicamente con los péptidos de acción membranolítica.

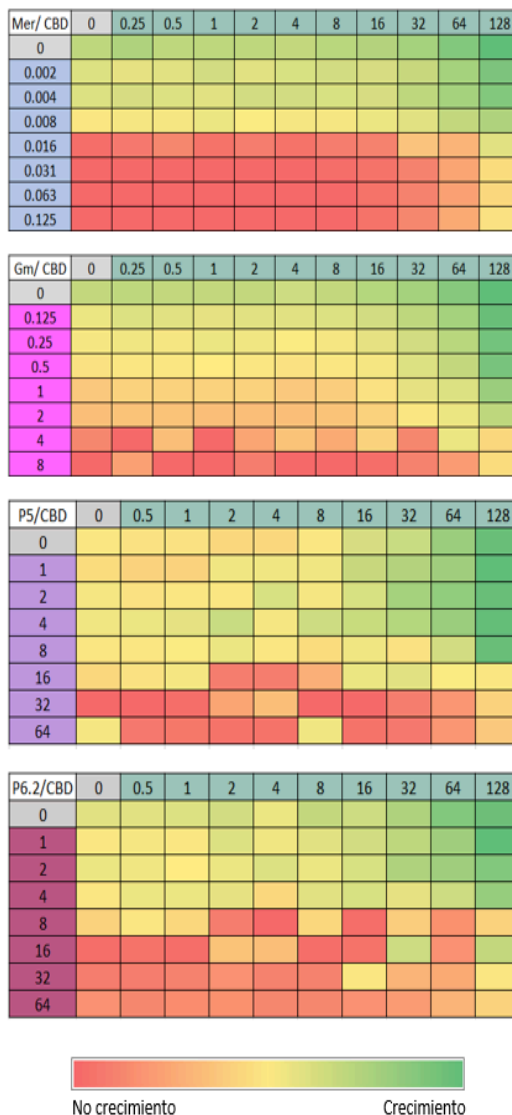


Figura 3. Evaluación de la interacción entre cannabidiol (CBD) y distintos antimicrobianos mediante el método *checkerboard*. Se utilizaron rangos de concentración de CBD entre 0,5 y 128 µg/ml frente a: meropenem (Mer, 0,002–0,125 µg/ml), gentamicina (Gm, 0,125–8 µg/ml), péptido 5 (P5, 1–64 µg/ml) y péptido 6.2 (P6.2, 1–64 µg/ml). El gradiente de color indica la densidad óptica a 600 nm, desde rojo (ausencia de crecimiento) hasta verde (máximo crecimiento bacteriano).

4.2 Evaluación de sinergia según orden de incubación de los compuestos

Para evaluar el impacto del orden de exposición de cannabidiol (CBD) y colistina (Col) sobre *E. coli* M15224, se realizaron ensayos secuenciales utilizando concentraciones

subinhibitorias de colistina (0,25×CIM y 0,5×CIM) y un rango de CBD de 0,5 a 32 µg/ml. En todos los casos, las bacterias permanecieron overnight con ambos compuestos en solución, independientemente de si se adicionó primero CBD o colistina (Fig. 1, A–B y D–E). El control, en el cual ambos

antimicrobianos se incorporaron de manera simultánea, mostró valores de inhibición comparables a los obtenidos en las condiciones secuenciales (Fig. 1,

C y F), sin observarse diferencias significativas en la DO a 600 nm entre las distintas secuencias de adición.

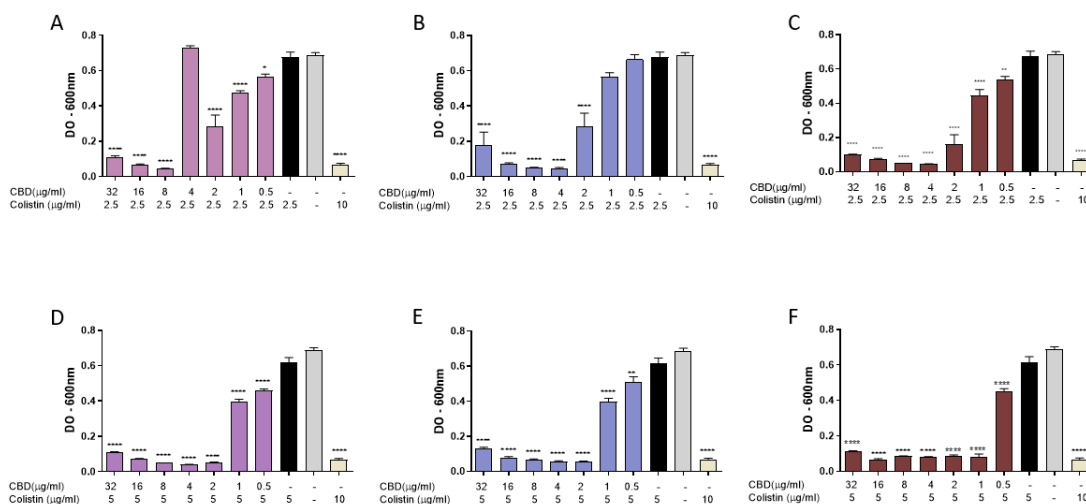


Figura 1. Evaluación del impacto del orden de exposición de cannabidiol (CBD) y colistina (Col) sobre *E. coli* M15224. Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos, midiendo la densidad óptica a 600 nm tras incubación overnight a 37 °C. Se emplearon concentraciones de CBD entre 0,5 y 32 µg/ml y colistina a 0,25×CIM (A–C) o 0,5×CIM (D–F). (A, D) Adición de CBD seguido de Col tras 30 min de incubación. (B, E) Adición de Col seguida de CBD tras 30 min de incubación. (C, F) Adición simultánea de ambos compuestos. Controles: crecimiento sin antimicrobianos, cada antimicrobiano por separado, y colistina a CIM (10 µg/ml). Datos expresados como media ± DE de cuatro réplicas por condición. Significancia estadística: ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

Posteriormente, se evaluó si la exposición inicial a uno de los antimicrobianos generaba un efecto residual capaz de potenciar la acción del segundo en ausencia de exposición simultánea. Para ello, se desarrolló un protocolo con lavado intermedio, en el que las bacterias se incubaron durante 30 minutos con CBD o colistina, se lavaron dos veces con solución salina estéril y se expusieron luego al segundo antimicrobiano. Cuando las bacterias fueron sometidas a este

esquema (Fig. 2, B), la inhibición del crecimiento se redujo notablemente en comparación con el control sin lavado (Fig. 2, A) o al control incorporando ambos antibióticos al mismo tiempo luego del lavado, independientemente del orden de adición de los compuestos. En las condiciones con lavado intermedio, los valores de densidad óptica fueron similares a los obtenidos con cada antimicrobiano por separado, indicando la pérdida del

efecto combinado observado en ausencia de lavado.

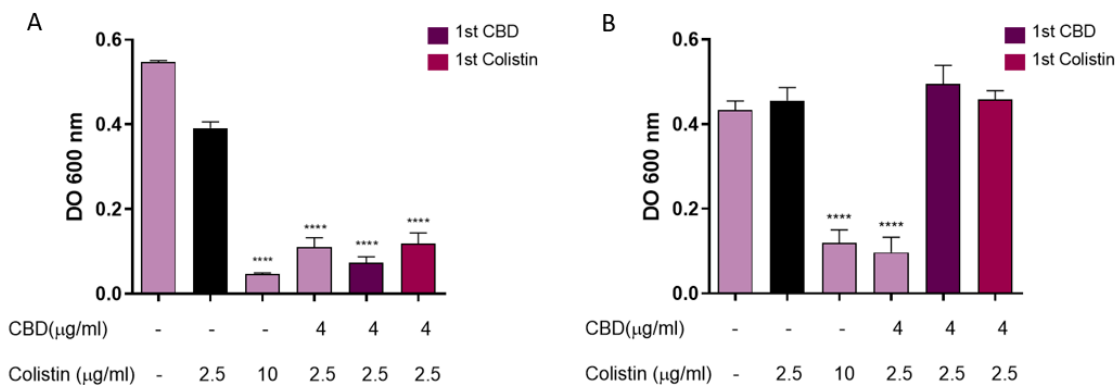


Figura 2. Evaluación del efecto del lavado intermedio en la sinergia entre cannabidiol (CBD) y colistina (Col) sobre *E. coli* M15224. Las concentraciones utilizadas correspondieron al punto mínimo de CBD y colistina en el que previamente se había observado sinergia (CBD: 4 μg/ml; Col: 0,25×CIM = 2,5 μg/ml). (A) Control sin lavado, con adición secuencial de CBD o Col en placa (30 min de diferencia). (B) Ensayo con lavado intermedio: tras la incubación inicial con el primer antimicrobiano (CBD o Col) por 30 min a 37 °C, se realizaron dos lavados con solución salina estéril antes de la adición del segundo compuesto. Controles: crecimiento sin antimicrobianos, tratamientos individuales, combinación simultánea y colistina a CIM (10 μg/ml). Significancia estadística: ****p < 0,001.

4.3. RMN

Con el fin de identificar posibles interacciones moleculares entre la molécula lipofílica de CBD y el péptido policatiónico colistina, que presenta tanto regiones hidrofílicas como lipofílicas, se realizaron estudios de ¹H-RMN. En estos ensayos, se incorporaron concentraciones crecientes de CBD a una solución con concentración fija de colistina, según lo descrito en la sección de Materiales y Métodos.

Se registró el espectro de ¹H-RMN de cada solución, lo que permitió observar desplazamientos químicos de las

señales involucradas en la interacción (Fig. 4, A y B). Para ello, se tituló colistina en H₂O con CBD disuelto en DMSO. En este caso, se monitorearon únicamente los protones amídicos (visibles en el rango de 8–7 ppm, apareciendo como dobles debido al acoplamiento con nitrógeno). Se observaron desplazamientos en los protones amídicos de la colistina en función de la adición de CBD (Fig. 4, B). Estos desplazamientos no se detectaron en la región de protones alifáticos (entre 0 y 3 ppm, Fig. 4, A).

De acuerdo con estos resultados, existe una interacción molecular entre

CBD y colistina (con una estequiometría 1:1) (Fig. 5). Esta interacción involucraría al menos 5 residuos (marcados con * en la Fig. 4, B). Con estos experimentos no es posible, a priori, definir la identidad de los residuos implicados; serían

necesarios estudios 3D en abundancia natural para asignar la molécula de colistina, dado que su asignación no se encuentra disponible en bases de datos públicas. Pero podemos afirmar que estas dos moléculas (CBD y colistina) interaccionan entre sí.

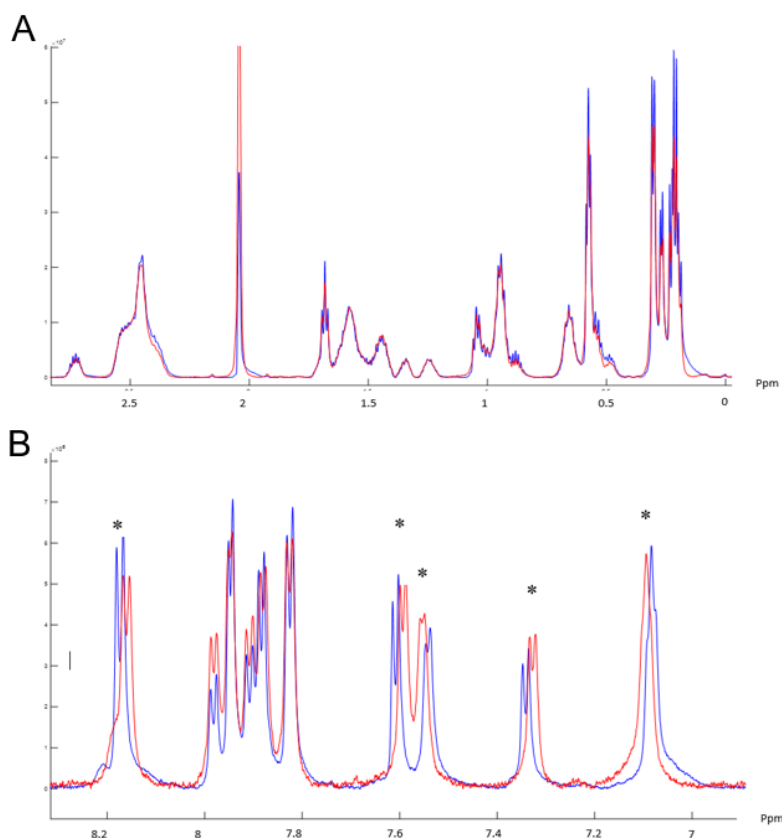


Figura 4. Espectros de ¹H-RMN de colistina en presencia y ausencia de cannabidiol (CBD). (A) Región alifática (0–2,5 ppm). Se presentan los espectros de colistina más DMSO-d₆ (rojo) y colistina más 20 mM de CBD (azul). No se observa desplazamiento químico entre las señales. (B) Región amídica (7–8,2 ppm). Se presentan los espectros de colistina más DMSO-d₆ (rojo) y colistina más 20 mM de CBD (azul). Las señales con desplazamientos significativos se indican con un asterisco (*).

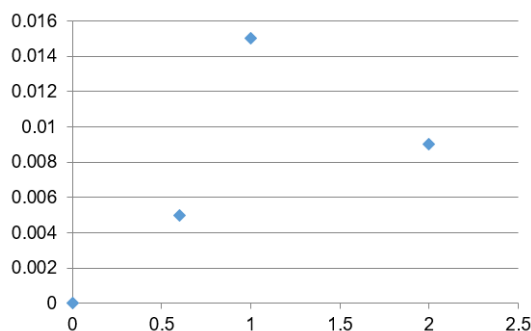


Figura 5. Ensayo de titulación. El gráfico muestra la diferencia en los desplazamientos químicos en función de la relación CBD/colistina (equivalentes).

5. Conclusión

En este estudio se confirmó que la sinergia observada entre cannabidiol (CBD) y colistina frente a *E. coli* M15224 requiere la presencia simultánea de ambos compuestos en solución.

Los estudios de checkerboard con otros antimicrobianos evidenciaron que la sinergia con CBD se restringe a compuestos de acción membranolítica, como los péptidos P5 y P6.2, y no se observa con antibióticos de otros mecanismos de acción como meropenem o gentamicina. Este patrón sugiere que la interacción ocurre preferentemente con moléculas cuyo blanco primario es la membrana bacteriana.

Los ensayos de sinergia con distinto orden de incubación de los compuestos con lavado intermedio demostraron que la exposición previa a uno de los antimicrobianos no genera un efecto en

membrana capaz de potenciar la acción del segundo, descartando que la permeabilización transitoria de la membrana por colistina a concentraciones subinhibitorias sea suficiente para favorecer posteriormente la acción de CBD, como había sido postulado previamente Abichabki et al. (2022).

Finalmente, los análisis de ¹H-RMN mostraron desplazamientos químicos en protones amídicos de la colistina en presencia de CBD, consistentes con una interacción directa entre ambas moléculas.

Estos resultados, junto con los ensayos fenotípicos, refuerzan y apoyan la hipótesis de que la sinergia observada se sustenta en un mecanismo dependiente de la interacción física entre CBD y colistina, que requiere su coexistencia en el medio para ejercer el efecto antimicrobiano potenciado.

Bibliografía

- Steuernagel, C. R., Lillehagen, I., & Seeberg, J. (2024). The invisible pandemic of antimicrobial resistance and its possible endings. *Global Public Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1080/17441692.2024.2355318>
- Rout, B. P., Behera, B., Sahu, K. K., Praharaj, I., & Ota, S. (2023). An overview of colistin resistance: A breach in last line defense. *Medical Journal Armed Forces India*, 79(5), 516-525. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2023.06.006>
- Poirel, L., Jayol, A., & Nordmann, P. (2017b). Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(2), 557-596. <https://doi.org/10.1128/cmr.00064-16>
- Falagas, M. E., Rafailidis, P. I., & Matthaiou, D. K. (2010c). Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resistance Updates*, 13(4-5), 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.05.002>
- Hamel, M., Rolain, J., & Baron, S. A. (2021). The History of Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria: Progress and Challenges. *Microorganisms*, 9(2), 442. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020442>
- Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci*. 2023; 80. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
- Gharaibeh MH, Shatnawi SQ. An overview of colistin resistance, mobilized colistin resistance genes dissemination, global responses, and the alternatives to colistin: A review. *Vet World*. 2019; 12(11). <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1735-1746>
- Blaskovich, M. A. T., Kavanagh, A. M., Elliott, A. G., Zhang, B., Ramu, S., Amado, M., Lowe, G. J., Hinton, A. O., Pham, D. M. T., Zuegg, J., Beare, N., Quach, D., Sharp, M. D., Pogliano, J., Rogers, A. P., Lyras, D., Tan, L., West, N. P., Crawford, D. W., . . . Thurn, M. (2021). The antimicrobial potential of cannabidiol. *Communications Biology*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01530-y>
- Martinenghi LD, Jønsson R, Lund T, Jenssen H. Isolation, purification, and antimicrobial characterization of cannabidiolic acid and cannabidiol from cannabis sativa L. *Biomolecules*. 2020; 10(6):1-16. <https://doi.org/10.3390/biom10060900>
- Gildea L, Ayariga JA, Xu J, et al. Cannabis sativa CBD Extract Exhibits
-

Synergy with Broad-Spectrum Antibiotics against *Salmonella enterica* subsp. *Enterica* serovar Typhimurium. *Microorganisms*. 2022; 10(12). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122360>

Abichabki N, Zacharias L V., Moreira NC, et al. Potential cannabidiol (CBD) repurposing as antibacterial and promising therapy of CBD plus polymyxin B (PB) against PB-resistant gram-negative bacilli. *Sci Rep*. 2022; 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10393-8>

CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Tenth Edition, CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, (2015)]. Published online 2015.

Bellio P, Fagnani L, Nazzicone L, Celenza G. New and simplified method for drug combination studies by checkerboard assay. *MethodsX*. 2021; 8. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2021.101543>

Hussein, M., Allobawi, R., Levou, I., Blaskovich, M. A. T., Rao, G. G., Li, J., & Velkov, T. (2022). Mechanisms Underlying Synergistic Killing of Polymyxin B in Combination with Cannabidiol against *Acinetobacter baumannii*: A Metabolomic Study. *Pharmaceutics*, 14(4), 786. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040786>

Martinez, M., Gonçalves, S., Felício, M. R., Maturana, P., Santos, N. C., Semorile, L., Hollmann, A., & Maffia, P. C. (2019). Synergistic and antibiofilm activity of the antimicrobial peptide P5 against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1861(7), 1329-1337. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.05.008>

Delaglio, F., Grzesiek, S., Vuister, G., Zhu, G., Pfeifer, J., & Bax, A. (1995). NMRPipe: A multidimensional spectral processing system based on UNIX pipes. *Journal Of Biomolecular NMR*, 6(3). <https://doi.org/10.1007/bf00197809>

41. Salud animal

Análisis morfométrico y funcional del intestino sano mediante técnicas histológicas, histoquímicas e inmunohistoquímicas en la especie porcina.

Autor: MV. Sánchez Croce, Aurora Guadalupe, sanchezcroceag@gmail.com

Tutores: Dra. Machuca, Mariana, mmachuca71@gmail.com; Dr. Rumbo, Martin, rumbo.martin@gmail.com; Dra. Errea, Agustina, errea.agustina@gmail.com.

Universidad Nacional de La Plata (LAPEVET-FCV, IIFP-CONICET).

1. Resumen.

El estrés posdestete en lechones, característico de los sistemas intensivos de producción porcina, induce alteraciones intestinales asociadas al cambio dietario, disbiosis y procesos inflamatorios subclínicos que afectan negativamente el rendimiento productivo.

En este trabajo se analizaron parámetros morfológicos y funcionales en intestino delgado y grueso de un cerdo de 35 días, mediante la selección, estandarización y optimización de técnicas, con el objetivo de establecer referencias para futuras intervenciones con levaduras probióticas del género *Kluyveromyces*.

Se evaluaron características de las vellosidades, criptas, células caliciformes y mucus intestinal mediante tinciones histológicas convencionales y PAS-Alcian Blue, y se caracterizó la glicosilación del mucus intestinal con lectinohistoquímica. Además, se aplicó inmunofluorescencia indirecta para detectar la proliferación

epitelial (Ki-67) y la integridad de uniones estrechas (Claudina-3).

Las técnicas seleccionadas demostraron ser de utilidad para el análisis histológico detallado de las distintas estructuras del intestino delgado y grueso en cerdos.

2. Introducción.

El síndrome de estrés posdestete es un cuadro común en los sistemas de producción porcina intensiva, especialmente cuando el destete se realiza a los 21 o 28 días de edad. Este proceso implica una transición abrupta de los lechones desde una dieta líquida (leche materna) a una dieta sólida, sumado a la separación de la madre y de la camada, lo que genera un importante desafío fisiológico y conductual que impacta negativamente en su salud y productividad [1].

El cambio de dieta y el armado de lotes, sumados a la susceptibilidad de los lechones a infecciones entéricas, favorecen la disbiosis de la microbiota intestinal, el deterioro de la función de la

barrera epitelial y la inflamación intestinal [2], produciendo una atrofia transitoria de las vellosidades, reduciendo de manera directa la absorción intestinal.

Estos cambios ocurren principalmente entre los primeros 2-14 días posdestete, que se corresponde al momento de aparición de diarreas y caída de la ganancia diaria de peso durante la etapa de recría, resultando en importantes pérdidas económicas [4]. Dentro de los agentes más frecuentemente asociados a diarrea en esta categoría se encuentran *Escherichia coli*, rotavirus, coronavirus, *Cystoisospora suis* y *Cryptosporidium spp.* Todos ellos pueden actuar solos o en infecciones mixtas [5].

El empleo de antibióticos en forma preventiva para evitar infecciones gastrointestinales frecuentes al destete tiende a ser reemplazado debido al enorme impacto que genera en la aparición de resistencia a los antimicrobianos, lo que constituye una amenaza para la salud humana y animal.

La utilización de probióticos como promotores del crecimiento ha demostrado ser una alternativa que produce mejoras en el crecimiento y en el índice de conversión de los cerdos [6]. En nuestro grupo venimos evaluando la administración de levaduras probióticas de la especie *Kluyveromyces marxianus* a lechones al destete para inducir el establecimiento de una microbiota

adecuada, redundando en menores tasas de diarreas y mejor conversión del alimento [7].

El análisis morfométrico puede ser utilizado para evaluar la salud intestinal en cerdos, con particular relevancia en la identificación de inflamación crónica intestinal de bajo grado. La importancia de la caracterización de los procesos microscópicos relacionados con la inflamación crónica de bajo grado radica en que el impacto negativo en la performance productiva comienza mucho antes de que las alteraciones sean macroscópicamente identificables.

La altura de la vellosidad, la profundidad de la cripta y la relación cripta:vellosidad son indicadores de la superficie de absorción de nutrientes. Una vellosidad más alta favorece la capacidad absorbente intestinal y una cripta más profunda indica una tasa de recambio epitelial más rápida. Otras alteraciones microscópicas asociadas a la inflamación intestinal son la proliferación de enterocitos y de células caliciformes y la integridad de las uniones estrechas entre las células epiteliales [2].

La capa de mucus de la superficie epitelial es la primera línea de defensa intestinal, siendo clave para mantener la homeostasis y controlar la inflamación [1]. Es producida por las células caliciformes y se compone de una capa interna, adherida al epitelio, que previene la

invasión bacteriana, y una externa, donde las bacterias habitan. La capa de mucus está formada por una gran red polimérica de mucinas O-glicosiladas, principalmente compuestas por N-acetil-galactosamina (Gal-NAc), N-acetil-glucosamina (GlcNAc), fucosa (fuc), galactosa, manosa y ácido siálico. Las mucinas también pueden ser clasificadas en neutras, fucosiladas, ácidas sulfatadas o ácidas sialiladas [8][13]. Estas propiedades físico-químicas de las mucinas pueden ser relevantes en la adaptación al postdestete. También existe una relación presumible entre la cantidad de células caliciformes y la producción de mucus [10][13].

3. Objetivos.

Analizar los parámetros morfométricos y funcionales del intestino delgado y grueso en la especie porcina.

Seleccionar, estandarizar y optimizar técnicas histológicas, histoquímicas e inmunohistoquímicas para la evaluación del intestino con el objetivo de ser utilizadas para futuras intervenciones con levaduras probióticas del género *Kluyveromyces*.

4. Materiales y métodos.

4.1. Muestras

Se obtuvieron dos muestras de íleon y cuatro de colon de un cerdo de 35 días. Las muestras se fijaron en formol al 10 % durante 48 hs, se deshidrataron en alcohol, se realizó el aclaramiento en xilol

e inclusión en parafina (taco identificado como 1135/25). A partir de los bloques se realizaron cortes histológicos de 4 µm de espesor con micrótomo Leica Jung RM 2055. Sobre éstos cortes se aplicaron distintas tinciones y técnicas, según los parámetros a analizar. Las imágenes se capturaron con máquina fotográfica digital Nikon DS-Fi1-U2 conectada a microscopio Nikon Eclipse 50i (Japón), se guardaron en formato .jpg y se analizaron con ImageJ 1.54g.

4.2. Análisis de morfología intestinal.

Se realizó la tinción de hematoxilina & eosina (H&E) y se midió la altura y ancho de 30 vellosidades y la profundidad de 30 criptas del intestino delgado y 30 criptas del intestino grueso con objetivo 10x. En intestino delgado se evaluó la relación cripta:vellosidad [3][8]. Se registraron valores promedios, mínimos y máximos, y desvíos estándar de las mediciones.

4.3. Inmunofluorescencia indirecta (IFI).

4.3.1 Proliferación epitelial y uniones estrechas.

Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa en todas las fases del ciclo celular, con un pico en la fase M, utilizada como biomarcador de proliferación celular. El anticuerpo anti-Ki-67 (SP6) es aplicable mediante IFI en cortes de intestino porcino, constituyendo una herramienta

útil para el estudio de la proliferación epitelial [11].

Claudina-3 es una proteína presente en uniones estrechas que tiene relación directa con la integridad del recubrimiento epitelial. La lesión intestinal está asociada a cambios en estas uniones, por lo que puede ser utilizada como biomarcador de salud intestinal [2][8].

Se realizaron 4 cortes en portaobjetos positivados, identificados como “A” (Ki-67), “B” (Claudina-3) y “CN” (control negativo). Se desparafinaron, rehidrataron y se realizó la recuperación antigénica en olla a presión con buffer citrato de sodio (pH 6), se realizó el bloqueo de uniones inespecíficas con PBS-Suero de cabra 2 %, se incubaron con 40 µl de anticuerpo primario anti-Ki-67 dilución 1:200 para “A”, Anti-Claudin 3 antibody ab15102 dilución 1:100 para “B” y buffer de bloqueo para “CN”. Los cortes se incubaron toda la noche a 4 °C. Se lavaron e incubaron con 40 µl de anticuerpo secundario Goat anti-Rabbit IgG Alexa Fluor 488 dilución 1:300, una hora, en cámara húmeda y oscuridad. Luego se lavaron (3') y se aplicó tinción nuclear con DAPI (1 µg/ml) en medio de montaje fluorescente. Las observaciones se realizaron con microscopio de fluorescencia Leica DM1000 y filtros de excitación/emisión de 475–493/503–533 nm (Alexa Fluor 488), observándose de

color verde y 385–400/450–465 nm (DAPI), de color azul. Las imágenes se tomaron con cámara color para salida trinocular MshOt modelo MSX2 con conexión USB para uso con PC, para campo claro y fluorescencia.

Se identificó como positivas a las estructuras que mostraron fluorescencia.

4.4. Análisis de glicosilación intestinal.

Las técnicas de lectinohistoquímica permiten estudiar la variación en la presentación y distribución de los hidratos de carbono y sus efectos en la fisiología celular mediante la utilización de glicoproteínas de naturaleza no inmune, que tienen la propiedad de aglutinar células o precipitar glicoconjugados [9]. La lectina *Concanavalina ensiformes* (Con A) tiene especificidad por manosa (-Man) y glucosa (Glc), *Glycine Max* (SBA) tiene especificidad por N-acetil-galactosamina (Gal-NAc) y *Ulex europeus* (UEA-1) por L-fucosa (L-fuc).

Se realizaron 3 cortes en portaobjetos positivados, identificados como “Con A”, “SBA” y “UEA-1” y se les realizó el método de estreptavidina-biotina-peroxidasa: LSAB 2 HRP (DAKO, Co., California, USA).

Se desparafinaron, rehidrataron y se les inhibió la enzima peroxidasa endógena. Se realizó el bloqueo de uniones inespecíficas con solución de albúmina sérica bovina 1 % en PBS, se

incubó cada portaobjetos con 30 $\mu\text{m}/\text{ml}$ de la lectina biotinilada correspondiente a su rótulo, en cámara húmeda, toda la noche a 4°C (Vectastain Elite, Vector Lab. Inc., Burlingame, CA, USA). Se incubaron con el complejo estreptavidina-peroxidasa. Se revelaron con solución de DAB (diaminobencidina) y se realizó una coloración de contraste con hematoxilina. Se deshidrataron y montaron los cortes. Las observaciones y fotografías se realizaron con microscopio óptico (objetivos 10x, 40x y 60x).

La reacción positiva fue reconocida por la presencia de una coloración pardo-dorada, de aspecto granular en el citoplasma celular, o lineal a lo largo y en la superficie de la membrana celular.

Se tomaron 10 medidas del espesor del mucus con objetivo 60x para cada técnica y sección intestinal evaluada, desde la superficie epitelial hasta la superficie luminal. Se registraron valores promedio, mínimo y máximo y desvío estándar.

Se clasificó a la marcación positiva según su ubicación a nivel del glicocalix (glicoproteína relacionada con las microvellosidades) de los enterocitos, en el interior del citoplasma de las células caliciformes, en la zona supranuclear de las células epiteliales y en la lámina propia. La evaluación de la intensidad de coloración se categorizó en grados, siendo grado 0: sin color, grado 1: leve

intensidad de color, grado 2: moderada intensidad de color y grado 3: fuerte intensidad de color. La observación fue realizada por un operador utilizando los objetivos 4x, 10x y 40x [2].

4.5. Técnica de Periodic Acid Schiff-Alcian Blue (PAS-AB).

La naturaleza química de la mucina en las células caliciformes puede ser detectada por métodos histoquímicos de tinción diseñados para diferenciar mucinas neutras de mucinas ácidas sialiladas mediante la tinción de Periodic Acid Schiff-Alcian Blue (PAS-AB). Las mucinas neutras se colorean con Periodic Acid Schiff (PAS) de color rojo y las ácidas sialiladas con Alcian Blue (AB) de color azul [10].

Se desparafinó, rehidrató y tiñó un corte con AB pH 2,5, se colocó en solución de ácido peryódico 1 % 3 minutos y en solución reactivo de Schiff de Coleman 5 minutos. Se realizó la deshidratación en alcohol, aclaramiento en xilol y montaje. Las observaciones se realizaron con microscopio óptico (objetivos 10x y 40x).

Se midió la profundidad de 10 criptas del intestino delgado y 10 criptas del intestino grueso con objetivo 40x. A este mismo aumento, se contó el número de células caliciformes por cripta en ambas secciones del intestino grueso y en 10 vellosidades del intestino delgado,

distinguiéndose, según su afinidad tintorial, células caliciformes PAS positivas (rojas) y PAS-AB positivas (púrpura). Las células caliciformes PAS-AB positivas se clasificaron según el patrón de coloración púrpura en patrón difuso (coloración homogénea), patrón en gránulos dispersos (coloración granular heterogénea) y patrón de borde (marcación púrpura en borde luminal o basal de las células caliciformes).

Se cuantificó el número de células caliciformes con marcación positiva por milímetro de vellosidad y milímetro de cripta, tanto en intestino delgado como en intestino grueso.

Se registró el espesor del mucus PAS-AB positivo en ambas secciones intestinales, considerando el promedio de 10 medidas tomadas desde la superficie epitelial hasta la superficie luminal, con objetivo 60x.

5. Resultados y discusión.

5.1. Análisis de morfología intestinal.

La altura promedio de las vellosidades fue de 359.21 μm y el ancho promedio de 111.25 μm . La profundidad promedio de las criptas fue de 269.32 μm en intestino delgado y de 463.92 μm en intestino grueso. La relación cripta: vellosidad fue de 1,3.

Tabla 1. Altura y ancho de 30 vellosidades. Valores promedio, desvío estándar, mínimo (Min) y máximo (Max). Objetivo 10x.

Valor	Altura (μm)	Ancho (μm)
Promedio	359.21	111.25
SD	70.16	18.68
Min	241.07	83.40
Max	541.89	157.61

Tabla 2. Profundidad de 30 criptas. Valores promedio, desvío estándar, mínimo (Min) y máximo (Max). Objetivo 10x.

Profundidad (μm)	Intestino delgado	Intestino grueso
Promedio	269.32	463.92
SD	68.06	79.89
Min	170.46	378.23
Max	469.23	672.05

Figura 1. H&E. Imagen representativa de intestino delgado. Objetivo 10x.

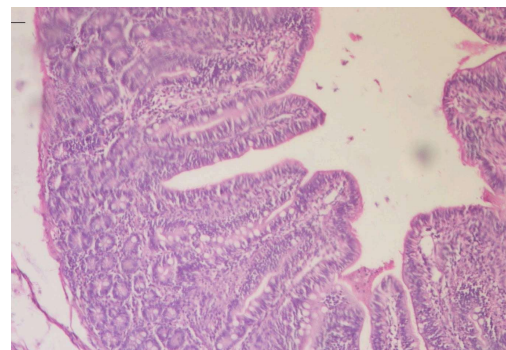


Figura 2. H&E. Imagen representativa de intestino grueso. Objetivo 10x.

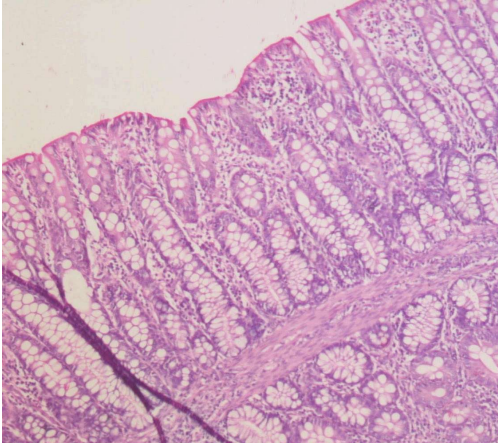
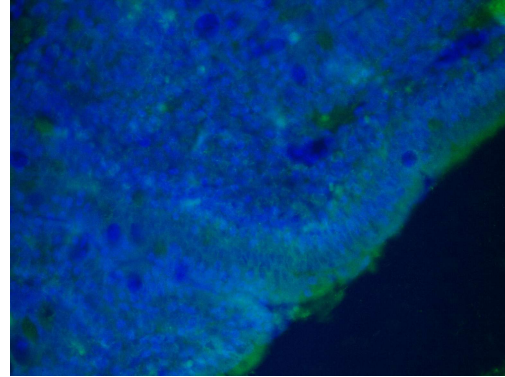


Figura 3. Claudina-3. Inmunofluorescencia. Imagen representativa de marcación positiva en intestino delgado. Objetivo 40x.



5.2. Inmunofluorescencia indirecta.

5.2.1 Proliferación epitelial.

En intestino delgado se observó una leve marcación positiva a KI-67 en lámina propia. En intestino grueso no se observó fluorescencia.

Durante la optimización de la técnica, se había identificado marcación en criptas, células intraepiteliales, lámina propia y tejido linfoide organizado. Las diferencias podrían deberse a la edad del animal o a variaciones en el tiempo de almacenamiento de las muestras previo a su análisis [11].

5.2.2 Uniones estrechas.

Tanto en intestino delgado como en intestino grueso, se observó una leve fluorescencia en las uniones entre las células epiteliales marcadas con Claudina-3.

5.3. Análisis de glicosilación intestinal.

5.3.1 Concanavalina ensiformes (Con A).

En intestino delgado se identificó marcación positiva en glicocálix de intensidad moderada a severa (grado 2-3), en zona supranuclear de células epiteliales de intensidad moderada (grado 2) y en lámina propia de intensidad leve (grado 1). La marcación positiva se identificó en las zonas más superficiales de los pliegues de la mucosa, principalmente en proximidad a la luz intestinal (Tabla 6).

En intestino grueso se identificó coloración pardo-dorada de intensidad severa (grado 3) en glicocálix, células epiteliales y en la totalidad del espesor de la lámina propia.

Las células caliciformes no presentaron coloración pardo-dorada en

ninguna de las secciones de intestino (grado 0) (Tabla 7).

El espesor de la capa de mucus marcado con Con-A fue el menor de los registrados entre las técnicas de PAS-AB y la lectinhistoquímica, lo que sugiere que los glúcidos manosa y glucosa se encontraron en menor proporción que la N-acetil-galactosamina y L-fucosa en el mucus intestinal de cerdos sanos de 35 días, tanto en intestino delgado como en intestino grueso (Tabla 3 y 11).

Tabla 3. Con A. Valores promedio, desvío estándar (SD), mínimo (Min) y máximo (Max) del espesor de la capa de mucus del intestino delgado y grueso.

Espesor (µm)	Intestino delgado	Intestino grueso
Promedio	2.29	1.85
SD	0.834	0.832
Min	1.21	0.893
Max	3.48	3.38

Figura 5. Con-A. Imagen representativa de marcación positiva en intestino delgado. Objetivo 40x.

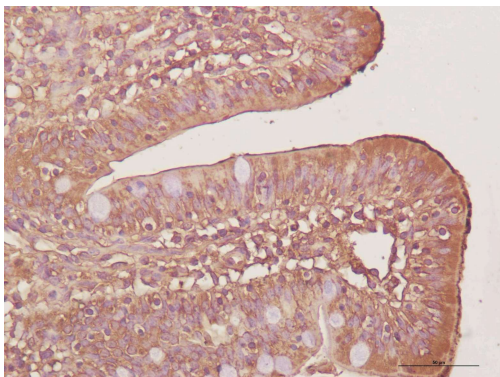
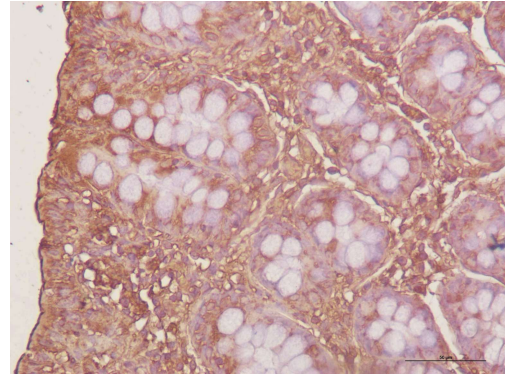


Figura 6. Con-A. Imagen representativa de marcación positiva en intestino grueso. Objetivo 40x.



5. 3. 2. *Glycine Max (SBA)*.

Tanto en intestino delgado como en intestino grueso se identificó marcación positiva en glicocáliz y zona supranuclear de células epiteliales de intensidad severa (grado 3). La intensidad de coloración pardo-dorada en lámina propia aumentó desde el borde basal (grado 1) hacia la superficie luminal (grado 2).

En intestino delgado, el patrón de coloración se evidenció en la zona de los pliegues de la mucosa, donde las células caliciformes presentaron variación en la intensidad de coloración clasificándose en grado 0, 1 y 2, sin un patrón de distribución identificable. En intestino grueso, las células caliciformes no evidenciaron coloración pardo-dorada (grado 0) (Tabla 6 y 7).

En intestino delgado, el espesor de la capa de mucus marcado con SBA fue el mayor de los registrados entre las

técnicas de lectinohistoquímica y PAS-AB, lo que sugiere que el glúcido predominante fue la N-acetil-galactosamina (Tabla 4 y 11).

Tabla 4. SBA. Valores promedio, desvío estándar (SD), mínimo (Min) y máximo (Max) del espesor de la capa de mucus del intestino delgado y grueso.

Espesor (μm)	Intestino delgado	Intestino grueso
Promedio	4.59	3.00
SD	2.00	1.66
Min	2.24	1.00
Max	8.79	6.79

Figura 7. SBA. Imagen representativa de marcación positiva en intestino delgado. Objetivo 40x.

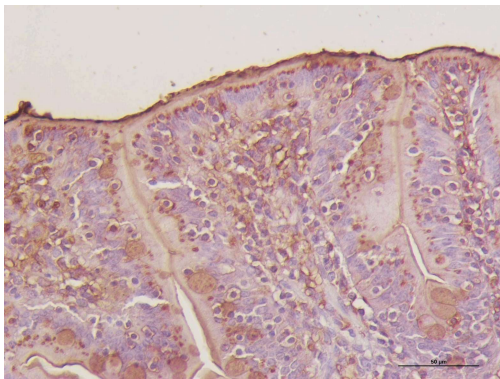
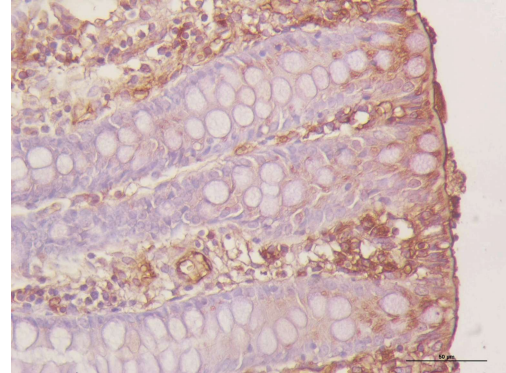


Figura 8. SBA. Imagen representativa de marcación positiva en intestino grueso. Objetivo 40x.



5. 3. 3. *Ulex europaeus* (UEA-1).

En intestino delgado e intestino grueso se identificó coloración pardo-dorada de intensidad severa en glicocáliz y zona supranuclear de células epiteliales (grado 3).

La lámina propia mostró intensidad de coloración leve en intestino delgado (grado 1). En intestino grueso se reconoció un aumento de coloración desde el borde basal (grado 1) hacia la superficie luminal (grado 2).

Las células caliciformes en intestino delgado presentaron distintos grados de intensidad de coloración sin un patrón de distribución identificable (grado 0, 1, 2 y 3), con predominio de grado 3 en las vellosidades. En intestino grueso se identificó gradación del 1 al 3 con predominio de intensidad de coloración moderada (grado 2).

El espesor de la capa de mucus marcado con UEA-1 fue similar en

intestino delgado e intestino grueso, siendo en éste último el de mayor valor entre las lectinas. Este resultado sugiere que la L-fucosa está presente en igual proporción en el mucus de ambas secciones intestinales, y que, de los O-glicanos evaluados, es el predominante en el intestino grueso (Tabla 5 y 11).

Tabla 5. UEA-1. Valores promedio, desvío estándar (SD), mínimo (Min) y máximo (Max) del espesor de la capa de mucus del intestino delgado y grueso.

Espesor (µm)	Intestino delgado	Intestino grueso
Promedio	3.51	3.58
SD	1.76	1.79
Min	1.31	1.72
Max	6.32	6.16

Figura 9. UEA-1. Imagen representativa de marcación positiva en intestino delgado. Objetivo 40x.

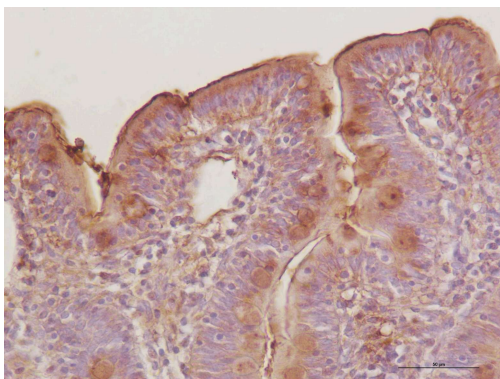
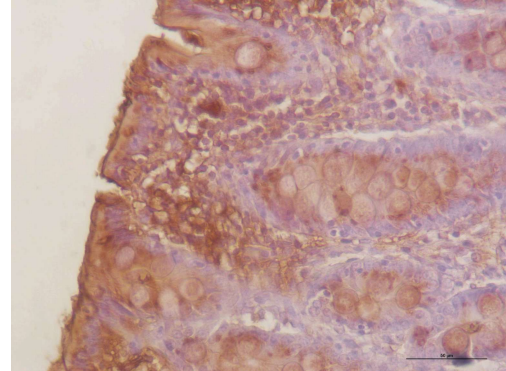


Figura 10. UEA-1. Imagen representativa de marcación positiva en intestino grueso. Objetivo 40x.



Bioquímicamente, estos resultados indican que, tanto en intestino delgado como en intestino grueso, el glicocalix y la zona supranuclear de los enterocitos normales expresan abundantes residuos de carbohidratos manosa (-Man), Glucosa (Glc), N-acetil-galactosamina (Gal-NAc) y L-fucosa (L-fuc).

En el citoplasma de las células caliciformes y en el mucus intestinal existe una variación en los O-glicanos predominantes según las distintas secciones de intestino y la proximidad a la luz del órgano (Tabla 6, 7 y 11).

5.4. Técnica de Periodic Acid Schiff-Alcian Blue (PAS-AB).

Las distintas secciones intestinales mostraron diferencias en cantidad y calidad de marcación positiva a PAS-AB en las células caliciformes.

La coloración roja (PAS positiva) de las mucinas neutras se identificó en el

8,7 % de las células caliciformes de las criptas del intestino grueso; en el 6 % de las criptas del intestino delgado; y en el 1,8 % de las vellosidades del intestino delgado.

A las estructuras PAS-AB positivas, formadas tanto por mucinas neutras como mucinas ácido sialiladas, se las clasificó, según la distribución de la coloración púrpura, en distintos patrones (Tabla 8, 9 y 10).

El patrón difuso, donde la coloración púrpura fue homogénea, se identificó en el 6,8 % y 27 % de las células caliciformes de las criptas del intestino grueso e intestino delgado, respectivamente. En vellosidades, este patrón fue reconocido en el 39,5 % de las células coloreadas.

El patrón en gránulos dispersos de color púrpura se identificó en el 78% de las células caliciformes presentes en las criptas de intestino grueso; en el 46 % de las de intestino delgado y en el 37,7 % de las de las vellosidades.

Las células productoras de moco que mostraron un patrón de borde, con coloración púrpura en el borde luminal o basal, corresponden al 6 % de las presentes en las criptas del intestino grueso y al 20 % tanto de las criptas como de las vellosidades del intestino delgado.

En cuanto al predominio según la sección intestinal y estructura evaluada, en las criptas del intestino grueso la

mayoría de las células caliciformes PAS-AB positivas mostraron un patrón en gránulos dispersos (78 %). Desde la base hacia la superficie de la cripta, se acrecentó el porcentaje de las células marcadas con este tipo de patrón. El patrón difuso, de borde y las células color rojo pudieron identificarse principalmente en la base de las criptas.

En el intestino delgado, las criptas también mostraron un predominio de células PAS-AB positivas con patrón en gránulos dispersos (46 %). En las vellosidades, el patrón en gránulos dispersos y el patrón difuso se identificó en la mayoría de las células caliciformes (37,7 % y 39,5 %, respectivamente).

El 94,4 % de la totalidad de las células coloreadas fueron identificadas de color púrpura (PAS-AB positivas), independientemente del patrón, lo que indica la presencia de mucinas neutras y ácidas sialiladas. Todas mostraron marcación positiva a PAS, lo que bioquímicamente demuestra la presencia de mucinas neutras en el interior de todas las células caliciformes coloreadas. No se reconocieron células caliciformes sin colorear ni de color azul (AB positivas).

En el registro del número de células caliciformes por milímetro de criptas y de vellosidades, los valores fueron mayores a los documentados en el intestino delgado (íleon) de cerdos de 21 días suplementados con pectinas y sus

controles [3]. En las vellosidades se registraron 61 células caliciformes por milímetro (CC/mm), en las criptas de intestino delgado 62 CC/mm y en las criptas de intestino grueso más de 125 CC/mm, ya que la superposición de células caliciformes no permitió un conteo exacto de las mismas (Figura 12). Esta variación podría deberse a la edad y nutrición de los animales evaluados, entre otros factores [13].

El espesor de la capa mucosa en las distintas secciones intestinales mostró valores similares o mayores a los observados en la marcación con las distintas lectinas, siendo el valor promedio de 3.58 μm en intestino delgado (SD 1.815) y de 4.08 μm en intestino grueso (SD 2.82) (Tabla 11).

Figura 11. PAS-AB. Imagen representativa de marcación positiva en superficie de criptas del intestino grueso. Objetivo 40x.

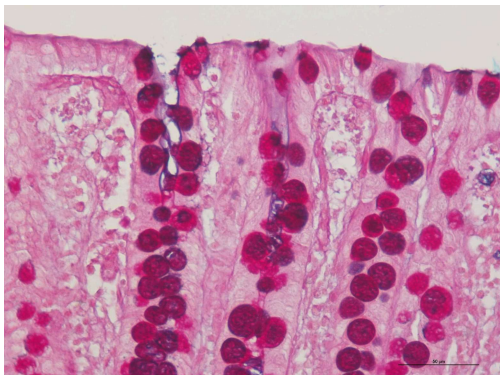


Figura 12. PAS-AB. Imagen representativa de marcación positiva en base de criptas del intestino grueso. Objetivo 40x.

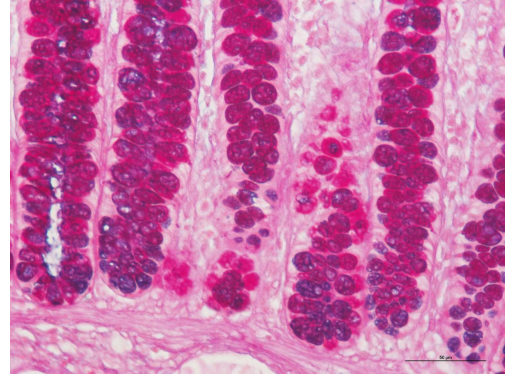


Figura 13. PAS-AB. Imagen representativa de marcación positiva en criptas del intestino delgado. Objetivo 40x.

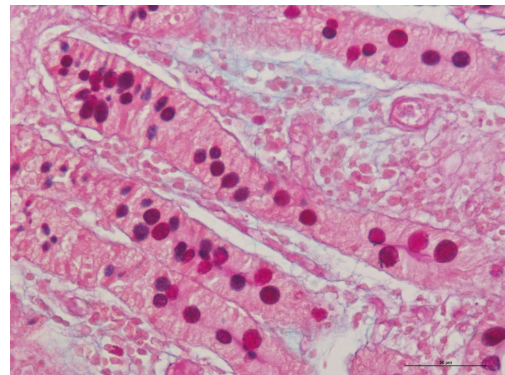


Figura 14. PAS-AB. Imagen representativa de marcación positiva en vellosidades del intestino delgado. Objetivo 40x.



Figura 15. PAS-AB. Imagen representativa de marcación positiva en capa mucosa del intestino grueso. Objetivo 40x.

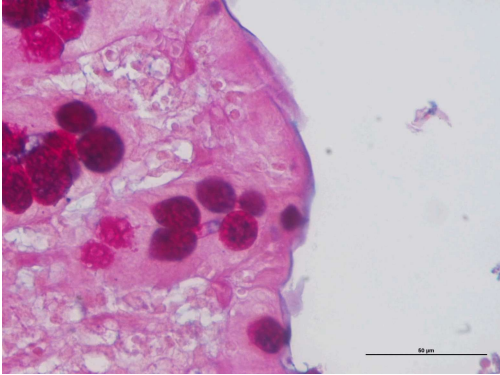


Figura 16. PAS-AB. Imagen representativa de marcación positiva en capa mucosa del intestino delgado. Objetivo 40x.

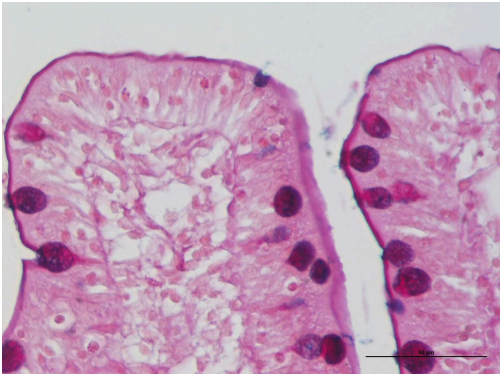


Tabla 6. Lectinohistoquímica. Gradación de marcación positiva a Con-A, SBA y UEA-1 según ubicación histológica e intensidad de coloración (0-3) en intestino delgado*.

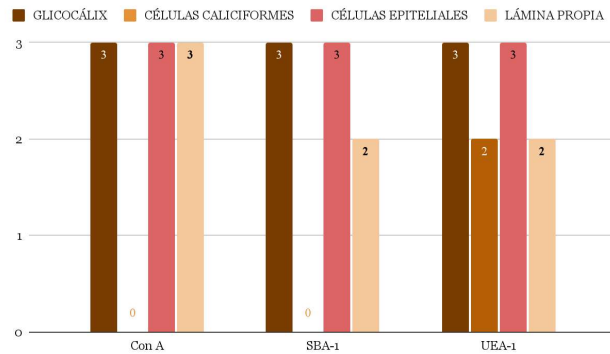
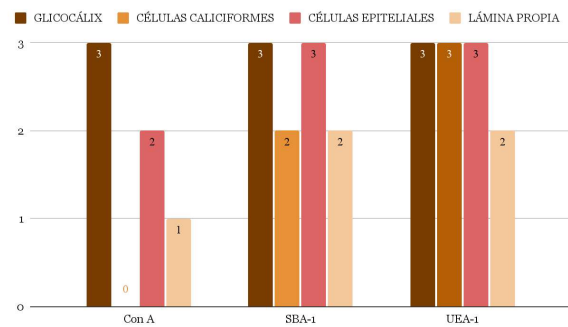


Tabla 7. Lectinohistoquímica. Gradación de marcación positiva a Con-A, SBA y UEA-1 según ubicación histológica e intensidad de coloración (0-3) en intestino grueso*.



*En las estructuras donde la gradación tomó más de un valor (0-3), se consideró al grado de intensidad de coloración predominante para el armado de las tablas. En el caso de no predominar ningún grado de intensidad de coloración, se consideró al valor más alto.

Tabla 8. PAS-AB. Vellosoidad intestinal. Conteo y clasificación de células caliciformes según afinidad tintorial y patrón de coloración.

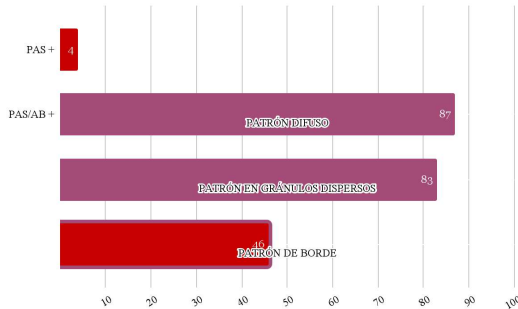


Tabla 9. PAS-AB. Criptas de intestino delgado. Conteo y clasificación de células caliciformes según afinidad tintorial y patrón de coloración.

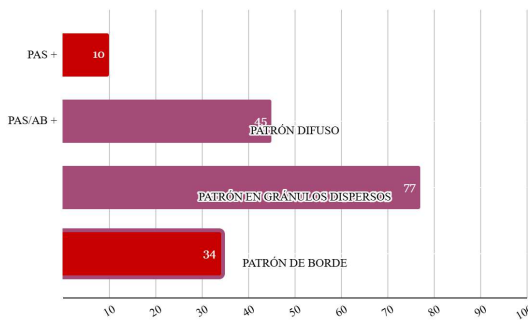


Tabla 10. PAS-AB. Criptas de intestino grueso. Conteo y clasificación de células caliciformes según afinidad tintorial y patrón de coloración.

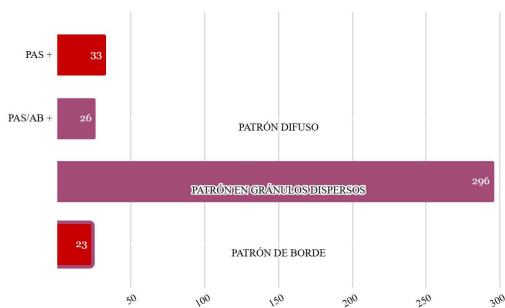
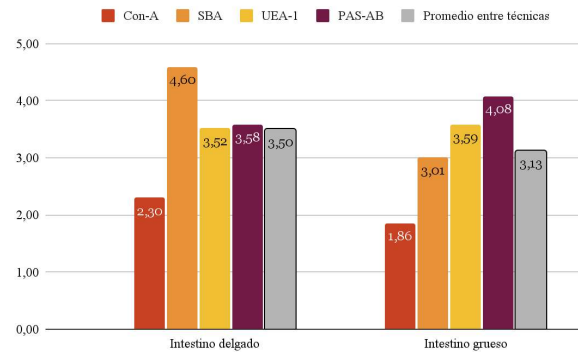


Tabla 11. Lectinohistoquímica. PAS-AB. Espesor promedio de la capa de mucus (μm) en intestino delgado e intestino grueso. Valor promedio entre las distintas técnicas.



6. Conclusiones.

El estrés postdestete induce alteraciones intestinales asociadas al cambio dietario, disbiosis y procesos inflamatorios subclínicos que afectan negativamente el rendimiento productivo.

En este trabajo se realizó el análisis morfométrico y funcional del intestino sano mediante técnicas histológicas, histoquímicas e inmunohistoquímicas en un cerdo de 35 días, con el objetivo que sea una referencia para futuras intervenciones con probióticos de la especie *Kluyveromyces marxianus*.

Se seleccionaron softwares y técnicas para la evaluación de vellosidades y criptas mediante tinciones histológicas convencionales.

La tinción de PAS-AB permitió la cuantificación y clasificación de las células

caliciformes según su patrón de coloración, así como también permitió la evaluación de la capa de mucus en los diferentes segmentos intestinales. Se caracterizó la composición de O-glicanos mediante lectinhistoquímica en el mucus, las células caliciformes, las células epiteliales y la lámina propia, evaluando la intensidad de la coloración pardo-dorada según la lectina utilizada (Con-A, SBA, UEA-1).

El espesor de la capa de mucus se comparó entre las técnicas PAS-AB y lectinhistoquímica. Los resultados indican que, en intestino delgado, el mucus está predominantemente compuesto por N-acetil-galactosamina, en igual proporción por L-fucosa y la sumatoria de mucinas neutras y ácidas sialiladas, y en menor medida por manosa y glucosa. En la composición del mucus del intestino grueso predominaría la sumatoria de mucinas neutras y ácidas sialiladas, seguida en orden decreciente por los O-glicanos L-fucosa, N-acetil-galactosamina, manosa y glucosa.

Mediante inmunofluorescencia indirecta se evaluó la proliferación epitelial (Ki-67) y la integridad de las uniones estrechas (Claudina-3), demostrando que estas técnicas resultan aplicables para el estudio de los efectos del estrés posdestete.

Se seleccionaron, estandarizaron y optimizaron técnicas orientadas al análisis del potencial de las levaduras del género *Kluyveromyces* en la prevención de la disbiosis intestinal, con el objetivo de reducir la incidencia de diarreas y mejorar la conversión alimenticia en lechones al momento del destete.

7. Bibliografía

- 1) Gresse, R., Chaucheyras-Durand, F., Fleury, M. A., Van de Wiele, T., Forano, E., & Blanquet-Diot, S. (2017). Gut Microbiota Dysbiosis in Postweaning Piglets: Understanding the Keys to Health. *Trends in microbiology*, 25(10), 851–873.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.004>
- 2) Soares, I., Belote, B. L., Santin, E., Dal Pont, G. C., & Kogut, M. H. (2022). Morphological Assessment and Biomarkers of Low-Grade, Chronic Intestinal Inflammation in Production Animals. *Animals: an open access journal from MDPI*, 12(21), 3036.
<https://doi.org/10.3390/ani12213036>
- 3) Wen, X., Zhong, R., Dang, G., Xia, B., Wu, W., Tang, S., Tang, L., Liu, L., Liu, Z., Chen, L., & Zhang, H. (2022). Pectin supplementation ameliorates intestinal epithelial barrier function damage by modulating intestinal microbiota in lipopolysaccharide-challenged piglets. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*,

- 109, 109107.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109107>.
- 4) Wang, J., Liu, S., Ma, J., Dong, X., Long, S., & Piao, X. (2023). Growth performance, serum parameters, inflammatory responses, intestinal morphology and microbiota of weaned piglets fed 18% crude protein diets with different ratios of standardized ileal digestible isoleucine to lysine. *Animal Nutrition*, 16, 313-325.
<https://doi.org/10.1016/j.aninu.2023.11.008>
- 5) Moxley, R. A., & Duhamel, G. E. (1999). Comparative pathology of bacterial enteric diseases of swine. *Advances in experimental medicine and biology*, 473, 83–101.
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4143-1_7.
- 6) Perfumo, C. J., Quiroga, M. A., & Machuca, M. A. (2019). Compendio de clínica y sanidad de los cerdos.
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/80299>
- 7) Pendón, M. D., Madeira, J. V., Romanin, D. E., Rumbo, M., Gombert, A. K., & Garrote, G. L. (2021). A biorefinery concept for the production of fuel ethanol, probiotic yeast, and whey protein from a by-product of the cheese industry. *Applied Microbiology And Biotechnology*, 105(9), 3859-3871.
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11278-y>
- 8) Xia, B., Zhong, R., Wu, W., Luo, C., Meng, Q., Gao, Q., Zhao, Y., Chen, L., Zhang, S., Zhao, X., & Zhang, H. (2022). Mucin O-glycan-microbiota axis orchestrates gut homeostasis in a diarrheal pig model. *Microbiome*, 10(1).
<https://doi.org/10.1186/s40168-022-01326-8>
- 9) Machuca, M. A. (2007). *ENTEROPATÍA PROLIFERATIVA PORCINA: DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS PARA Lawsonia intracellularis Y ESTUDIOS ANATOMOPATOLÓGICOS* [Tesis doctoral, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata]. SEDICI.
<https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/1582>
- 10) Brown, P., Miller, B., Stokes, C., Blazquez, N., & Bourne, F. (1988). Histochemistry of mucins of pig intestinal secretory epithelial cells before and after weaning. *Journal Of Comparative Pathology*, 98(3), 313-323.
[https://doi.org/10.1016/0021-9975\(88\)90040-0](https://doi.org/10.1016/0021-9975(88)90040-0)
- 11) Sánchez Croce A. G., Errea A., Rumbo M., & Machuca M. (2025). PUESTA A PUNTO DE INMUNOFLOURESCENCIA INDIRECTA CONTRA KI-67 EN INTESTINO DELGADO DE CERDO. *Presentado en XIV Jornadas de*

Jóvenes Investigadores, FCV, UBA.

https://www.fvet.uba.ar/jovenes_invest_2025/libroderesumenes.pdf

- 12) LEV, R., & SPICER, S. S. (1964). SPECIFIC STAINING OF SULPHATE GROUPS WITH ALCIAN BLUE AT LOW PH. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 12, 309. <https://doi.org/10.1177/12.4.309>
- 13) Baum, B., Liebler-Tenorio, E. M., Enss, M. L., Pohlenz, J. F., & Breves, G. (2002). *Saccharomyces boulardii* and *bacillus cereus* var. *Toyoi* influence the morphology and the mucins of the intestine of pigs. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 40(5), 277–284. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30116>

8. Financiamiento.

Laboratorio de Patología Especial Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata (LAPEVET-FCV-UNLP).

Instituto de Inmunología y Fisiopatología, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IIFP-CONICET-UNLP).

9. Agradecimiento.

A mis tutores. A mis amigos del LAPEVET.

40.- Virología Molecular

Estudio de la circulación del virus del papiloma humano en la población de Salto, Uruguay

Autor: Fernandez-Sabatella, Camila; camilafsabatella@gmail.com

Co-autores: Baccardatz, Natalia; Cardozo, Eugenia; Castro, Sebastián; Corrales, Gonzalo;
Jacques, Joaquín; Monzon, Lucía; Sica, Natalia.

Orientadores: Victoria, Matías; mativicmon@gmail.com. Castells, Matías;
matiascastellsbauer@gmail.com. Colina, Rodney; rodneycolina1@gmail.com.

Laboratorio de Virología, Depto. de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Universidad
de la República.

Resumen

El virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) se transmite principalmente por contacto sexual, infectando epitelios mucosos y cutáneos. Está asociado a diversas afecciones clínicas, desde verrugas comunes hasta cáncer de cuello uterino (CC, por sus siglas en inglés). Los genotipos se clasifican según su riesgo oncogénico: los de alto riesgo (HPV-HR), como los tipos 16 y 18, están asociados al CC; los de bajo riesgo (HPV-LR), como el 6 y 11, a verrugas anogenitales. En este estudio se identificaron genotipos de HPV en muestras clínicas (hisopados cervicales) y ambientales (aguas residuales) en Salto, Uruguay, para evaluar la utilidad de la vigilancia ambiental. Se aplicó PCR cualitativa, secuenciación Sanger y secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). El HPV fue hallado en el 45% de las muestras clínicas y en el 75% de las ambientales. Los tipos más prevalentes en ambos tipos de muestra fueron el 6 y el 16, y se detectaron también los tipos 31, 66 y 81, entre otros, reflejando una alta diversidad genética. Además, se observó una variación estacional en la frecuencia de algunos genotipos, como el 66 y el 31. Estos resultados detectan el valor de la epidemiología basada en aguas residuales (EBAR) como estrategia complementaria para monitorear la circulación de HPV en la población, especialmente en contextos con baja cobertura vacunal o escasa información clínica.

Introducción

El HPV ha sido observado desde la antigüedad en el contexto de enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, su carácter infeccioso no fue demostrado hasta inicios del siglo XX, cuando Ciuffo (1907, citado en zur Hausen, 2008) logró inducir lesiones en humanos a partir de un extracto libre de células. Años más tarde, Shope y Hurst (1933) identificaron el primer papilomavirus con capacidad oncogénica, evidenciando el potencial tumoral de estos virus.

Inicialmente, el HPV fue clasificado junto a los poliomavirus en la familia Papovaviridae por similitudes morfológicas, pero los avances en biología molecular revelaron diferencias genómicas que llevaron a su reubicación en la familia Papillomaviridae (de Villiers et al., 2004). Esta incluye una gran diversidad de virus ADN que infectan epitelios escamosos en vertebrados, y en humanos se han identificado más de 200 genotipos, de los cuales cerca de 40 infectan la mucosa genital (Trottier y Burchell, 2009).

La clasificación del HPV se basa principalmente en la secuenciación del gen L1, que codifica la proteína principal de la cápside. Dentro de los más de 30 géneros de la familia *Papillomaviridae*, solo cinco infectan humanos, siendo *Alphapapillomavirus* el más relevante clínicamente. Este agrupa genotipos de alto riesgo (HPV-HR), como los tipos 16, 18, 31 y 33, vinculados a lesiones precancerosas y cánceres, y de bajo riesgo (HPV-LR), como los tipos 6, 11, 40 y 42, asociados a verrugas benignas (Muñoz et al., 2003; Seyoum et al., 2022).

Desde el punto de vista estructural, El HPV es un virus ADN circular de doble cadena, no envuelto, con una cápside icosaédrica formada por las proteínas L1 y L2. Su genoma (~7900-8000 pb) se divide en tres regiones funcionales: la temprana (E), involucrada en la replicación; la tardía (L), que codifica las proteínas estructurales; y la región reguladora LCR. L1 es la base de las vacunas profilácticas actuales por su capacidad de formar partículas similares a virus (VLPs) (Harden y Munger, 2017).

Las proteínas virales E1 y E2 son esenciales para la replicación y

mantenimiento del genoma viral, mientras que E4 y E5 contribuyen a la disrupción del citoesqueleto y evasión inmune. Las oncoproteínas E6 y E7 favorecen la transformación celular al interferir con p53 y pRb, promoviendo la proliferación y evitando la apoptosis (Jiang y Yue, 2014).

El ciclo del HPV está estrechamente ligado a la diferenciación del epitelio. El virus infecta células basales a través de microlesiones, se replica como episoma en niveles bajos y se amplifica a medida que las células ascienden hacia la superficie, donde se ensamblan nuevos viriones que se liberan con la descamación celular, sin causar lisis (Harden y Munger, 2017).

En la mayoría de los casos, la infección por HPV es transitoria y se resuelve espontáneamente. Sin embargo, en aproximadamente un 10 %, especialmente con genotipos de alto riesgo, puede persistir y dar lugar a integración del ADN viral en el genoma del hospedador. Esta integración, que suele interrumpir el gen E2, favorece la sobreexpresión de E6 y E7, contribuyendo al desarrollo de cáncer cervical (Schiffman et al., 2007; Molina et al., 2024). También se ha descrito una forma de latencia viral que puede reactivarse ante inmunosupresión (Maglennon y Doorbar, 2012).

Epidemiológicamente, el HPV es la ITS más común a nivel mundial, con una prevalencia estimada del 80 % entre personas sexualmente activas. Se le atribuyen cerca de 660.000 casos de cáncer al año, siendo el cáncer de cuello uterino el más frecuente y una de las principales causas de muerte en mujeres, especialmente en regiones con bajos recursos (CDC, 2024; WHO, 2024; Serrano et al., 2018).

En Uruguay, a pesar de los programas de tamizaje como el Papanicolaou y el test de HPV, el cáncer cervical sigue siendo un problema relevante. La incidencia y mortalidad ajustadas son de 14,4 y 6,4 por 100.000 mujeres, respectivamente. Estudios nacionales reportan prevalencias de infección por HPV entre 12,5 % y 42 %, siendo el tipo 16 el más frecuente (Rodríguez et al., 2019; Berois et al., 2014). El test de HPV ha demostrado mayor sensibilidad que el PAP para detectar lesiones precancerosas (CIN2+), promoviendo su uso como herramienta primaria de tamizaje.

Un enfoque innovador es la vigilancia ambiental del HPV, que ha permitido detectar genotipos oncogénicos como el 16 y 31 en aguas residuales de Salto, Uruguay, mediante PCR (Victoria et al., 2022). Aunque no se ha confirmado la

viabilidad infectiva del virus en estas aguas, esta estrategia representa una herramienta valiosa para monitorear la circulación comunitaria y reforzar políticas de prevención (La Rosa et al., 2013).

Objetivos

Objetivo general

El objetivo general de este proyecto fue detectar y caracterizar los genotipos de HPV circulantes en la población de Salto, Uruguay, a partir de muestras clínicas y ambientales, con el fin de evaluar la utilidad de la vigilancia ambiental como complemento a la vigilancia clínica.

Objetivos específicos

1. Identificar los genotipos de HPV circulantes en pacientes ginecológicas.
2. Caracterizar los genotipos presentes en las aguas residuales de la ciudad de Salto.
3. Analizar las frecuencias de los genotipos de alto y bajo riesgo, y cotejarlas con las manifestaciones clínicas observadas.
4. Realizar estudios evolutivos de los diferentes genotipos detectados, tanto en muestras clínicas como en aguas residuales.

Materiales y métodos

Este estudio combinó la vigilancia ambiental con el análisis de muestras clínicas, con el objetivo de evaluar la circulación del HPV en la ciudad de Salto, Uruguay. Las muestras clínicas fueron recolectadas mediante raspado del exocérvix y endocérvix a través del procedimiento de Papanicolaou (PAP), a mujeres atendidas en centros de salud públicos y privados de la ciudad de Salto. La recolección se realizó entre septiembre de 2022 y agosto de 2023, y participaron mujeres que previamente habían obtenido un resultado positivo en el test de PAP. En total, se obtuvieron 140 muestras clínicas. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del CENUR Litoral Norte (Exp. N° 311170 500484 21) y todas las participantes firmaron un consentimiento informado.

Paralelamente, se recolectaron muestras mensuales de aguas residuales durante el mismo período. Las muestras se obtuvieron en el afluente de la planta de tratamiento de aguas residuales de la ciudad de Salto (OSE) que cubre aproximadamente el 86% de la población urbana. En cada oportunidad, se recolectaron 500 mL de agua residual,

siguiendo protocolos estandarizados de recolección, transporte y conservación, incluyendo la refrigeración inmediata a 4 °C y el traslado al laboratorio.

Las muestras ambientales fueron sometidas a un proceso de concentración viral mediante el método de precipitación con polietilenglicol (PEG), basado en el protocolo de Lewis y Metcalf (1988) y adaptado por Masachessi et al. (2022) para optimizar su uso en matrices urbanas. A cada muestra se le adicionaron 50 µL del fago PP7 (1E9 copias/mL) como control interno. El proceso incluyó etapas sucesivas de centrifugación, ajuste de pH, precipitación con PEG 6000 y cloruro de sodio, e incubaciones controladas, obteniéndose finalmente un concentrado de 5 mL, equivalente a una concentración 100 veces mayor respecto al volumen inicial.

Luego del proceso de concentración, se procedió a la extracción de ácidos nucleicos tanto de las muestras clínicas como de las ambientales. Para ello se utilizó el kit comercial QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN®), basado en columnas de sílice y tecnología de adsorción selectiva de ARN en presencia de sales caotrópicas. Este método permitió obtener ARN de alta calidad y pureza, adecuado para técnicas de amplificación como la

PCR y la secuenciación, esenciales para la detección sensible del HPV. El protocolo incluyó etapas de lisis, adsorción del ARN viral, lavados secuenciales para eliminar impurezas, y una elución final en buffer libre de nucleasas.

Una vez completado el proceso de extracción de ácidos nucleicos, se procedió a la detección del ADN viral del virus del papiloma humano (HPV) mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una herramienta altamente sensible y específica para identificar material genético viral tanto en muestras clínicas como ambientales. En este estudio se aplicó la técnica de PCR anidada (nested PCR) basada en dos rondas sucesivas de amplificación: la primera con los cebadores MY09 y MY11, y la segunda con los cebadores GP5+ y GP6+, dirigidos a la región L1 del genoma del HPV.

Se utilizó el protocolo desarrollado por van den Brule et al. (2002). La primera ronda de PCR se llevó a cabo en una mezcla de 20 µL que incluía MangoMix™ (Meridian Bioscience, USA), los cebadores mencionados, dimetilsulfóxido (DMSO), y 5 µL de ADN molde. Las condiciones térmicas incluyeron una desnaturalización inicial a 95 °C por 3

minutos, seguida de 40 ciclos de 95 °C por 30 segundos, 46 °C por 45 segundos y 72 °C por 30 segundos, finalizando con una extensión a 72 °C por 5 minutos. En la segunda ronda, se utilizaron 3 µL del producto de la primera amplificación como molde en una mezcla de 22 µL con los cebadores GP5+/GP6+ y las mismas condiciones químicas. El protocolo térmico para esta segunda etapa se optimizó para mejorar la especificidad y sensibilidad de la detección, minimizando la amplificación inespecífica y permitiendo detectar ADN viral incluso en muestras con baja carga o fragmentación.

Adicionalmente, algunas muestras de agua residual fueron sometidas a PCR en tiempo real (qPCR) utilizando el mix SensiFAST SYBR® No-ROX y los mismos cebadores GP5+/GP6+, siguiendo el protocolo de Araujo et al. (2009). La identificación de productos específicos se realizó mediante análisis de curvas de melting, considerando positivas aquellas que presentaron valores entre 77 °C y 82 °C, mientras que los dímeros de cebadores mostraron un melting inferior (≈ 73 °C).

Como controles internos del proceso, se incorporaron estrategias distintas según el tipo de muestra. Para las muestras clínicas, se evaluó la amplificación del gen

β -globina, un marcador humano endógeno que permite verificar la calidad del ADN extraído y descartar inhibiciones en la reacción de PCR. La detección se realizó mediante PCR convencional, empleando los cebadores GH20 y PC04 (0.4 µM), MangoMix™, DMSO y 5 µL de ADN en una mezcla final de 25 µL. Las condiciones de amplificación incluyeron 35 ciclos con una temperatura de alineamiento de 55 °C por 30 segundos (Resnick et al., 1990). El producto esperado, de 268 pb, se visualizó por electroforesis en gel de agarosa al 2%.

En el caso de las muestras de aguas residuales, se utilizó el bacteriófago PP7 como control del proceso, evaluando así la eficiencia global de concentración, extracción y detección de ácidos nucleicos. La detección de PP7 se realizó por RT-qPCR con cebadores 247f/320r y la sonda 274p, utilizando el kit SensiMix II Probe 2X en una mezcla de 20 µL y condiciones térmicas estandarizadas: desnaturalización inicial a 95 °C por 3 minutos seguida de 45 ciclos de 95 °C por 10 segundos y 60 °C por 50 segundos (Rajal et al., 2007). La inclusión de este control permite estimar la eficiencia del proceso y detectar potenciales inhibiciones que afectarían la sensibilidad del ensayo.

Los productos amplificados por nested PCR fueron visualizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2% teñido con GelRed™ o GoodView, lo que permitió confirmar la presencia de los fragmentos esperados (449 pb para la primera ronda y 140 pb para la segunda). Los amplicones con bandas claras y específicas fueron purificados mediante el kit Zymo Research DNA Clean & Concentrator, basado en columnas de sílice, eliminando restos de cebadores, nucleótidos, enzimas y sales que podrían interferir en la posterior secuenciación.

La cuantificación del ADN amplificado se realizó de forma semicuantitativa mediante la comparación visual de la intensidad de las bandas en gel frente a un marcador de peso molecular (GeneRuler 100 bp DNA Ladder) con estándares de concentración conocidos. Muestras que presentaban fluorescencia similar o superior a las bandas de referencia (por ejemplo, 500 bp con 40 ng) fueron consideradas aptas para secuenciación.

La secuenciación se realizó de acuerdo con el tipo de muestra. En el caso de las clínicas, se utilizó secuenciación Sanger con los cebadores de la segunda ronda, y las secuencias obtenidas fueron editadas con el software SeqMan (DNASTAR

Lasergene), determinando los genotipos mediante la herramienta L1 Taxonomy Tool disponible en el sitio de PaVE (PapillomaVirus Episteme). Para las aguas residuales, los amplicones fueron cuantificados por fluorometría con Qubit (ThermoFisher Scientific), agrupados equimolarmente según la estación del año y secuenciados mediante secuenciación de nueva generación (NGS) utilizando bibliotecas TruSeq Nano DNA (Illumina) y el sistema HiSeq2500 con lecturas pareadas de 100 pb. Las secuencias crudas fueron procesadas en Geneious Prime® 2021, donde se eliminaron adaptadores, duplicados, se fusionaron las lecturas y se eliminaron quimeras. Finalmente, las lecturas fueron alineadas a una base de datos personalizada de 442 genomas de HPV recuperados del repositorio PaVE.

Para analizar la relación entre variables clínicas y ambientales, así como la distribución de genotipos de HPV en ambos tipos de muestras, se aplicaron pruebas de Chi-cuadrado para variables categóricas y pruebas de proporciones. En los casos con frecuencias bajas, se redujo el número de observaciones o se utilizaron simulaciones para calcular valores p más precisos. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software R (<https://www.r-project.org/>).

Resultados y discusión

Este estudio analizó la presencia de HPV en muestras clínicas y de aguas residuales recolectadas en paralelo durante un año en Salto, Uruguay, con el objetivo de obtener datos epidemiológicos sobre los genotipos de alto y bajo riesgo en circulación. La comparación entre ambas matrices permitió describir con mayor precisión la diversidad genética del virus en la población. Aunque la vigilancia basada en aguas residuales (EBAR) ha sido utilizada desde hace décadas para monitorear poliovirus y adquirió gran relevancia durante la pandemia de COVID-19 (WHO, 2003; Rashid et al., 2024), este sería el primer trabajo en Salto que compara directamente los genotipos detectados en muestras clínicas con los hallados en aguas residuales (Victoria et al., 2022; Di Bonito et al., 2017; Mejias-Molina et al., 2024). La aplicación de secuenciación masiva por

amplicones (NGS) en las muestras ambientales permitió además una caracterización más detallada de la diversidad de HPV en la comunidad.

Se analizaron 140 muestras cervicales de mujeres previamente diagnosticadas como positivas para HPV mediante PAP, de las cuales el 45% resultaron positivas por PCR, detectándose coinfecciones en el 13% de los casos. Todas las muestras superaron el control de calidad mediante amplificación del gen β -globina. En los hallazgos citológicos, se observaron citologías normales y ASC-US en menores de 50 años, lesiones CIN2 entre los 41 y 50 años y en mayores de 61, y lesiones CIN3 en los grupos de 31 a 50 años y también en mayores de 61. Se encontró una asociación significativa entre los resultados citológicos y la edad ($p = 0,05$), aunque no se evidenció correlación entre la clasificación del HPV y la citología, ni entre el tipo viral y el grupo etario.

	Grupo por edad				
	≤30	31-40	41-50	51-60	≥61
Citología					
Normal	2/12 (17%)	3/13 (23%)	2/12 (17%)	-	-
ASCUS	1/12 (8%)	-	-	-	-
CIN1	9/12 (75%)	9/13 (69%)	5/12 (42%)	1/1 (100%)	-
CIN2	-	-	2/12 (17%)	-	1/2 (50%)
CIN3	-	1/13 (8%)	3/12 (25%)	-	1/2 (50%)
Total	12	13	12	1	2
HPV clasificación					
no. de genotipos HPV-HR	6	10	9	-	1
no. de genotipos HPV-LR	6	5	2	-	1

Tabla 1. Distribución del análisis citológico del procedimiento PAP y clasificación del HPV según los grupos de edad de las pacientes.

En total, se identificaron 21 genotipos distintos de HPV en las muestras clínicas, de los cuales 10 (48%) fueron clasificados como HPV-HR, 5 (24%) como HPV-LR y 6

(29%) no pertenecieron a ninguna de estas categorías. Entre las 55 muestras positivas para HPV con genotipos determinados, los tipos HPV-HR estuvieron presentes en el 49,0% (27/55)

de los casos, los tipos HPV-LR en el 25,5% (14/55) y los no clasificados representaron el 25,5% restante (14/55). Una muestra se detectó como coinfección con los genotipos 16 y 18, y otras 7 muestras presentaron coinfecciones sin identificación individual de genotipos.

Además, no se pudo determinar el genotipo en una muestra. Los genotipos HPV-6 y HPV-16 fueron los más prevalentes con el 15% (8/55) y el 18% (10/55) de muestras positivas, respectivamente, lo que coincide con estudios regionales previos (figura 1).

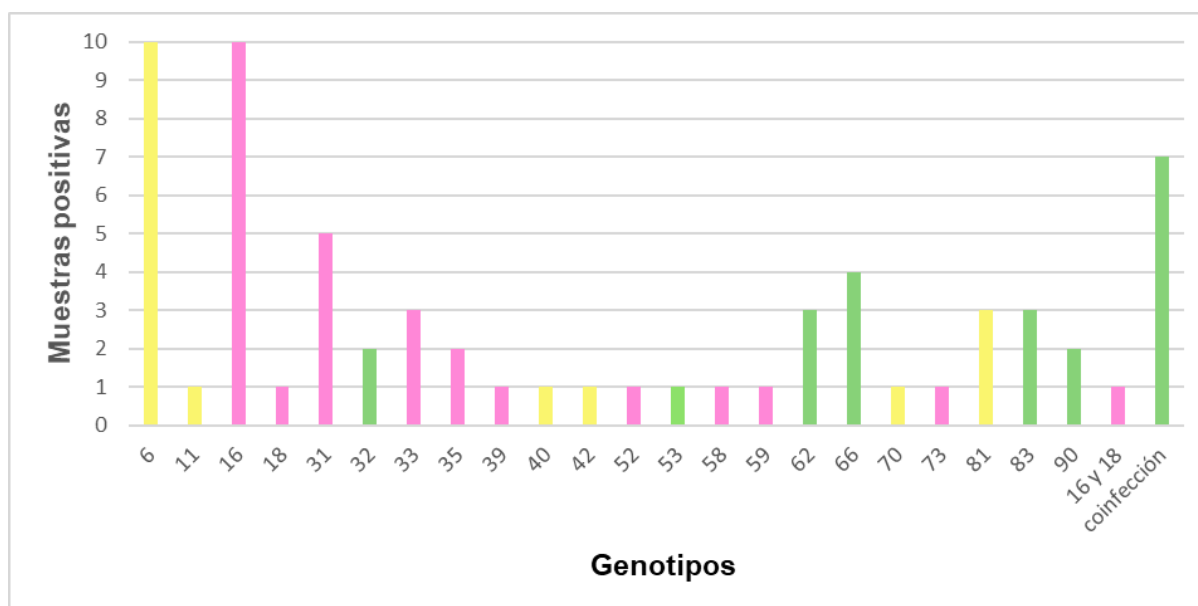


Figura 1. Distribución de genotipos detectados en muestras clínicas. En rosado se muestran los genotipos de alto riesgo (HPV-HR), en amarillo los de bajo riesgo (HPV-LR) y en verde los genotipos que no se encuentran en ninguna categoría.

La vigilancia ambiental incluyó el análisis de 12 muestras mensuales de aguas residuales recolectadas en el afluente de la planta de tratamiento de OSE en la ciudad de Salto. Como control del procedimiento, se empleó el bacteriófago PP7, que fue recuperado con éxito en el 100% de las muestras, con

concentraciones que oscilaron entre $7,1 \times 10^6$ y $5,6 \times 10^7$ copias/mL, evidenciando una eficiencia constante a lo largo del estudio. El ADN del HPV fue detectado en 9 de las 12 muestras (75%), una prevalencia que supera la reportada por Victoria et al. (2022) en la misma ciudad (34%), y también es más alta que

la informada en estudios internacionales, como los de Ahmed et al. (2024) y Shaheen et al. (2024), que registran entre 24,4% y 35% en Egipto. Otras investigaciones han documentado prevalencia que varían entre 17% y 81% (Symonds et al., 2008; La Rosa et al., 2013), lo que sugiere que estas diferencias pueden estar relacionadas con la dinámica viral local, la cobertura vacunal, las costumbres sexuales, la sensibilidad de los métodos o las características del saneamiento.

La cuantificación del ADN del HPV en aguas residuales mediante qPCR reveló concentraciones que variaron entre 8.977 y 23 copias genómicas/L, con una distribución desigual a lo largo del año. Estos niveles son inferiores a los reportados por Shaheen et al. (2024) en

Egipto ($6,02 \times 10^4$ a $5,3 \times 10^4$ copias/L), lo que sugiere que factores como la densidad poblacional, el tipo de saneamiento, la tasa de aclaramiento viral, la cobertura vacunal, las condiciones climáticas y la degradación ambiental del ADN viral pueden influir en los niveles detectados. La consistencia en la recuperación del fago PP7 durante todo el período de muestreo es comparable a la informada por Victoria et al. (2022), reforzando la confiabilidad del control utilizado.

En las muestras de aguas residuales analizadas por NGS se obtuvieron 258.866 lecturas que permitieron identificar 28 genotipos de HPV distintos: 9 HPV-HR, 6 de HPV-LR y 13 que no fueron clasificados en estos grupos (figura 2).

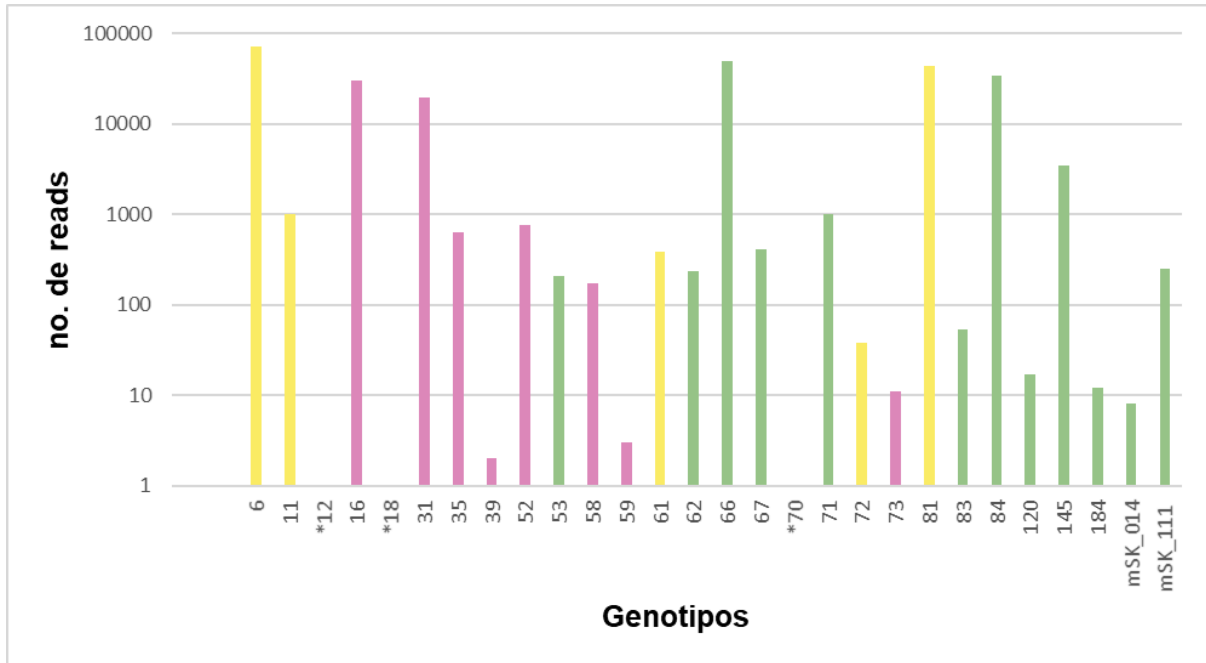


Figura 2. Distribución de los genotipos detectados en las muestras de aguas residuales. En rosado se indican los genotipos de alto riesgo (HPV-HR), en amarillo los genotipos de bajo riesgo (HPV-LR) y en verde los genotipos que no pertenecen a ninguna de estas dos categorías. *: genotipos con una sola lectura.

En conjunto, se identificaron 32 genotipos únicos en todo el estudio, de los cuales 28 (88%) estuvieron presentes en aguas residuales, lo que destaca la utilidad de este tipo de matriz para capturar una representación amplia de la diversidad viral en la población. No obstante, cuatro genotipos se encontraron exclusivamente en muestras clínicas, lo que subraya la necesidad de integrar estrategias clínicas y ambientales en la vigilancia del HPV.

Entre los genotipos más frecuentes en los dos tipos de muestras sobresalieron los de alto riesgo HPV-16 y HPV-31, junto con

HPV-6, que es de bajo riesgo (tabla 2). Esto es consistente con estudios nacionales y regionales que también muestran al HPV-16 como el tipo más prevalente en lesiones cervicales y como el más común en estudios internacionales (Berois et al., 2014; Ramas et al., 2013; Correa et al., 2022). Además, los tipos HPV-6 y HPV-81 fueron los más comunes entre los de bajo riesgo en las muestras clínicas, igual que en estudios uruguayos anteriores (Ramas et al., 2013). Cabe señalar que el HPV-6 y el HPV-66 estuvieron presentes en aguas residuales durante todo el año, de acuerdo con

estudios realizados en España
(Martínez-Puchol et al., 2020).

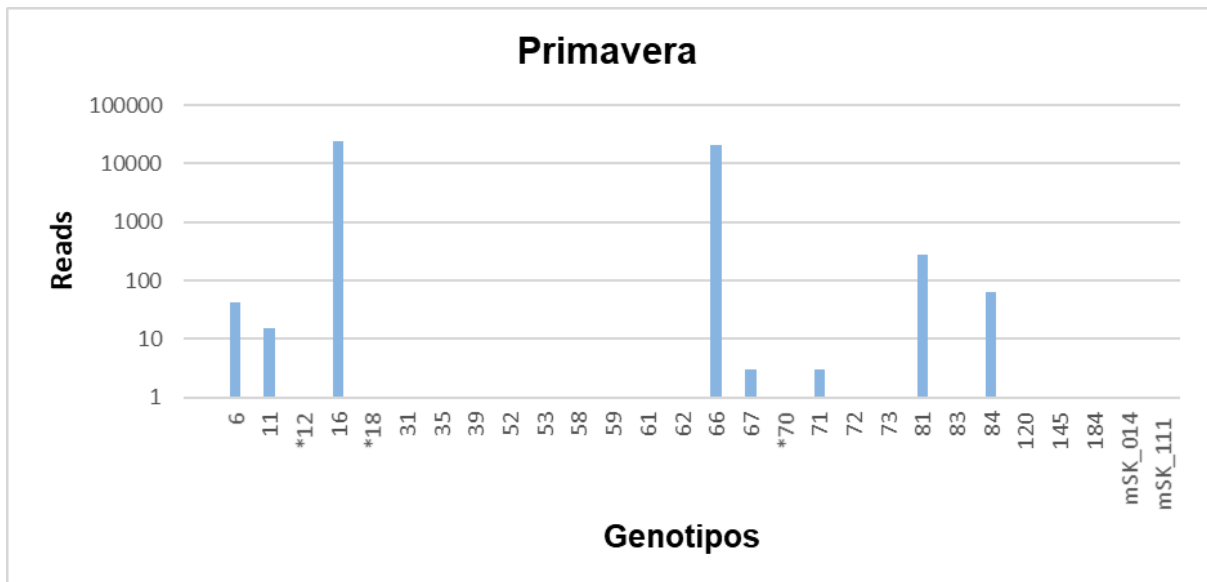
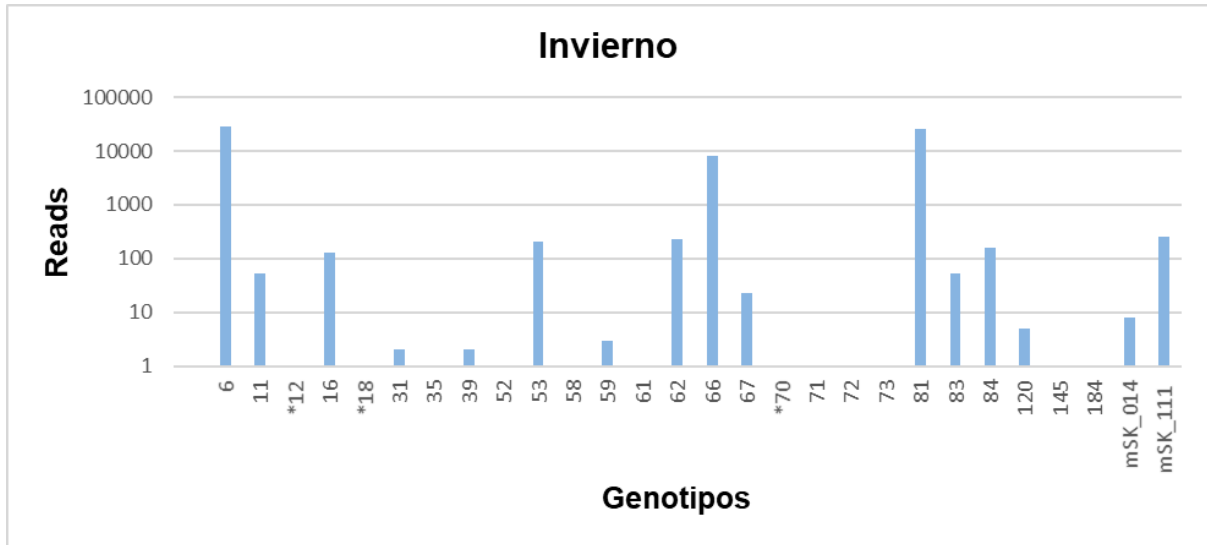
	Genotipo						
	6	16	31	66	81	84	145
Muestras clínicas ^a	6	16	31	66			
Muestras de agua residual (Invierno) ^b	6			66	81		
Muestras de agua residual (Primavera) ^b		16		66			
Muestras de agua residual (Verano) ^b	6	16	31	66			
Muestras de agua residual (Otoño) ^b	6		31	66	81	84	145

^a: genotipos con más de 3 muestras; ^b: genotipos con más de 1000 reads.

Tabla 2: Distribución de los genotipos más prevalentes tanto en muestras clínicas como en muestras de agua residual.

Los resultados también evidenciaron una variación estacional en la frecuencia de los genotipos en aguas residuales: HPV-6, 66 y 81 fueron predominantes en invierno; HPV-16 y 66 en primavera; HPV-6, 16, 31 y 66 en verano; y HPV-6, 31, 66, 81, 84 y 145 en otoño (figura 3): Esta distribución temporal amplía el conocimiento previo en estudios internacionales, que han analizado la presencia global del HPV sin diferenciar su dinámica estacional (Ahmed

et al., 2019; Shaheen et al., 2024). Asimismo, la alta frecuencia de HPV-66 durante todo el año y la estacionalidad del HPV-31 y HPV-16 refuerzan la relevancia de considerar los cambios temporales y estacionales en la vigilancia ambiental. Más estudios considerando una ventana temporal amplia de por lo menos 5 años son necesarios para poder sacar conclusiones firmes con respecto al patrón estacional de este virus.



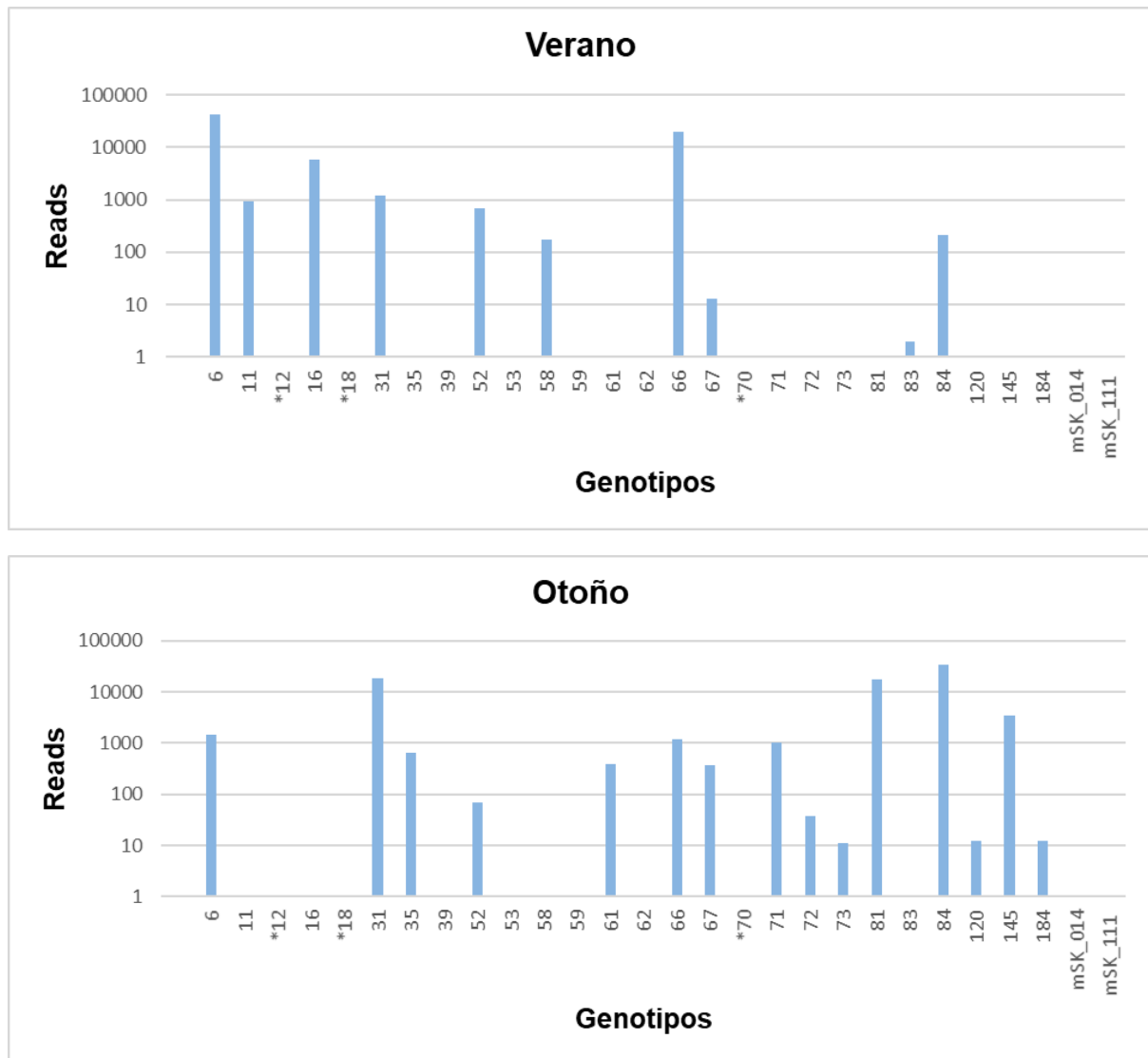


Figura 3. Frecuencia de reads por genotipo en muestras de aguas residuales según la estación del año.

En cuanto a la cobertura vacunal contra el HPV en Uruguay, si bien el HPV-16 está incluido en la vacuna tetravalente y mostró alta frecuencia, otros genotipos oncogénicos como el HPV-31 y el HPV-33 también fueron detectados. Esto refuerza la necesidad de fortalecer la cobertura vacunal para reducir la circulación de

genotipos de alto riesgo no cubiertos por la vacuna actual. Además, estudios internacionales demuestran que con una alta cobertura es posible reducir hasta un 90 % las infecciones por HPV-6/11/16/18 (Garland et al., 2016), mientras que en Uruguay las tasas de cobertura disminuyen considerablemente entre la

primera y la tercera dosis (Milano et al., 2023).

En definitiva, este trabajo revela que la EBAR es una herramienta sólida para comprender la diversidad y la dinámica de los genotipos de HPV que circulan en la población, ofreciendo un panorama que no es visible únicamente a partir de estudios clínicos. La EBAR resulta una estrategia útil, especialmente en países en desarrollo con coberturas vacunales subóptimas, ya que permite identificar cambios en los patrones epidemiológicos del HPV y detectar genotipos que podrían quedar fuera del alcance de la vigilancia tradicional. Estos hallazgos son fundamentales para informar y fortalecer las políticas públicas de salud, orientadas a reducir la carga del HPV a través de programas de vacunación, tamizaje y educación en salud sexual y reproductiva

Conclusiones

Este estudio permitió caracterizar la circulación del virus del papiloma humano (HPV) en la ciudad de Salto, Uruguay, mediante el análisis paralelo de muestras ginecológicas y de aguas residuales. Se observó una alta prevalencia del virus tanto en la población (45%) como en el ambiente (75%), lo que evidencia su

amplia presencia comunitaria. La EBAR demostró ser una herramienta complementaria sensible y eficaz para detectar una amplia diversidad de genotipos, incluidos aquellos de alto riesgo como HPV-16 y HPV-31, los cuales también fueron frecuentes en las muestras clínicas. La recuperación constante del fago PP7 validó la calidad de los procedimientos aplicados, y el uso de secuenciación de nueva generación permitió identificar genotipos no detectados en los análisis clínicos. Estos hallazgos refuerzan el valor de integrar la vigilancia ambiental con la clínica, especialmente en contextos donde la cobertura vacunal es subóptima. En este sentido, la EBAR ofrece una perspectiva más amplia y dinámica de la circulación viral, y se presenta como una herramienta prometedora para monitorear el impacto de los programas de vacunación, orientar políticas de prevención y fortalecer las estrategias de salud pública dirigidas a reducir la carga del HPV.

Referencias bibliográficas

Ahmed, N. I., Elmahdy, M. M., Allayh, A. K., Mohamed, E.-C. B., Loutfy, S. A., Barakat, A., y Ali, M. A. (2019). Prevalence of human polyomavirus

- and papillomavirus in wastewater and in stool of Egyptian patients. *Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries*, 23(2), 29–41.
<https://doi.org/10.21608/EJABF.2019.29237>
- Berois, N., Heard, I., Fort, Z., Alonso, R., Sica, A., Moerzinger, P., Rodriguez, G., Sancho-Garnier, H., Osinaga, E., y Favre, M. (2014). Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. *Journal of Medical Virology*, 86(4), 647-52.
<https://doi.org/10.1002/jmv.23870>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). *Clinical overview of HPV*.
<https://www.cdc.gov/hpv/hcp/clinical-overview/index.html>
- Correa, R. M., Baena, A., Valls, J., Colucci, M. C., Mendoza, L., Rol, M., Wiesner, C., Ferrera, A., Fellner, M. D., González, J. V., Basiletti, J. A., Mongelos, P., Rodriguez de la Peña, M., Saino, A., Kasamatsu, E., Velarde, C., Macavilca, N., Martinez, S., Venegas, G., Calderón, A., Rodriguez, G., Barrios, H., Herrero, R., Almonte, M., y Picconi, M. A.(2022). Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. *PLOS ONE*, 17(7), e0272205.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272205>
- de Araujo, M. R., De Marco, L., Santos, C. F., Rubira-Bullen, I. R. F., Ronco, G., Pennini, I., Vizzini, L., Merletti, F., y Gillio-Tos, A. (2009). GP5+/6+ SYBR Green methodology for simultaneous screening and quantification of human papillomavirus. *Journal of Clinical Virology*, 45(2), 90–95.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.03.020>
- de Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., y zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17-27.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
- Di Bonito, P., Iaconelli, M., Gheit, T., Tommasino, M., Della Libera, S., Bonadonna, L., y La Rosa, G. (2017). Detection of oncogenic viruses in water environments by a

- Luminex-based multiplex platform for high throughput screening of infectious agents. *Water Research*, 123, 549–555. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.06.088>
- Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., DiNubile, M. J., Lindsay, B. R., Kuter, B. J., Perez, G., Dominiak-Felden, G., Saah, A. J., Drury, R., Das, R., y Velicer, C. (2016). Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), 519–527. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw354>
- Harden, M. E., y Munger, K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>
- ICO/IARC HPV Information Centre. (2023, marzo 10). *Uruguay: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023*. Institut Català d'Oncologia / International Agency for Research on Cancer. <https://www.hpvcentre.net>
- Jiang, P., y Yue, Y. (2014). Human papillomavirus oncoproteins and apoptosis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(1), 3-7. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1374>
- La Rosa, G., Fratini, M., Accardi, L., D'Oro, G., Della Libera, S., Muscillo, M., y Di Bonito, P. (2013). Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. *PLoS One*, 8(1), e52391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052391>
- Maglennon, G. A., y Doorbar, J. (2012). The biology of papillomavirus latency. *Open Virology Journal*, 6, 190-7. <https://doi.org/10.2174/1874357901206010190>
- Masachessi, G., Castro, G., Cachi, A. M., Marinzalda, M. L. Á., Liendo, M., Pisano, M. B., Sicilia, P., Ibarra, G., Rojas, R. M., López, L., Barbás, G., Cardozo, D., Ré, V. E., y Nates, S. V. (2022). Wastewater based epidemiology as a silent sentinel of

- the trend of SARS-CoV-2 circulation in the community in central Argentina. *Water Research*, 219, 118541. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118541>
- Mejias-Molina, C., Pico-Tomás, A., Martínez-Puchol, S., Itarte, M., Torrell, H., Canela, N., Borrego, C. M., Corominas, L., Rusiñol, M., y Bofill-Mas, S. (2024). Wastewater-based epidemiology applied at the building-level reveals distinct virome profiles based on the age of the contributing individuals. *Human Genomics*, 18(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40246-024-00580-1>
- Milano, G., Guarducci, G., Nante, N., Montomoli, E., y Manini, I. (2023). Human papillomavirus epidemiology and prevention: Is there still a gender gap? *Vaccines*, 11(6), 1060. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061060>
- Molina, M. A., Steenbergen, R. D. M., Pompe, A., Kenyon, A. N., y Melchers, W. J. G. (2024). HPV integration and cervical cancer: A failed evolutionary viral trait. *Trends in Molecular Medicine*, 30(9), 890–899. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.05.009>
- Muñoz N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., Snijders, P. J., y Meijer, C. J. (2003). International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine*, 348(6), 518-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>
- Rajal, V. B., McSwain, B. S., Thompson, D. E., Leutenegger, C. M., Kildare, B. J., y Wuertz, S. (2007). Validation of hollow fiber ultrafiltration and real-time PCR using bacteriophage PP7 as surrogate for the quantification of viruses from water samples. *Water Research*, 41(7), 1411–1422. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.12.034>
- Ramas, V., Mirazo, S., Bonilla, S., Mendoza, L., Lago, O., Basiletti, J.,
-

- González, J., Picconi, M. A., y Arbiza, J. (2013). Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from Uruguayan women. *Journal of Medical Virology*, 85(5), 845-51. <https://doi.org/10.1002/jmv.23479>
- Rashid, S. A., Rajendiran, S., Nazakat, R., Mohammad Sham, N., Khairul Hasni, N. A., Anasir, M. I., Kamel, K. A., y Muhamad, R. R. (2024). A scoping review of global SARS-CoV-2 wastewater-based epidemiology in light of COVID-19 pandemic. *Heliyon*, 10(9), e30600. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30600>
- Resnick, R. M., Cornelissen, M. T., Wright, D. K., Eichinger, G. H., Fox, H. S., ter Schegget, J., y Manos, M. M. (1990). Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. *Journal of the National Cancer Institute*, 82(18), 1477-1484. <https://doi.org/10.1093/jnci/82.18.1477>
- Rodríguez, G., García, L., Beracochea, A., Alonso, R., Caserta, B., Pérez, N., Larrosa, D., Vero, M., Ardao, G., Santos, M. N., Hernández, M. L., Almonte, M., Herrero, R., y grupo ESTAMPA Uruguay. (2019). Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP: Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. *Revista Médica del Uruguay*, 35(4), 267-280. <https://doi.org/10.29193/RMU.35.4.3>
- Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodríguez, A. C., y Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 370, 890-907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0)
- Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., y Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>
- Seyoum, A., Assefa, N., Gure, T., Seyoum, B., Mulu, A. y Mihret, A. (2022). Prevalence and genotype distribution of high-risk human papillomavirus infection among

- sub-saharan African women: a systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health*, 10, 890880. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.890880>
- Shaheen, M. N. F., Ahmed, N., Badr, K. R., y Elmahdy, E. M. (2024). Detection and quantification of adenovirus, polyomavirus, and papillomavirus in urban sewage. *Journal of Water and Health*, 22(2), 401–413. <https://doi.org/10.2166/wh.2024.322>
- Shope, R. E., y Hurst, E. W. (1933). Infectious papillomatosis of rabbits: With a note on the histopathology. *Journal of Experimental Medicine*, 58(5), 607–624. <https://doi.org/10.1084/jem.58.5.607>
- Symonds, E. M. (2008). *Viruses found in raw sewage and their potential to indicate fecal pollution in coastal environments* (Tesis de maestría). University of South Florida. <https://digitalcommons.usf.edu/etd/522>
- Trottier, H., y Burchell, A. N. (2009). Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics*, 12(5-6), 291-307. <https://doi.org/10.1159/000214920>
- van den Brule, A. J. C., Pol, R., Fransen-Daalmeijer, N., Schouls, L. M., Meijer, C. J. L. M., y Snijders, P. J. F. (2002). GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(3), 779–787. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.3.779-787.2002>
- Victoria, M., Moller, A., Salvo, M., Baccardatz, N., y Colina, R. (2022). High abundance of high-risk Human Papillomavirus genotypes in wastewater in Uruguay. *Journal of Water & Health*, 20(12), 1748-1754. <https://doi.org/10.2166/wh.2022.330>
- World Health Organization. (2003). *WHO guidelines for environmental surveillance of poliovirus circulation: Vaccines and biologicals*.
-

<https://www.who.int/vaccines-documents>

<https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>

World Health Organization. (2024, 5 de marzo). *Cervical cancer* [Hoja informativa]. WHO.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

zur Hausen, H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers—A brief historical account. *Virology*, 384(2), 260–265.

Financiamiento

Apoyo financiero proporcionado por la Comisión Sectorial de Investigación Científica, Universidad de la República, a través del Proyecto I+D No. 22520220100021UD.

39.- Salud Humana

**Prácticas Nutricionales y Crecimiento en Niños Prematuros
en una Unidad Neonatal de Alta Complejidad**

Autor: Díaz, Agustín Leandro, agustinldiaz99@fm.unt.edu.ar.

Co-autores: Bejas, Candela, candebejas@fm.unt.edu.ar; Juarez Rodriguez, Tomás,
tomasjuarezrodriguez@fm.unt.edu.ar.

Orientadores: Martinini, María Ines, mimartinini@fm.unt.edu.ar; Caram, María Emilia,
memiliacaram@fm.unt.edu.ar.

Universidad Nacional de Tucumán / Facultad de Medicina

Resumen

El crecimiento adecuado durante la internación neonatal es un objetivo clínico fundamental en el cuidado de los recién nacidos prematuros de alto riesgo. La nutrición temprana y con volúmenes altos de Leche Humana (LH) son prácticas de alto impacto y previenen complicaciones asociadas a la prematurez. **Objetivo:** evaluar las prácticas nutricionales y el crecimiento durante la internación neonatal. **Materiales y métodos:** niños nacidos prematuros con edad gestacional (EG) ≤ 32 semanas y peso de nacimiento (PN) ≤ 1500 g, del 01/9/2023 al 01/9/2024. Variables: perinatales, morbilidades, alimentación parenteral (APT) y enteral (AE). Diseño descriptivo de corte transversal. **Resultados:** se incluyeron 58 neonatos, los promedios al nacer: EG $29,8 \pm 1,8$ sem, PN 1233 ± 206 g. Bajo peso 12%. DBP 45%, Sepsis tardía 36%, HIV y ROP 22%. Días de internación: $81 \pm 43,8$ d. Variables nutricionales (medias) Ayuno: $7 \pm 8,5$ d, frecuencia de suspensión $1,8 \pm 1,4$. APT: 21 ± 16 d. Alimentación Enteral (AE) (medias): edad inicio 1 ± 2 d, 91% con fórmula láctea. Iniciaron con LH a los $6 \pm 5,6$ d. Alcanzaron un volumen de 100 ml/kg/día a los $14 \pm 9,3$ d. Durante la internación 95% de los niños recibieron LH con un volumen ingerido 2270 ml. Uso de fortificadores 15%. Al egreso el 38% tuvo bajo peso. **Conclusiones:** los elevados días de ayuno y el retraso para incrementar el volumen enteral, explicaría el uso prolongado de APT y la sepsis tardía registrada. El uso de LH si bien fue elevado, la incorporación de fortificadores fue insuficiente. La prevalencia de desnutrición postnatal al egreso fue alta. Es un desafío sistematizar las prácticas nutricionales en esta Unidad y mejorar así los resultados de crecimiento en este grupo de alto riesgo.

Palabras clave: recién nacido prematuro, leche humana, crecimiento.

Introducción

La prematuridad constituye uno de los principales problemas de salud pública en el mundo: la Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, y clasifica a los prematuros extremos (22–27,6 semanas), muy prematuros (28–31,6 semanas) y moderados o tardíos (32–36,6 semanas) (OMS, 2023). En Argentina, en 2023, la tasa de prematuridad fue del 9,4% sobre 460.902 nacidos vivos, con valores más elevados en algunas provincias como Tucumán (12,5%) (Dirección de Estadísticas e Información en Salud, 2023).

Los recién nacidos con edad gestacional ≤ 32 semanas y peso al nacer ≤ 1500 g (muy bajo peso al nacer, MBPN) presentan un riesgo particularmente alto de restricción de crecimiento extrauterino (RCEU) debido a su inmadurez fisiológica, mayor vulnerabilidad a enfermedades y elevada probabilidad de sufrir déficits nutricionales acumulativos durante la internación (Ong et al., 2015; Rochow, Landau-Crangle, & Fusch, 2013). El crecimiento adecuado durante la internación neonatal es un objetivo clínico fundamental en el cuidado de los recién nacidos prematuros de alto riesgo, ya que impacta directamente en la supervivencia, la morbilidad y el desarrollo neurológico a

largo plazo (Embleton, Pang, & Cooke, 2001; Lapillonne & Griffin, 2013). La Academia Americana de Pediatría recomienda que la tasa de crecimiento posnatal y la composición de la ganancia de peso en prematuros se asemejen lo más posible a la de un feto de igual edad gestacional, con el fin de prevenir la RCEU y sus consecuencias (American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, 2019).

Las prácticas nutricionales en la unidad neonatal —alimentación parenteral, alimentación enteral (con leche humana o fórmula), uso de fortificadores y manejo del ayuno— son determinantes para lograr estos objetivos (Senterre, Rigo, & Lapillonne, 2014). También, la provisión temprana de nutrientes es clave, la evidencia demuestra que el inicio precoz de la alimentación enteral con leche humana (LH), en volúmenes suficientes y de forma sostenida, es una estrategia de alto impacto que reduce la incidencia de sepsis tardía, enterocolitis necrotizante y otras complicaciones asociadas a la prematuridad (Dinerstein et al., 2006a; Morgan, Young, & McGuire, 2013). Un estudio argentino en MBPN mostró que iniciar nutrición enteral mínima exclusiva con LH dentro de las primeras 24 horas y mantenerla al menos 28 días se asoció a una reducción significativa de la sepsis tardía, con un punto de corte de 40 mL/kg

en la primera semana para maximizar este beneficio (Dinerstein et al., 2006b).

La lactancia materna ofrece beneficios nutricionales, gastrointestinales, inmunológicos, psicomotores y neuromadurativos (Oddy, 2017; Victora et al., 2016) entre otros y se recomienda como primera opción en la alimentación de prematuros (ESPGHAN Committee on Nutrition, 2010). Sin embargo, en Argentina, cuanto menor es el peso al nacer, menor es la proporción de niños que inician lactancia materna (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2021). Además, para cubrir los altos requerimientos de energía, proteínas, calcio y fósforo en los prematuros de muy bajo peso, la LH suele requerir fortificación con sustancias especiales de origen animal llamadas fortificadores (Arslanoglu, Moro, & Ziegler, 2019). El uso de fortificadores —idealmente iniciados al alcanzar un volumen enteral de 100–120 mL/kg/día— contribuye a mejorar el crecimiento y la composición corporal sin aumentar la morbilidad (Kuschel & Harding, 2004).

La cantidad total de leche recibida durante la internación es otro factor determinante del crecimiento. Volúmenes ≥ 110 mL/kg/día de LH se han asociado con mejores resultados en el índice de desarrollo mental a los 18 meses de edad corregida, tal como lo evidenció Vohr et al.

(2006), quienes documentaron un incremento de 5,3 puntos en la Escala de Bayley en prematuros extremos expuestos a estos volúmenes en la UCIN (Vohr et al., 2006).

En este contexto, la evaluación detallada de las prácticas nutricionales y su impacto en el crecimiento durante la internación en prematuros de alto riesgo es esencial para identificar oportunidades de mejora. El presente estudio describe prácticas realizadas, mide crecimiento y analiza el mismo desde el ingreso y determina el estado nutricional al egreso neonatal.

Objetivo general

Evaluar las prácticas nutricionales y el crecimiento durante la internación neonatal en recién nacidos prematuros con EG ≤ 32 semanas y PN ≤ 1500 g en una Unidad Neonatal de Alta Complejidad.

Objetivos específicos

- Caracterizar variables perinatales y morbilidades.
- Describir las prácticas nutricionales implementadas.
- Evaluar la evolución del crecimiento durante la internación hasta el alta.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La población estuvo

compuesta por 58 recién nacidos prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas y peso al nacer ≤ 1500 g, internados entre 01/09/2023 y 01/09/2024 en la Unidad Neonatal de Alta Complejidad del Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Señora de las Mercedes, en la provincia de Tucumán, Argentina. Se excluyeron los pacientes: derivados a otra institución antes de las 40 semanas, con diagnóstico de malformaciones congénitas al momento del alta, síndromes genéticos y los fallecidos.

Se recolectaron los datos perinatales y morbilidades de la historia clínica neonatal. Las variables nutricionales durante la internación se registraron diariamente en una planilla confeccionada para este estudio. El crecimiento se evaluó mediante controles de peso, longitud y perímetro cefálico al nacer, a los 28 días, 36 semanas y al egreso, utilizando técnicas antropométricas estándar. Se aplicaron las curvas de Fenton hasta la semana 50 y a continuación las curvas de la OMS. El cálculo del Score Z se efectuó con los programas excell de Fenton y Anthro de OMS. Toda la información recolectada fue transferida a una base de datos en Microsoft Excel diseñada para este estudio, sobre la cual se realizaron los cálculos estadísticos pertinentes.

VARIABLES ESTUDIADAS:

- Perinatales: sexo: femenino/masculino. Peso al nacer: en gramos. EG al nacer: en semanas; maduración pulmonar completa: no/ sí; neuroprotección con sulfato de magnesio: si/ no; días de internación totales. Vía de finalización del embarazo; y causa de finalización.
- Morbilidades: presencia o ausencia de: displasia broncopulmonar (DBP); retinopatía del prematuro (ROP); hemorragia intraventricular (HIV); sepsis confirmada; enterocolitis necrosante (NEC); cirugía abdominal.
- Alimentación Enteral (AE): día de vida en el que inicia AE; día de vida que inicia LH; día de vida en el que inicia Fórmula (LPP); día en el que alcanza los 100 ml/kg/día; volumen total de LH ingerido.
- Alimentación Parenteral (APT): edad de inicio en días; días totales de APT.
- Ayuno: días de ayuno; frecuencia de suspensión; motivo del ayuno.
- Fortificación: uso de fortificadores: si/no; días de uso; edad de inicio; volumen de inicio.
- Crecimiento: peso en gramos, longitud y perímetro cefálico en centímetros. Se valoró cada variable en: adecuado, bajo o alto.

Consideraciones éticas: este trabajo fue autorizado por el Comité y la Dirección del Instituto de Maternidad. Los padres firmaron un consentimiento informado presentado y aprobado por Comité de Docencia e Investigación.

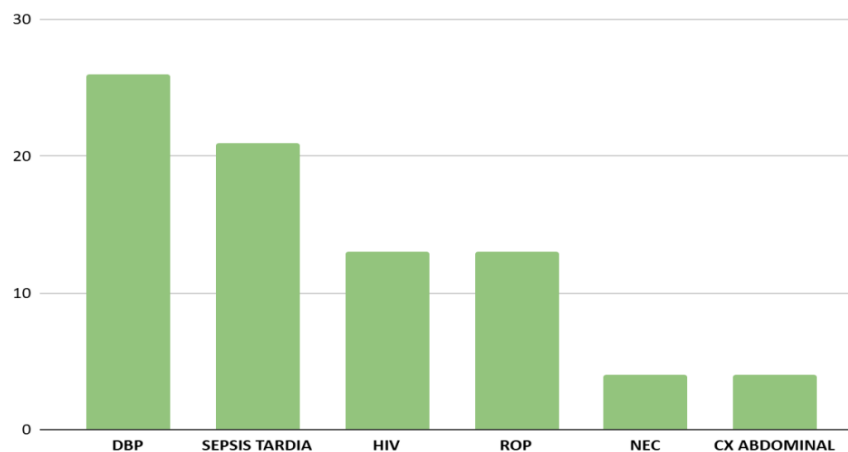
Resultados

La población total fue de 58 niños prematuros. En cuanto antecedentes perinatales: recibieron corticoides

completos prenatales el 72% y neuroprotección con sulfato de magnesio 81%. La finalización del embarazo fue por cesárea el 81%, la HTA fue causa más frecuente (36%) mientras que la Infección Urinaria se presentó en un 16%.

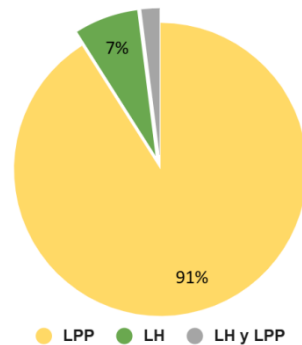
El 52% fueron de sexo masculino, la EG media fue 30 semanas \pm 1.8 y el peso al nacer de 1233 g \pm 206. El promedio de días de internación fue 81 días \pm 43,8.

Gráfico I: Distribución de Morbilidades estudiadas en la población. (n58)



Las morbilidades más frecuentes fueron la DBP con una frecuencia del 45% y la Sepsis tardía se presentó en un 36%. La HIV fue detectada en el 22% de la población y la Retinopatía del Prematuro (ROP) estuvo presente en un 7%. Otras morbilidades, como la Enterocolitis necrotizante (NEC) y la Cirugía Abdominal, tuvieron una menor prevalencia.

Gráfico II: Tipo de leche con el que inicia la Alimentación Enteral. (n58)



El 91% de los pacientes inició la alimentación enteral con LPP (fórmula láctea líquida de prematuros), el 7% con LH y el 3% con una combinación de ambos tipos.

Tabla I: Días de vida de inicio y duración de los distintos tipos de alimentación. (n58)

Tipo de alimentación	Día de inicio	Días totales (Media)
Alimentación Parenteral	0 ± 0,3	21 ± 16
Alimentación Enteral	1 ± 2	75 ± 41
Alimentación Enteral con LH	6 ± 5,6	22 ± 17,5
Alimentación Enteral con LPP	2 ± 6,8	54 ± 41

En la cohorte estudiada, la nutrición parenteral se instauró desde el nacimiento, con una duración de 21 días.

La alimentación enteral (AE) se inició al 1° ± 2 días de vida, el 81% recibió AE entre las primeras horas de vida y durante el 1° día de vida. El tipo de leche administrada para iniciar su alimentación fue LPP (93%). Iniciaron con LH al 6° día en promedio

El promedio de días de LH fraccionada fue de 22 días y la cantidad de días de LH total recibida contemplando los días de amamantamiento fue de 32 días

El promedio de días de uso de fórmula láctea fue de 54 días de administración.

LH: leche humana; LPP: leche para prematuros (fórmula láctea líquida).

Tabla II: Volúmenes de leche suministrados durante la internación (n58)

Volúmenes	Media
Alcanzaron 100 ml/kg/día	14d ± 9,3
Volumen total de LH	2270 ml ± 2722
Volumen por día de LH	76 ml ± 57

Los pacientes alcanzaron un volumen enteral de 100 ml/kg/día a los 14 ± 9,3 días de vida. El volumen total de LH recibido durante la internación fue en promedio de 2270 ml por paciente, lo que equivale a un aporte medio diario de 76 ml/kg teniendo en cuenta que la media de internación fue 81 días.

Tabla III: Uso de fortificadores en la Leche Humana administrada. (n9)

Características de Fortificación	Valor
Volumen de inicio (ml/kg)	133 ± 51
Edad de inicio	19d ± 10
Días de uso	12d ± 12

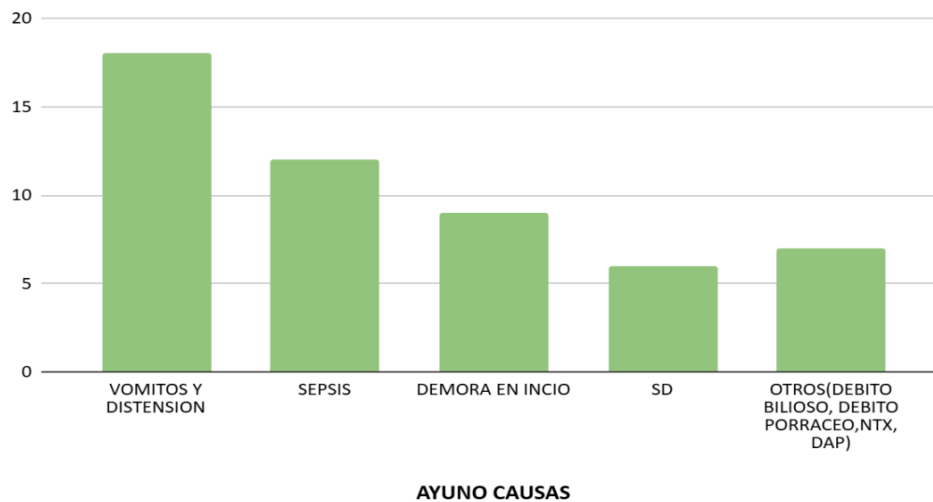
El 15% de los pacientes (n = 9) recibió fortificación de la leche humana durante la internación. El volumen enteral promedio al momento de iniciar la fortificación fue de 133 mL/kg, con una edad media de inicio de 19 días de vida. La duración promedio del uso de fortificadores fue de 12 días.

Tabla IV: Características del ayuno durante la internación. (n52)

Características del Ayuno	Valor
Días totales de ayuno	7d ± 8,6
Frecuencia de suspensión	2 ± 1,4
Días de vida de 1° ayuno	5 d ± 6

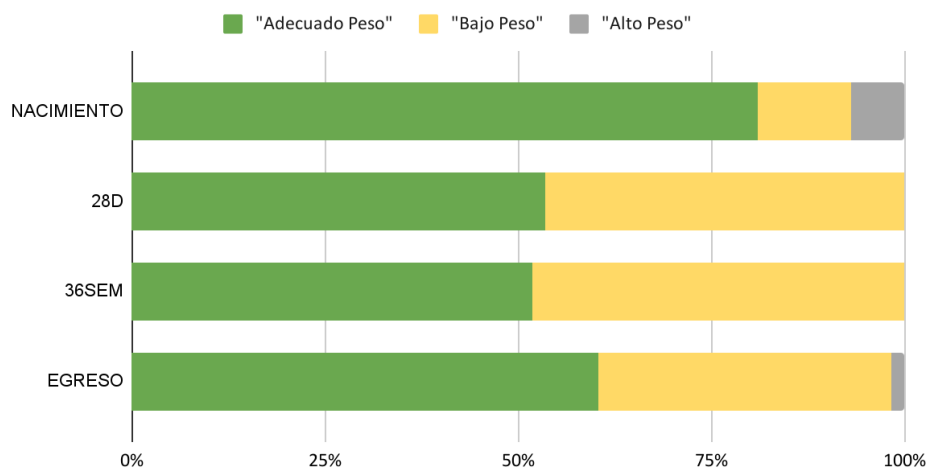
El 90% tuvo ayuno durante la internación y el promedio fue de 7 días, con una frecuencia de suspensión de la alimentación por paciente de 2 d ± 1,4. El primer episodio de ayuno se produjo en promedio a los 5 ± 6 días de vida. Solo 6 niños (10%) no fueron ayunados.

Gráfico III: Causas de Indicación de ayuno. (n52)



En el 35% de los casos el ayuno estuvo indicado por vómitos y distensión abdominal, 23% por sepsis, 17% por demora en el inicio de la alimentación y 11% sin diagnóstico descripto. Otras causas halladas: débito bilioso, débito por sonda oro/nasogástrica, neumotórax (NTX) y ductus arterioso persistente (DAP) representaron el 13% restante.

Gráfico IV: Progresión del estado nutricional según percentiles de peso para la edad gestacional durante la internación. (n 58)



En el momento del nacimiento, el 81% de los niños tuvieron peso adecuado, 12% bajo peso al nacer y 7% tenían alto peso. A los 28 días y a las 36 semanas se observó un incremento

notable de la proporción de bajo peso. Al egreso se evidenció una recuperación antropométrica resultando 60% con peso adecuado y un 38% con bajo peso.

Tabla IV: Mediciones antropométricas según Pz para Longitud y Perímetro cefálico. (n51)

	LONGITUD		PERÍMETRO CEFÁLICO	
	Nacimiento	Alta	Nacimiento	Alta
Adecuado	94%	59%	94%	82%
Bajo	6%	41%	2%	13%
Alto	-	-	4%	5%

Al nacimiento 94% presentó valores adecuados de longitud y perímetro cefálico. Al egreso estos valores disminuyeron a 59% y 82% respectivamente. Egresaron con baja longitud 41% y perímetro cefálico 13%

Al alta la alimentación fue mixta (fórmula +LH) 46%, LH exclusiva 3% y Fórmula exclusiva 50%. De los pacientes con alimentación mixta el 50 % recibió un volumen menor a 100 ml/kg/día.

Discusión

La población estudiada presentó una alta frecuencia de morbilidades, DBP 45% y Sepsis 36% que podrían también estar relacionada con las prácticas de alimentación en este grupo de alto riesgo (Bancalari & Hoyos, 2025).

La **nutrición parenteral** se inició prácticamente al día 0 de vida lo que cumple con las indicaciones de los protocolos de alimentación en niños de alto riesgo para evitar el catabolismo, al reducir la pérdida neta de nutrientes cuando el nacimiento es prematuro (Hoyos & Neu, 2025). La APT se mantuvo por tiempo prolongado según las recomendaciones dado que no se debería superar los 14 días de vida (Hoyos & Neu, 2025).

La **alimentación enteral** comenzó al día 1° de vida, lo que sugiere una estrategia de inicio de alimentación adecuada y óptima (Hoyos, 2025a).

En cuanto al **tipo de leche que se utilizó al inicio** fue predominante la fórmula láctea líquida para prematuros en el 91% de los casos. Es importante mencionar que la Institución donde nacen estos niños no tiene Banco de Leche humana para proveer desde el inicio LH y tampoco cuenta con Protocolo de calostroterapia. Esto justifica según la evidencia el inicio de AE con fórmula láctea en esta población (Hoyos, 2025b).

Se inició alimentación con LH más tardíamente al 6° día de vida por lo cual se debería investigar las causas de las demoras en la incorporación luego del

segundo o tercer día de vida. Se considera que toda mujer clínicamente estable podría realizar extracción de LH en Centro de Lactancia en forma organizada luego del 2° día para proveer de leche a su recién nacido en neonatología. Meier y col estudiaron la producción de leche humana durante la internación neonatal concluyendo que realizar extracciones frecuentes de 5 veces o más por día y sostenidas durante las 2 semanas posterior al nacimiento sería una de las estrategias que garantizarían la lactancia materna con un mayor volumen durante la internación neonatal y luego facilitaría que se sostuviera la lactancia hasta los 6 meses de edad corregida (Hoban et al., 2018; Meier et al., 2016).

En relación a los días de vida que alcanzaron los 100 ml/kg/día se evidenció que lo lograron en forma retrasada a los $14 \pm 9,3$ días. Esto demuestra la falta de incremento de volumen enteral en forma sistemática y consistente. Según la bibliografía (Brandon et al., 2025; Hoyos, 2025b) solo los prematuros pequeños (< 1250g) luego de una etapa inicial trófica estaría justificado avanzar a velocidades enterales más cautelosas mientras que los mayores deberían progresar a 30-40 ml/kg/día hasta alcanzar la alimentación enteral completa entre el 7° y 10° día de vida con un volumen entre 180-200 ml/kg/día. Con estas prácticas se

evidenciaron en prematuros ≤ 30 semanas que recibieron nutrición enteral más celera menor riesgo de DBP y menor duración de la hospitalización (Brandon et al., 2025).

El volumen total medio de LH durante la internación fue **2270 \pm 2722 mL por paciente**, equivalente a **76 \pm 57 mL/día** cuando se considera la estadía media. Esta cifra sugiere un aporte de volumen de LH de **moderado-bajo durante** la internación (Vohr et al., 2006). Esto podría relacionarse con la demora del inicio con LH y a la baja frecuencia de extracciones de LH por día (2 extracciones/día) como también podría relacionarse con las múltiples interrupciones alimentarias (Hoyos & Neu, 2025). Cabe destacar que esta población recibió LH el 40% de su estadía en promedio si incluimos la LH ofrecida por amamantamiento.

Solo el 15% de los pacientes recibió fortificación de LH lo cual es insuficiente e inefectivo en un grupo de alto riesgo (Hoyos, 2025a), dada la necesidad de cubrir la demanda energética en especial cuando se quiere alimentar a estos niños con LH la misma debe estar fortificada.

Al egreso la alimentación con LH exclusiva y la forma mixta (LH y fórmula) fue elevada (50%) lo cual es altamente satisfactorio para una población de alto

riesgo neonatal. Es destacable en las formas mixtas que el 50% de estos pacientes se fueron consumiendo volúmenes bajos de fórmula láctea (menor a 100 ml/kg) lo cual en forma indirecta marca la predominancia de la lactancia materna

El **ayuno** fue muy frecuente, el 90% de los pacientes tuvo al menos un episodio. Las causas predominantes fueron **vómitos/distensión** (35%) y **sepsis** (23%). Estas **interrupciones reiteradas** podrían relacionarse con el retraso y progreso del volumen enteral y también favorecer la **restricción de crecimiento extrauterino** (RCEU). Reducir ayunos no estrictamente indicados y protocolizar el reinicio precoz tras eventos clínicos controlados serían prácticas de mejora a implementar.

La **progresión del estado nutricional** mostró un deterioro respecto del nacimiento, naciendo con peso adecuado el 81% mientras que al egreso fueron solo **60%**. **Se evidenció incremento del bajo peso al 38%** al alta. De manera similar ocurrió con las medidas de longitud (41%) y perímetro cefálico (13%) al alta.

La RCEU elevada al egreso como diagnóstico en esta población requiere de un abordaje mediato en búsqueda de intervenciones que puedan sostenerse en

el tiempo y asegurar un crecimiento neonatal óptimo.

Conclusión

Es relevante en esta población de alto riesgo detectar como fortaleza el inicio adecuado de la APT al nacer y la incorporación de la alimentación enteral en el 1° día de vida.

Emerge como la principal oportunidad de mejora la necesidad de plantear la elaboración e implementación de un protocolo estandarizado de alimentación parenteral y enteral, centrado en los elementos que contienen la APT y el mayor volumen de LH y la fortificación requerida.

Lograr una tasa de lactancia materna al alta de 50% es un desafío destacado en una población tan vulnerable

Aplicar un protocolo sistematizado disminuiría la alta prevalencia de desnutrición postnatal al egreso observado en la población de estudio y así se podrían mejorar los resultados de crecimiento en un grupo de alto riesgo favoreciendo el desarrollo neurológico futuro.

Referencias

- Bancalari, E., & Hoyos, Á. (2025). Displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad pulmonar crónica del prematuro. En Á. Hoyos (Ed.), *Cuidado neonatal 2025* (p. 180). Editorial Médica Panamericana.
- Brandon, O. C., Kolnik, S. E., Juul, S. E., Wood, T. R., Perez, K. M., & Valentine, G. C. (2025, abril 27). Disparate associations of early feeding and fluid volumes with adverse in-hospital outcomes among premature newborns. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, Honolulu, HI, United States.
- Dirección de Estadísticas e Información en Salud, Ministerio de Salud de la Nación Argentina. (2023). *Estadísticas vitales 2023*. Ministerio de Salud de la Nación.
- Hoban, R., et al. (2018). Human milk biomarkers of secretory activation in breast pump-dependent mothers of premature infants. *Breastfeeding Medicine*, 13(3), 135–141. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0183>
- Hoyos, Á. (2025). Metas de nutrición oral. En Á. Hoyos (Ed.), *Cuidado neonatal 2025* (pp. 35–39). Editorial Médica Panamericana.
- Hoyos, Á. (2025). Nutrición. En Á. Hoyos (Ed.), *Cuidado neonatal 2025* (pp. 2–45). Editorial Médica Panamericana.
- Hoyos, Á., & Neu, J. (2025). Alimentación parenteral. En Á. Hoyos (Ed.), *Cuidado neonatal 2025* (pp. 52–55). Editorial Médica Panamericana.
- Meier, P., et al. (2016). Which breast pump for which mother: An evidence-based approach to individualizing breast pump technology. *Journal of Perinatology*, 36, 493–499. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.14>
- Ong, K. K., Kennedy, K., Castañeda-Gutiérrez, S., Forsyth, S., Godfrey, K. M., Koletzko, B., & Layer, S. (2015). Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: A systematic review. *Acta Paediatrica*, 104(10), 974–986. <https://doi.org/10.1111/apa.13128>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023). *Situación perinatal en las Américas 2023*. OPS.

- Organización Panamericana de la Salud. (2023). *Recomendaciones sobre alimentación en el recién nacido prematuro*. OPS.
- Organización Panamericana de la Salud. (2024). *Banco de leche humana: Guía práctica para su implementación*. OPS.
- Organización Panamericana de la Salud, & Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. (2022). *Guía de práctica clínica para la atención del recién nacido prematuro*. OPS.
- Sánchez Luna, M., & Martínez, M. (2019). Avances en nutrición neonatal. *Anales de Pediatría*, 90(3), 180.e1–180.e8.
- Senterre, T. (2020). Practice of enteral nutrition in very preterm infants: An international survey. *Clinical Nutrition*, 39(12), 3657–3664.
- Sisk, P. M., Lovelady, C. A., Dillard, R. G., Gruber, K. J., & O’Shea, T. M. (2008). Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 27(7), 428–433.
- Sociedad Argentina de Pediatría. (2023). *Guías de nutrición neonatal 2023*. SAP.
- Sociedad Argentina de Pediatría. (2023). *Recomendaciones de alimentación en recién nacidos de alto riesgo*. SAP.
- Sociedad Iberoamericana de Neonatología. (2022). *Protocolos de manejo nutricional en prematuros*. SIBEN.
- Sociedad Iberoamericana de Neonatología. (2023). *Recomendaciones para el cuidado nutricional del recién nacido prematuro*. SIBEN.
- Sociedad Iberoamericana de Neonatología. (2024). *Guía práctica para la alimentación en neonatología*. SIBEN.
- Villamor, E., & Boyle, M. H. (2020). Early nutrition and health outcomes in preterm infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 25(5), 101–108.
- Walsh, V., Brownell, E., & Spatz, D. L. (2021). Implementation of human milk feeding in the NICU: Barriers and facilitators. *Journal of Human Lactation*, 37(1), 47–56.
- World Health Organization. (2022). *Standards for improving quality of care for small and sick newborns in health facilities*. WHO.

World Health Organization. (2023).

Preterm birth. WHO.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

Agradecimientos:

A nuestras orientadoras: Dra. Martinini y Dra. Caram, por su valiosa orientación, dedicación y paciencia fundamentales para la creación de este trabajo.

Financiamiento:

Becas Estudiantiles de Investigación de la Universidad Nacional de Tucumán, convocatoria 2024.

39.- Salud Humana

Reprogramación del microambiente tumoral hacia un entorno tumoricida mejorado en el adenocarcinoma de mama murino triple negativo M234-p bajo un esquema de tratamiento metronómico con ciclofosfamida y losartán

Autor: Fusini, Matías E.^{1,2}. matiasfusini@gmail.com

Co-autores: Iriarte, Camila¹; Martínez, M. Itatí¹; Pinzón Rivas, Johan¹; Mainetti, Leandro E.^{1,3}; Scharovsky O. Graciela¹; Rozados, Viviana R¹.

Orientadora: Rico, María José^{1,3}. majorico@gmail.com

1. Instituto de Genética Experimental (IGE), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; 2. Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; 3. CONICET.

RESUMEN

Antecedentes: El microambiente tumoral (MAT) consiste en un entorno remodelado con cambios fenotípicos en las células estromales e inmunes, así como modificaciones estructurales de la matriz extracelular (MEC) que generan, desde estadios tempranos, un nicho propicio para el crecimiento de las células tumorales. La quimioterapia metronómica (QTM) con ciclofosfamida (CY) y el fármaco reposicionado losartán (LOS), representa un nuevo esquema terapéutico para el tratamiento del cáncer de mama murino triple negativo.

Objetivo y modelo experimental: Evaluar la eficacia de la QTM y su efecto sobre el MAT, desafiando ratones BALB/c con el adenocarcinoma de mama murino triple negativo M234-p y evaluando las condiciones del MAT antes y durante el tratamiento.

Resultados: Observamos que CY y LOS modifican y restauran las condiciones del MAT que contribuyen a limitar el crecimiento y desarrollo de las células tumorales mediante: la reducción de la mitosis (MT) y de células tumorales Ki-67⁺, una actividad tumoricida mejorada y aumentada de granulocitos eosinófilos (Eo) y linfocitos T CD8⁺, una MEC con menos hipoxia y fibrosis, reducida actividad inmunosupresora, una polarización modulada de los macrófagos de M2 a M1 y disminución del procesos de mimetismo vascular. Además, se observaron efectos adversos mínimos o nulos, junto con una mayor supervivencia.

Conclusión: El tratamiento metronómico con CY+LOS modifica el MAT de tal manera que reduce el crecimiento tumoral, aumenta las tasas de supervivencia y con ausencia de toxicidad, resultando en una buena calidad de vida para los animales tratados.

Palabras clave: Microambiente tumoral, Eosinófilos, Quimioterapia metronómica.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma mamario murino triple negativo M234-p es un tumor de origen espontáneo en la línea de ratones BALB/c-IGE el cual, estudiado *in vivo*, permite investigar las condiciones del MAT, un entorno caracterizado por una variedad de componentes celulares y estructurales de la MEC, que contribuyen a que las células tumorales adquieran resistencia a la quimioterapia, capacidad invasiva y propiedades metastásicas. El tratamiento metronómico con CY y LOS consiste en un esquema de administración frecuente de fármacos a bajas dosis de forma crónica, sin intervalos prolongados de descanso (Scharovsky O. et al., 2020; Petrucci G. et al., 2024), lo que ha mostrado resultados favorables en el tratamiento de tumores mamarios murinos triples negativos, con una mayor tolerancia observada en los animales tratados y modificaciones en el MAT hacia un entorno anti- tumoral (Mainetti L. et al., 2020). Además, la fase inflamatoria aguda junto al proceso inmune innato, son de gran interés, ya que sus mecanismos moleculares y celulares son cruciales para guiar una respuesta tumoricida efectiva (Moro-García M. A. et al., 2019). Nuestros estudios muestran que los animales tratados bajo un esquema metronómico con CY y LOS experimentan una reducción en el volumen tumoral y presentan un MAT caracterizado por la presencia de Eo. Asimismo, ensayos

previos indican que LOS mejora la eficacia de CY debido a modificaciones en las poblaciones celulares y estructurales dentro del MAT, así como a la normalización de la vasculatura tumoral, lo que mejora la perfusión y genera un entorno con menor hipoxia (Mainetti L. et al., 2020; Li Q. et al., 2022). Esto sugiere que el MAT presenta un delicado equilibrio entre un entorno pro- o anti- tumoral, dependiendo de las condiciones del entorno que determinan el fenotipo inmune funcional.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia del tratamiento metronómico con CY y LOS en ratones BALB/c desafiados con el tumor M234-p, con el objetivo de analizar las condiciones y modificaciones que ocurren en el MAT, relacionadas con posibles mecanismos pro- o anti- tumorales, antes y durante el régimen terapéutico. Para ello, se obtuvieron muestras de tejido tumoral durante el crecimiento (días 3, 5 y 7 pre-tratamiento) y durante el tratamiento con CY y LOS administrados de manera metronómica (días 7, 14 y 21), determinando:

1. n°. Eo en el MAT y MT del tumor
2. n°. de células Ki-67⁺
3. n°. de células HIF-1 α ⁺
4. % de área ocupada por células α -SMA⁺
5. % de área ocupada por colágeno I-III

6. nº. de linfocitos totales, células T CD8⁺ y Treg (Foxp3⁺)
7. nº. de macrófagos totales (MΦ), M1 y M2
8. Evaluación de la estructura y morfología vascular peri- e intra- tumorales
9. % de área vasculomimético por PAS⁺

MATERIALES - MÉTODOS

Animales: ratones BALB/c endocriados en el IGE. Los animales fueron alimentados con comida comercial y se les proporcionó agua *ad libitum*, manteniéndose en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Fueron tratados de acuerdo con las regulaciones del Comité de Bioética y del Subcomité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Tumor: M234-p es un tumor mamario murino triple negativo de origen espontáneo, de mantenimiento *in vivo* mediante inoculaciones subcutáneas en ratonas hembras BALB/c.

Fármacos: 1. Ciclofosfamida (Kemex SA, Argentina): 20 mg/ml en agua destilada estéril. Almacenado a -20°C (solución stock). 2. Losartán (Parafarm S.A.): disuelto en agua destilada estéril a 166 mg/ml. Almacenado a -20°C (solución stock). Los fármacos fueron administrados en el agua de bebida.

Cortes Histológicos: Los tumores fueron fijados en formalina al 10%, incluidos en parafina y se obtuvieron cortes de 5 µm.

Hematoxilina-Eosina: nº. MT, Eo y linfocitos totales. Evaluación de la estructura de los vasos sanguíneos.

Tinción Picrosirius-Rojo: Área de colágeno - solución de ácido picrosirius rojo (1% sirius red - 10 ml y solución acuosa saturada de ácido pícrico - 90 ml).

Determinación por Inmunohistoquímica:

- Células HIF-1α⁺: anticuerpo monoclonal anti-HIF-1α (1:5000, Invitrogen)
- Células α-SMA⁺: anticuerpo monoclonal anti-actina de músculo liso α (1:300, Abcam)
- Células T CD8⁺: anticuerpo monoclonal anti-CD8α (1:400, S.C. Biotechnology)
- Tregs Foxp3⁺: anticuerpo monoclonal anti-Foxp3 (1:50, Invitrogen)
- Células Ki67⁺: anticuerpo monoclonal anti-Ki67 (1:400, Cell Signaling).

Determinación por Inmunofluorescencia:

- Macrófagos (MΦ): anticuerpo monoclonal anti-F4/80 (1:100, Invitrogen)
- Macrófagos M1: anticuerpo policlonal anti-iNOS (1:100, Invitrogen)
- Macrófagos M2: anticuerpo policlonal anti-MRC-1 (1 µg/ml, Invitrogen).

Determinación Mimetismo Vascular: Reacción PAS⁺ (Ácido Periódico de Schiff);

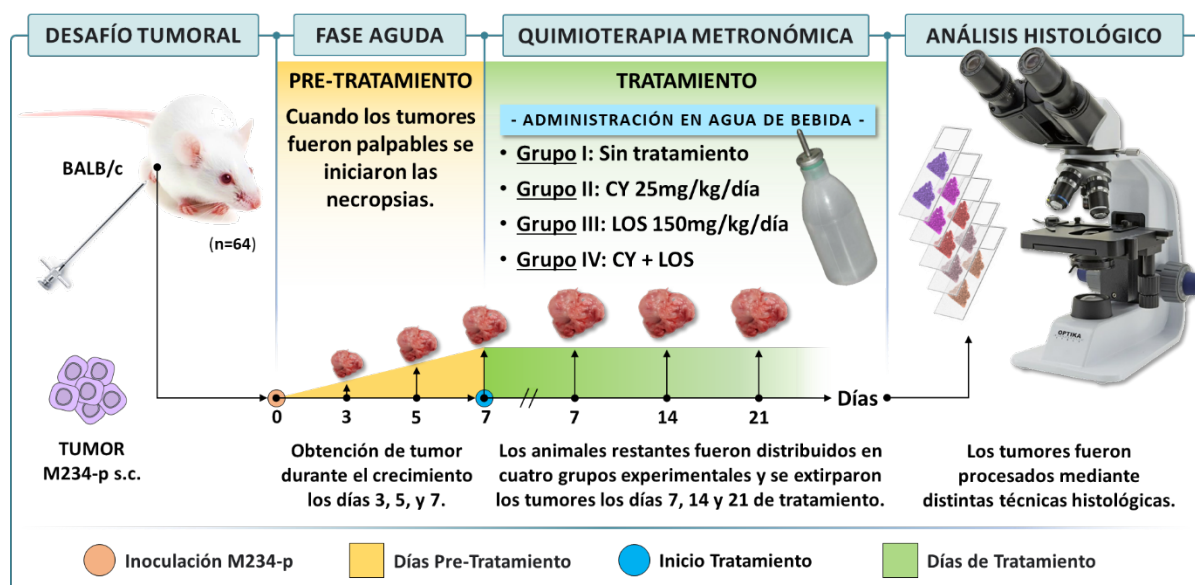
Solución A - Ácido Periódico; Solución B - Reactivo Fucsina Básica de Schiff (Biopack).

Análisis Estadístico: Las comparaciones entre más de dos grupos se realizaron mediante ANOVA paramétrica o no paramétrica, seguida de comparaciones múltiples (test de Tukey o test de Dunn, respectivamente). Las comparaciones entre dos grupos se realizaron usando la

prueba U de Mann-Whitney. Las correlaciones se evaluaron mediante test de Spearman. Las diferencias se consideraron significativas cuando $P < 0.05$.

Microscopía Óptica: Microscopio trinocular PL-infinite Carl Zeiss – modelo Axiolab E-re y microscopio de fluorescencia trinocular Olympus – BX41.

MODELO EXPERIMENTAL



RESULTADOS

En primera instancia analizamos las condiciones pre-existent del MAT durante el crecimiento inicial del tumor (fase aguda) y antes del tratamiento, así como también se evaluó el crecimiento del volumen tumoral. El tumor M234-p una vez inoculado, aumentó su tamaño de manera exponencial, conforme evoluciona en el tiempo según se describe en la curva de evolución del volumen tumoral (**Figura 1**).

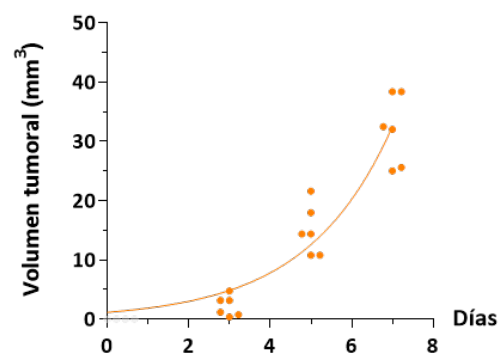


Figura 1. Evolución del volumen tumoral M234-p (mm³). Gráfica ajustada a una ecuación de crecimiento exponencial (media; SEM).

Al cuantificar el n°. de Eo que infiltran el estroma peri- tumoral (**Figura 2**) y el n°. de MT en el tumor (**Figura 3**), en los días 3, 5 y 7, se observó una disminución de Eo, y un aumento de las MT. Al correlacionar estas variables, se registró una asociación negativa y significativa ($P < 0,0001$) (**Figura 4**).

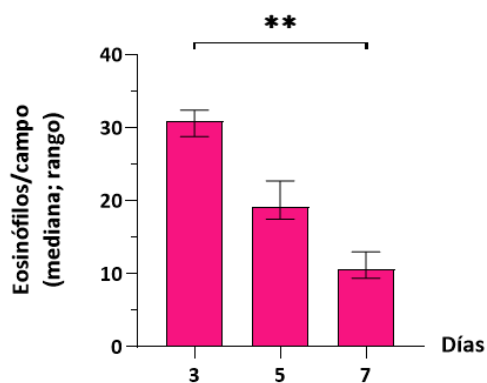


Figura 2. Infiltrado peritumoral de Eosinófilos (mm²). ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

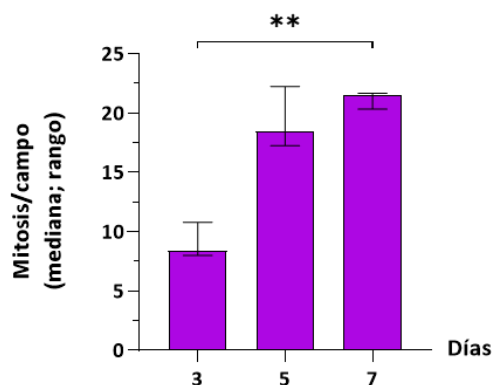


Figura 3. Figuras mitóticas (mm²) tumor M234-p. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

Estas modificaciones en el MAT durante el crecimiento del tumor, tanto en Eo como las MT entre el día 3 al 7 ($P < 0,01$), posibilitarían el escape del tumor, resultado

que refleja las fases de Inmunoedición, es decir, eliminación, equilibrio y escape (**Figura 5**).

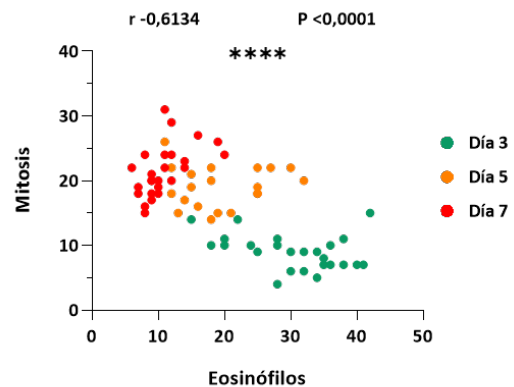


Figura 4. Correlación entre Eosinófilos vs Mitosis (mm²). Test de Spearman.

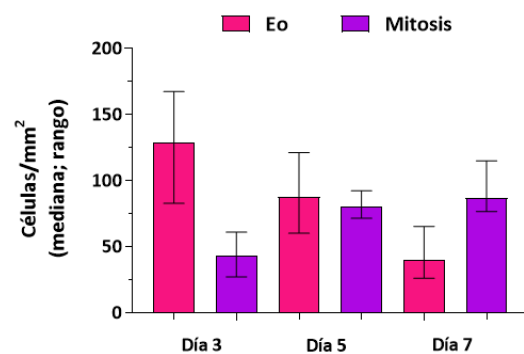


Figura 5. Comparativo entre Eosinófilos vs Mitosis (mm²). Fases de eliminación, equilibrio y escape.

Asimismo, se determinaron las células Ki-67⁺ en el tumor (**Figura 6**) como otro indicador de proliferación celular, las cuales y de igual modo que para las MT, se observó un aumento significativo, entre el día 3 y el 7 ($P < 0,01$).

Teniendo en cuenta que el estroma circundante al tumor juega un papel crucial en su crecimiento, evaluamos el estado de hipoxia tisular representado por el n°. de

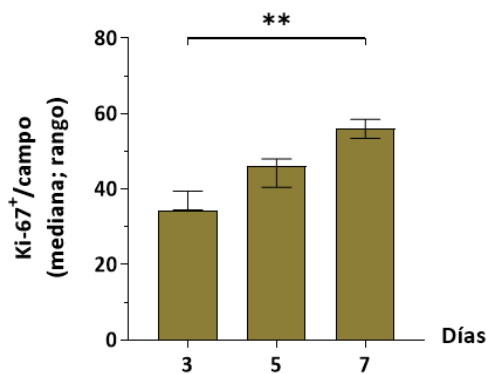


Figura 6. Células Ki-67+/campo. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

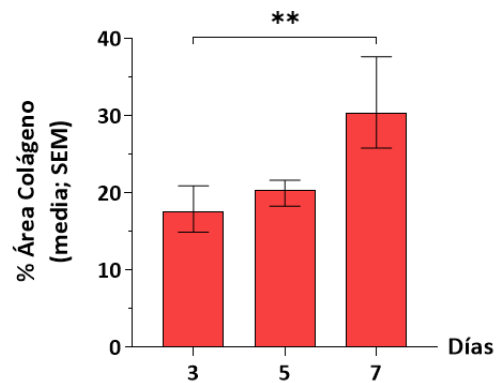


Figura 9. Área de cobertura (%) de colágeno estromal. ANOVA y Test de Tukey.

células HIF-1 α ⁺ (Figura 7), área porcentual de cobertura por células α -SMA⁺ o fibroblastos asociados al tumor (Figura 8) y de cobertura por colágeno (Figura 9).

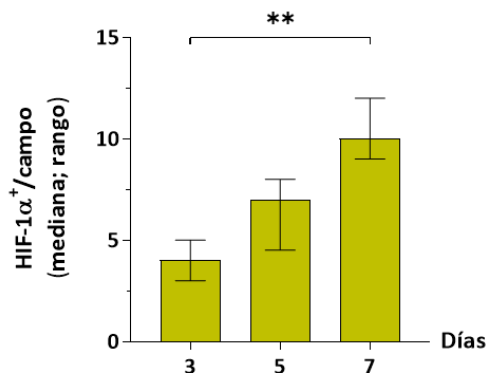


Figura 7. Células HIF-1 α ⁺/campo. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

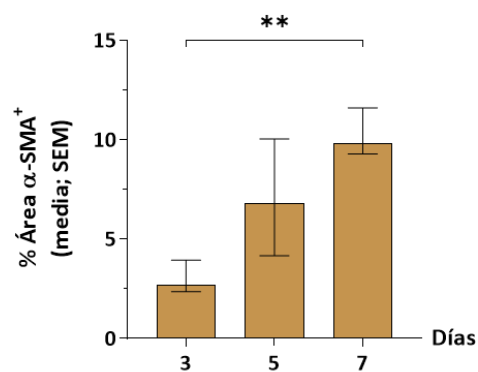


Figura 8. Área de cobertura (%) de α -SMA⁺. ANOVA y Test de Tukey.

Se observó que las condiciones de la MEC, acompañan de manera concomitante al crecimiento del tumor M234-p, registrándose en las tres variables, una diferencia significativa entre los días 3 y 7 ($P < 0,01$). Nótese como los fibroblastos asociados al tumor (CAF), que tienen un rol protagónico en la fibrosis estromal, aumentan conforme al estado de hipoxia tisular y resulta en un marcado aumento en el depósito de colágeno de la MEC.

Por otro lado, determinamos el infiltrado de linfocitos totales (Figura 10) y a partir de estos, aquellos que se polarizan en células T CD8⁺ (Figura 11) y Treg (Foxp3⁺ - Figura 12), de forma tal, poder dimensionar un entorno anti- tumoral o de tolerancia inmunológica respectivamente.

Al evaluar la presencia de linfocitos totales que rodean al tumor, se observó una marcada disminución hacia el día 7 ($P < 0,01$). En cuanto a los linfocitos con perfil citotóxico T CD8⁺, se registró una

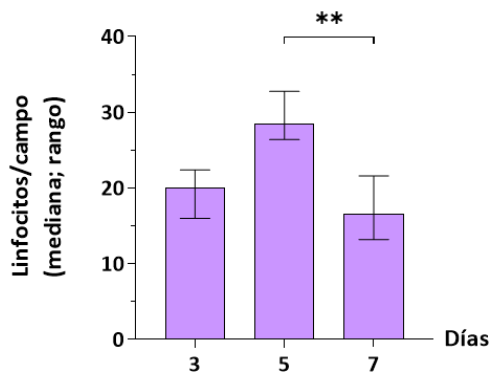


Figura 10. Linfocitos totales/campo. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

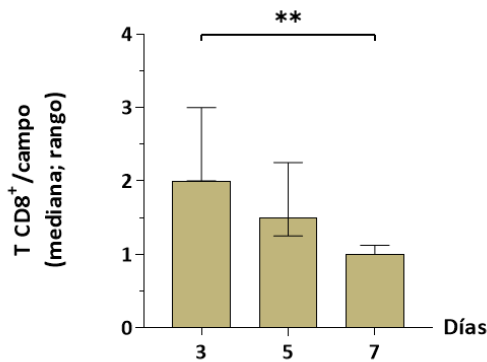


Figura 11. Células T CD8+/campo. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

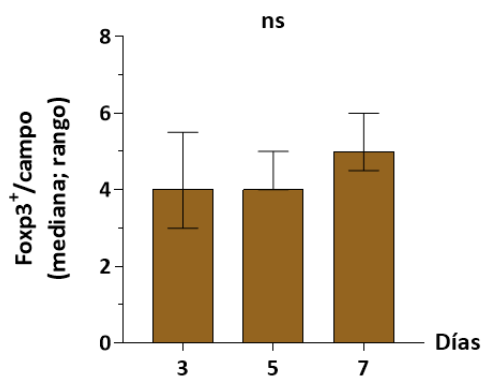


Figura 12. Células Foxp3+/campo (Foxp3+). ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

disminución conforme crece el tumor ($P < 0,01$), dato similar a lo que ocurre con los Eo. Téngase en cuenta la diferencia obtenida en los T CD8+ entre el día 3 al 7,

destacando al día 5 como punto de inflexión entre eliminación y escape. En comparación, los linfocitos Treg (Foxp3+) denotan una tendencia opuesta a los T CD8+ hacia el día 7, pese a que no se evidencie diferencia significativa. Con el propósito de caracterizar el MAT, ya sea como un entorno pro- o anti- tumoral, representamos a los linfocitos T CD8+ en relación a los Foxp3+ durante los días de estudio (Figura 13). Se corrobora un mayor número de células Foxp3+ con marcadas diferencias frente a los T CD8+: Día 3 ($P < 0,05$), Día 5 y 7 ($P < 0,01$) - Mann-Whitney U test; indicando un entorno de mayor inmunosupresión que posiblemente inhibe la actividad de los T CD8+.

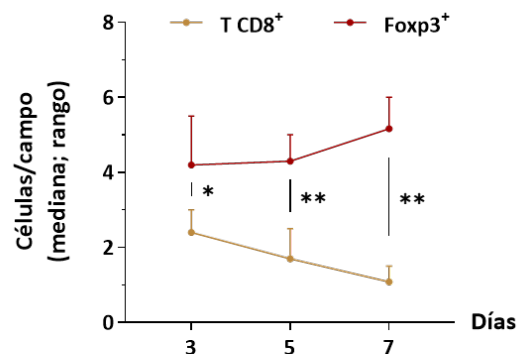


Figura 13. Cinética de T CD8+ vs Foxp3+/campo - Día 3, 5 y 7. t-Student (Test de Mann Whitney).

En cuanto a los macrófagos estromales, decidimos estudiar la población que corresponde a macrófagos totales (MΦ - Figura 14), diferenciándolos en pro-inflamatorios (activación clásica o M1 - Figura 15) y en anti- inflamatorios (activación alternativa o M2- Figura 16).

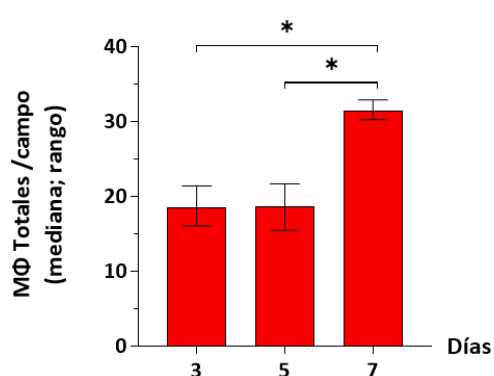


Figura 14. Macrófagos Totales/campo. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

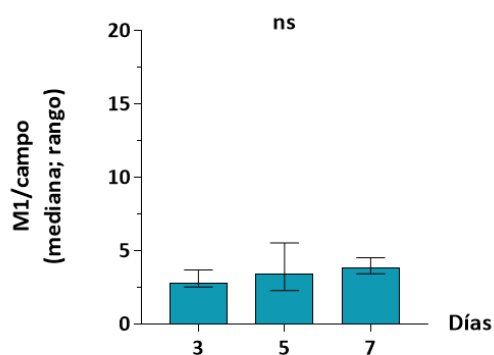


Figura 15. Macrófagos M1/campo. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

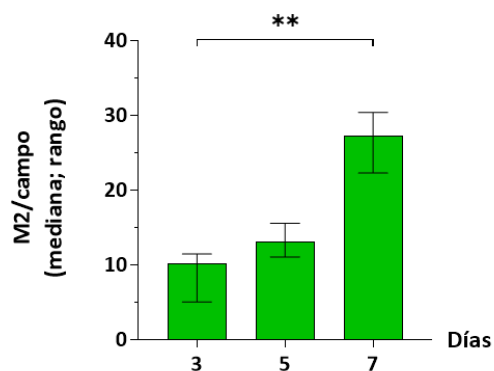


Figura 16. Macrófagos M2/campo. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

En función al crecimiento del tumor M234-p, se pudo observar que los MΦ aumentan de forma significativa hacia el día 7 ($P < 0,05$). La fracción polarizada a macrófagos M2, aumentaron conforme a

los días de evolución tumoral ($P < 0,01$). A lo largo del estudio, se pudo apreciar la cinética de cada fenotipo celular, donde los macrófagos M1, no registraron variaciones durante el crecimiento del tumor, mientras que al comparar los macrófagos M1 y M2 (Figura 17), se observaron cantidades de M1 muy por debajo de los macrófagos M2: Día 3, 5 y 7 ($P < 0,01$) - Mann-Whitney U test, destacando a los M2 como posible población de fase aguda responsable de un estado inmunosupresor.

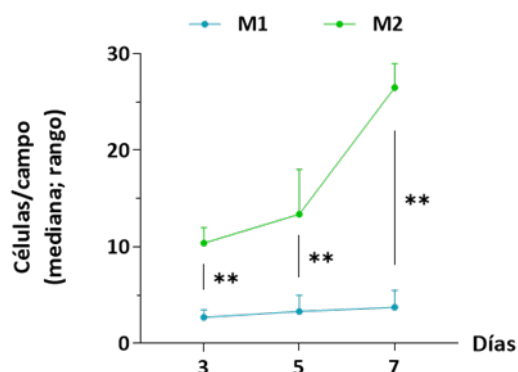


Figura 17. Cinética de macrófagos M1 y M2 - Día 3, 5 y 7. t-Student (Test de Mann Whitney).

Al observar al microscopio óptico, valoramos cualitativamente la arquitectura histológica de los vasos sanguíneos peri- e intra- tumorales. Al evaluar el tejido perteneciente al día 3, se observaron capilares de diversos calibres cuya estructura se caracteriza por su clásico revestimiento endotelial, una membrana basal y sustentados por células pericitos (Figura 18).

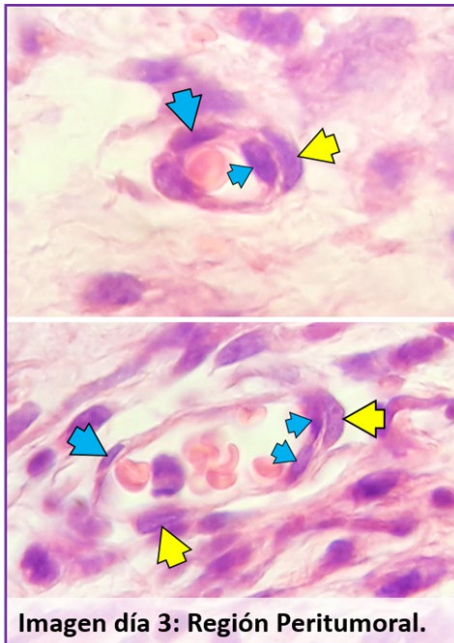


Imagen día 3: Región Peritumoral.

Figura 18. Microfotografía de estroma peritumoral - Día 3: Capilares con células endoteliales (*Flechas Turquesas*) y la presencia de pericitos (*Flechas Amarillas*) - 1000x-oil. MO Carl Zeiss - Tinción con H&E.

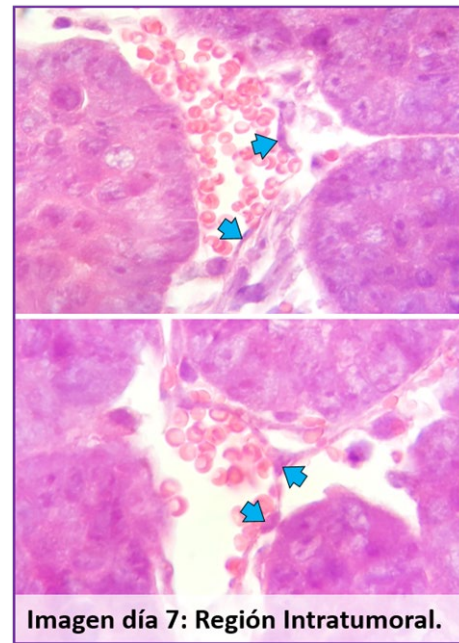


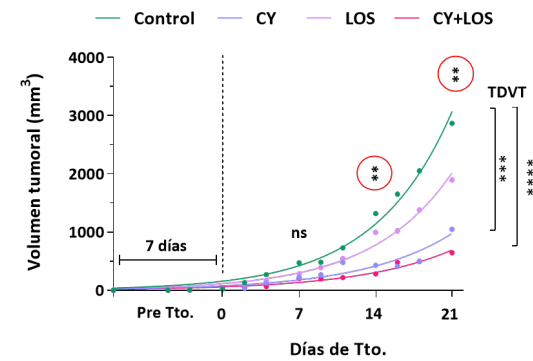
Imagen día 7: Región Intratumoral.

Figura 19. Microfotografía de estroma invadido por nidos tumorales - Día 7: Masas tumorales que rodean capilares con pequeñas células endoteliales (*Flechas Turquesas*), una delgada lámina basal y ausencia de pericitos - 1000x-oil. MO Carl Zeiss - Tinción con H&E.

En el caso de los vasos sanguíneos observados al día 7, se dificultó la identificación de las células endoteliales, acompañadas por una delgada e interrumpida lámina basal con ausencia total de pericitos (**Figura 19**). Nótese los cúmulos tumorales en progresivo crecimiento y expansión, los cuales conforme invaden el estroma circundante, atrapan a los vasos sanguíneos normales y los cooptan a conductos que simulan vasos intra- tumorales formados por células cúbicas no endoteliales, sin fibroblastos asociados, mecanismo posiblemente relacionado al mimetismo vascular, propiedad que predispone a una estructura vascular primitiva e inestable, de irrigación defectuosa que promueve a hemorragias y focos de necrosis.

Una vez que se determinó las condiciones pre- existentes del MAT, iniciamos con el tratamiento metronómico con CY y LOS (fase crónica). Destáquese que el día 5 de la mayoría de las variables analizadas y evaluadas con anterioridad, se registró como un punto intermedio entre la fase de eliminación y escape tumoral; situación que motivó en este nuevo ensayo, que se lo indique temporalmente como día pre- tratamiento (días 5 a 7).

Primero, se observó un notorio efecto terapéutico en los grupos CY y CY+LOS ($P<0,01$), diferenciándose significativamente ambos respecto al Control (**Figura 20**). El efecto terapéutico registró dichas diferencias partir del día 14 de tratamiento en adelante.



○ Eficacia terapéutica

TDVT: Tiempo de Duplicación del Volumen Tumoral

Figura 20. Evolución del volumen tumoral M234-p (mm³) en grupos experimentales. Gráfica ajustada a una ecuación de crecimiento exponencial (media±SEM).

En base a los resultados obtenidos, analizamos el Tiempo de Duplicación del Volumen Tumoral (TDVT), (Figura 21) que resultó mayor en los grupos CY ($P<0,01$) y CY+LOS ($P<0,0001$) respecto al Control.

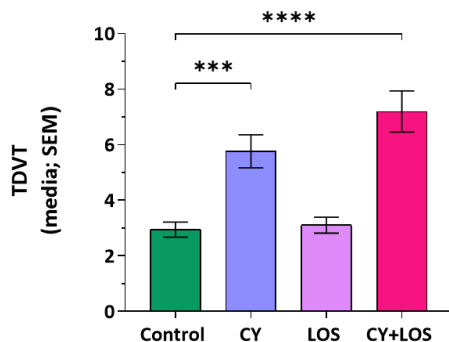
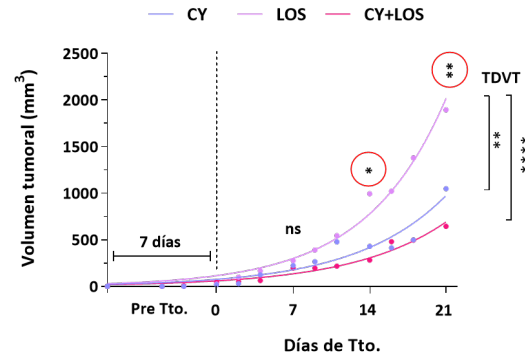


Figura 21. TDVT M234-p en grupos experimentales. ANOVA y Test de Dunnett.

Es de interés remarcar que, al comparar solo los grupos tratados, se observó un comportamiento similar a partir del día 14 de tratamiento en adelante, donde se reafirma los beneficios del tratamiento metronómico, ya que en cuanto al volumen tumoral (Figura 22) CY y CY+LOS se diferenciaron del grupo LOS ($P<0,01$) y

respecto al TDVT (Figura 23) CY ($P<0,01$) y CY+LOS ($P<0,0001$) resultó mayor que LOS.



○ Eficacia terapéutica

TDVT: Tiempo de Duplicación del Volumen Tumoral

Figura 22. Evolución del volumen tumoral M234-p (mm³) en grupos experimentales. Gráfica ajustada a una ecuación de crecimiento exponencial (media±SEM).

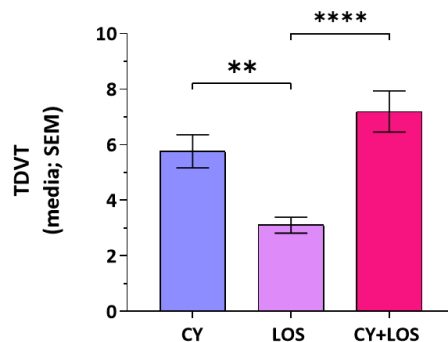


Figura 23. TDVT M234-p en grupos tratados. ANOVA y Test de Dunnett.

Téngase en cuenta que, en referencia a los resultados obtenidos, al comparar los grupos experimentales, decidimos representar gráficamente sólo los grupos que mostraron modificaciones significativas respecto al Control, como es el caso del grupo tratado con CY+LOS. En el caso de los grupos de tratamientos individuales con CY y LOS, no han registrado cambios por si solos.

En función de los resultados previos, obtenidos al cuantificar el n°. de Eo y el n°. de MT y células Ki-67⁺, analizamos los mismos parámetros durante el tratamiento. En el grupo CY+LOS a partir del día 7 de tratamiento, el n°. de Eo en el MAT (**Figura 24**) aumentó significativamente con respecto al grupo Control: Día 7, 14 y 21 ($P<0,05$), mientras que, el n°. de MT (**Figura 25**) presentó un comportamiento opuesto: Día 7 ($P<0,05$), Día 14 y 21 ($P<0,01$).

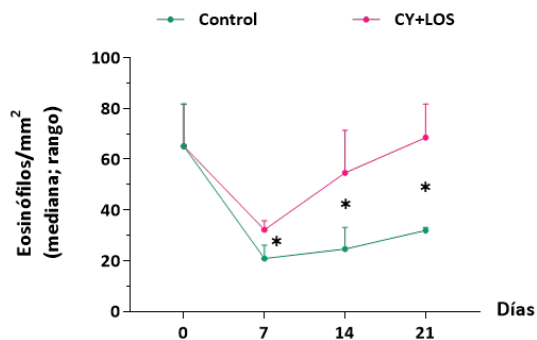


Figura 24. Cinética Eosinófilos/mm² - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

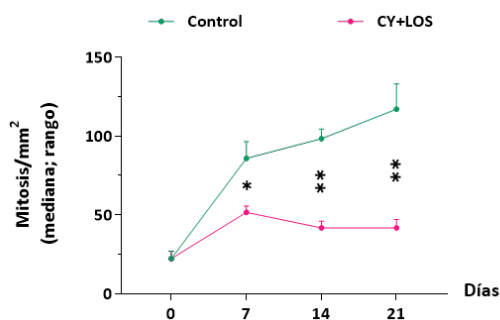


Figura 25. Cinética Mitosis/mm² - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

A su vez, al correlacionar los grupos experimentales, sumado a las condiciones

pre-tratamiento, se registró una asociación negativa y significativa ($P<0,01$), donde el crecimiento del tumor se comporta en parte, en función a la cantidad de Eo (**Figura 26**), de esta manera se demuestra que el tratamiento CY+LOS registra un aumento de Eo, resultando a su vez, en una disminución del crecimiento del tumor.

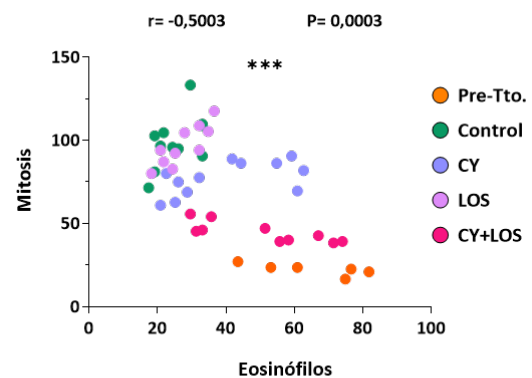


Figura 26. Correlación entre Eosinófilos vs Mitosis (mm²). Grupos experimentales. Test de Spearman.

Respecto a las células Ki-67⁺ (**Figura 27**), obsérvese la similitud que presentó con el n°. de MT, destacando las diferencias halladas nuevamente en el grupo CY+LOS respecto al Control: Día 14 y 21 ($P<0,05$).

En el caso de las células Ki-67⁺, comenzó

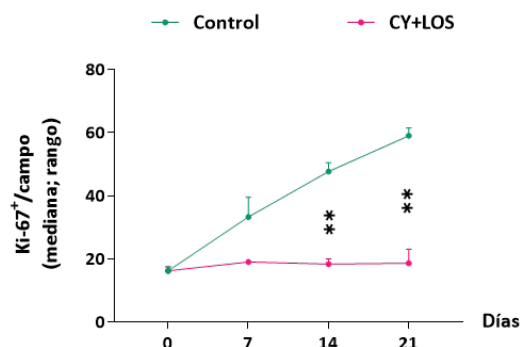


Figura 27. Cinética Ki-67⁺/mm² - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

a registrar diferencias a partir del día 14 de tratamiento en adelante, observándose así, similares resultados a los registrados anteriormente en las curvas de crecimiento del volumen tumoral y en el TDVT. Basados en los hallazgos en los distintos grupos experimentales, se evidencia que el grupo CY+LOS refleja una mejora en las condiciones del MAT similar a las observadas en el pre- tratamiento para las distintas variables, lo que posiblemente resulta a favor de un entorno tumoricida, asociado en este caso, a los Eo infiltrantes.

Al evaluar los parámetros de la MEC, consideramos analizar la presencia de células HIF-1 α ⁺ para determinar el estado de hipoxia tisular (Figura 28). Se pudo observar que el grupo CY+LOS registró una tendencia a disminuir, comportamiento similar a las determinaciones MT y Ki-67⁺ anteriormente descritas, diferenciándose notoriamente de los demás grupos tratados y principalmente del Control: Día 14 ($P<0,05$) y Día 21 ($P<0,01$). Obsérvese que dicho cambio se registró desde el día 14 de tratamiento y dimensionando este,

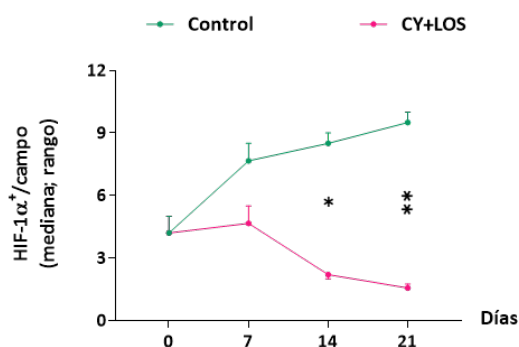


Figura 28. Cinética células HIF-1 α ⁺ - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

frente a las condiciones pre- tratamiento. En función a los resultados obtenidos con las células HIF-1 α ⁺, se determinó el área ocupada por células α -SMA⁺ (Figura 29), donde se registró una marcada eficacia del tratamiento metronómico con CY y LOS frente al Control: Día 7 y 14 ($P<0,01$), Día 21 ($P<0,0001$). Conforme progresa el tratamiento se evidenció mayor diferencia significancia hacia el día 21, resultando finalmente en una clara disminución de las células α -SMA⁺.

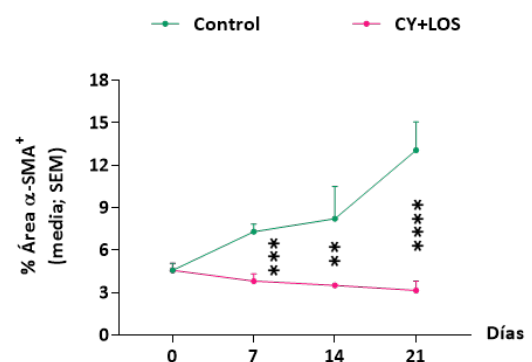


Figura 29. Cinética células α -SMA⁺ - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

Asimismo, determinamos el depósito de colágeno estromal (Figura 30), donde se observó resultados similares a las células

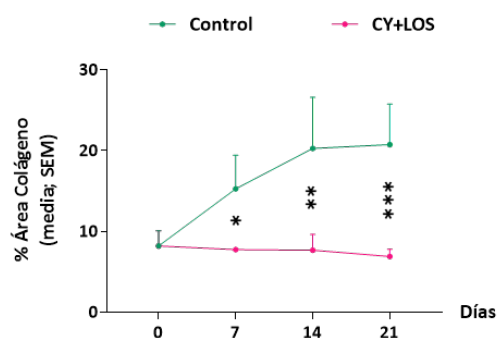


Figura 30. Área de cobertura por colágeno - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

HIF-1 α ⁺ y α -SMA⁺, ya que el tratamiento CY+LOS denota mejoría en el entorno, en comparación al Control: Día 7 ($P<0,05$), Día 14 ($P<0,01$) y Día 21 ($P<0,0001$). Hacia el día 21, se observó nuevamente mayor diferencia significativa en el grupo tratado con CY+LOS en comparación al Control.

En referencia a los resultados obtenidos de CY+LOS ya que, de manera temprana, comienza a evidenciarse un efecto terapéutico que estaría relacionado con una mejoría del MAT, es decir, menor hipoxia y estado pro- fibrótico. El tratamiento metronómico promueve un MAT cuyas condiciones se asemejan o incluso, mejoran a las de pre- tratamiento. Al correlacionar las variables relacionadas a un entorno hipóxico respecto a Ki-67⁺ y Treg (Foxp3⁺), nótese las asociaciones halladas entre las determinantes (**Tabla 1**).

CORRELACIONES				
X	Y	P value	r - Spearman	Significancia
Ki-67 ⁺	HIF-1 α ⁺	<0,0001	0,7966	****
Ki-67 ⁺	α -SMA ⁺	<0,0001	0,8004	****
Ki-67 ⁺	Colágeno	<0,0001	0,7640	****
Ki-67 ⁺	PAS ⁺	0,009	0,780	***
T CD8 ⁺	Ki-67 ⁺	<0,0001	-0,7262	****
Foxp3 ⁺	Eosinófilos	<0,0001	-0,602	****
Foxp3 ⁺	T CD8 ⁺	<0,0001	-0,761	****
Foxp3 ⁺	HIF-1 α ⁺	<0,0001	0,6612	****
Foxp3 ⁺	Ki-67 ⁺	<0,0001	0,8385	****

Tabla 1. Correlaciones - Test de Spearman .

Los linfocitos pueden asociarse a condiciones pro- o anti- tumorales, en virtud de su fenotipo. Al discriminar el perfil funcional de estas células, el tratamiento metronómico con CY y LOS favorece un entorno mejorado (**Figura 31**), cuyos linfocitos T CD8⁺ tienden a aumentar

durante los días de estudio: Día 7 ($P<0,05$), Día 14 y Día 21 ($P<0,01$). Al considerar el parecido de dicho resultado con el infiltrado de Eo y la relación existente en un potencial perfil anti- tumoral, decidimos correlacionar los linfocitos T CD8⁺ con el crecimiento tumoral analizado por las células Ki-67⁺ (**Tabla 1**). Nótese la asociación negativa y significativa en función del infiltrado de T CD8⁺ ($P<0,0001$).

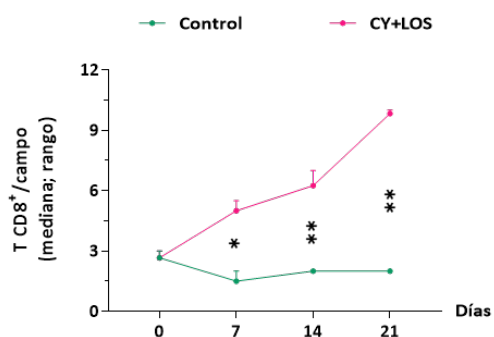


Figura 31. Cinética de linfocitos T CD8⁺/campo - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

En cuanto a los linfocitos Treg (Foxp3⁺ - **Figura 32**) se registró un comportamiento opuesto respecto a los T CD8⁺: Día 7, 14 y Día 21 ($P<0,05$). Obsérvese como el tratamiento con CY+LOS revirtió las condiciones desfavorables relacionadas a un entorno inmunosupresor durante todos los días de tratamiento, incluso mejorando dichos parámetros al compararse con el estado pre- tratamiento. Del mismo modo que correlacionamos el perfil T CD8⁺ con Ki-67⁺, en esta oportunidad y en función a los resultados obtenidos con los linfocitos Treg, se correlacionó Foxp3⁺ y Ki-67⁺ (**Tabla 1**), donde se evidenció una

asociación positiva y significativa ($P < 0,0001$) en virtud de las células $Foxp3^+$. De esta forma, se afirma la eficacia del tratamiento metronómico, denotando una mejora en las condiciones tumorcidas de los linfocitos infiltrantes del MAT.

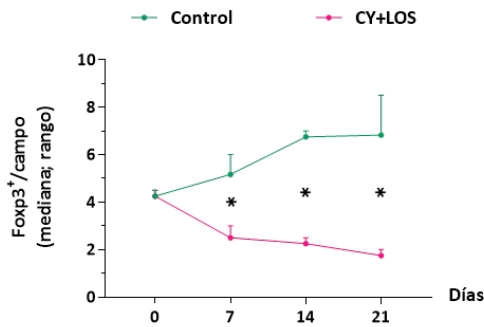


Figura 32. Cinética de linfocitos Treg ($Foxp3^+$)/campo - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

Respecto a los macrófagos y sus posibles fenotipos, se registró en principio, las condiciones pre- tratamiento de los $M\Phi$ y la fracción de M1 y M2 (Figura 33). Asimismo, nótese la diferencia entre el fenotipo M1 y M2 (Figura 34), donde este último es marcadamente mayor que las células M1 ($P < 0,0001$) - Mann-Whitney U test. Una vez iniciado el tratamiento metro-

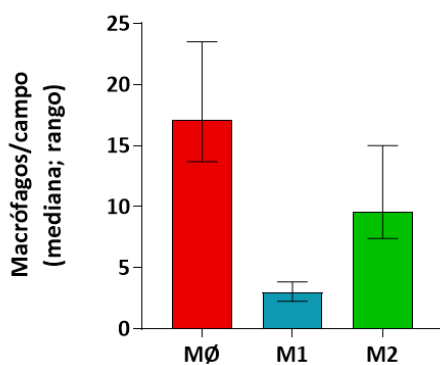


Figura 33. Comparativo de macrófagos/campo (Totales, M1 y M2) - Pretratamiento.

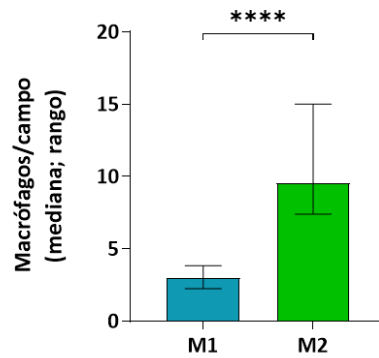


Figura 34. Macrófagos/campo (M1 vs M2) - Pretratamiento. t-Student (Test de Mann Whitney).

-nómico, al evaluar ambos grupos experimentales en función al fenotipo M1 (Figura 35) y M2 (Figura 36) por separado, es posible apreciar las diferencias registradas durante los días de estudio. Los macrófagos M1 aumentan con el tratamiento con CY+LOS en relación al Control: Día 7, 14 y 21 ($P < 0,0001$). En cambio, las células M2 tienen niveles superiores en comparación a lo observado con las M1, diferenciándose a favor en el grupo Control: Día 7 ($P < 0,01$), Día 14 y 21 ($P < 0,0001$).

Al apreciar el estado de los macrófagos M1 y M2 pre- tratamiento y luego del mismo, se puede evidenciar el impacto del esquema

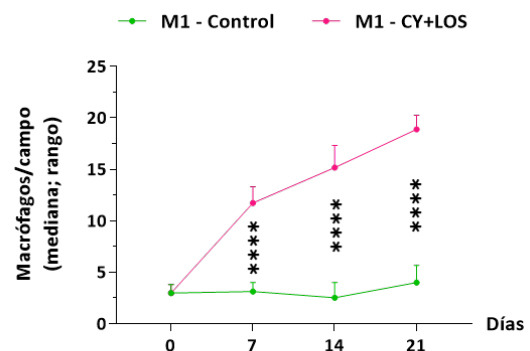


Figura 35. Cinética macrófagos M1/campo - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

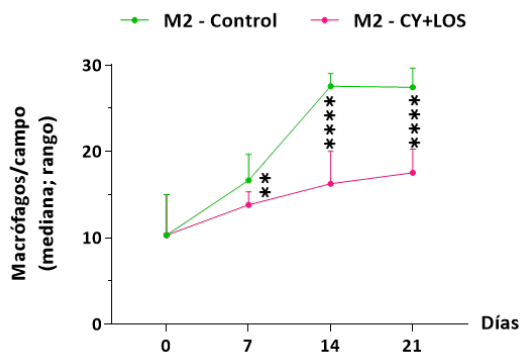


Figura 36. Cinética macrófagos M2/campo - Pre Tto. y días 7, 14 y 21 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

metronómico sobre la fracción M1, que aumenta conforme se suceden los días de estudio. En cambio, al tener en cuenta los macrófagos M2, el grupo combinado CY+LOS pareciera modular dicha población celular, permitiéndose un entorno anti- tumoral por sobre un estado anti- inflamatorio e inmunosupresor.

Finalmente, en base a que a partir del día 14 de tratamiento se evidenció un efecto terapéutico de Cy+LOS, evaluamos mediante técnica de PAS⁺ (periodic acid-Schiff) la génesis de vasos de estructura tubular, no endotelial y sin pericitos (Figura 37) por el proceso de mimetismo vascular, a nivel intra- tumoral (Figura 38).

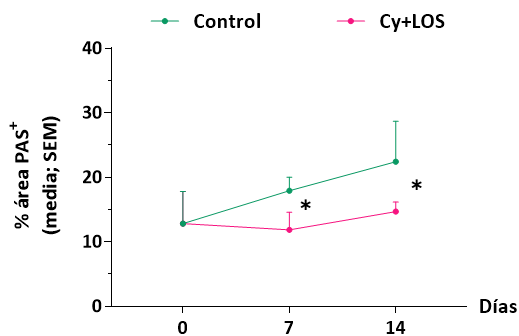


Figura 37. Cinética de mimetismo vascular - Pre Tto. y días 7 y 14 de tratamiento en grupos experimentales. ANOVA - Test de Kruskal-Wallis y Dunn.

Obsérvese que, desde inicio de tratamiento, comenzó a registrarse una disminución del área ocupada por mimetismo vascular: Día 7 y 14 ($P < 0,01$), denotando una clara reducción de la formación de conductos por parte de las células tumorales en el grupo tratado metronómicamente con CY+LOS.

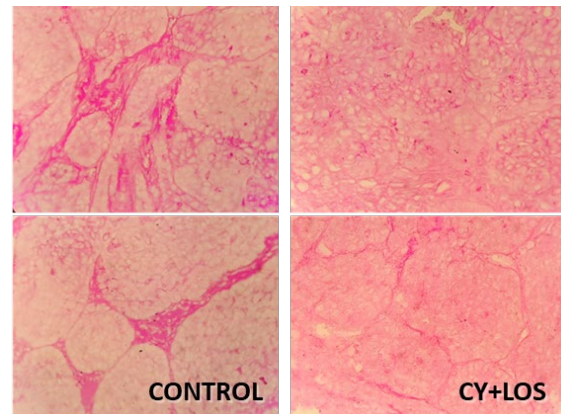


Figura 38. Microfotografías a nivel intra- tumoral del grupo Control vs CY+LOS. En el Control se observa la presencia de laminina y glicoproteínas, características propias del proceso de mimetismo vascular, generando una estructura vascular primitiva, inestable y propensa a una irrigación defectuosa. En cambio, el grupo CY+LOS refleja una notoria y marcada disminución del proceso vasculomimético, condición que favorecería a un menor estado pro- tumoral

DISCUSIÓN - CONCLUSIÓN

El presente estudio demuestra que una actividad antitumoral requiere de poblaciones celulares de fase aguda (innata-inespecífica), que medien una respuesta tumoricida mejorada y efectiva. Desde estadios tempranos de crecimiento, las células tumorales establecen un nicho fortuito y apto para el desarrollo de un fenotipo maligno, invasivo y metastásico (Velaei K. et al. 2016), el cual configura un complejo MAT inflamado y remodelado (Moro-García M. A. et al. 2019), que reúne

las condiciones necesarias para la tumorigénesis.

En primera instancia, al estudiar el MAT en los días 3, 5 y 7, determinamos las condiciones previas al tratamiento que podrían establecerse como potenciales blancos terapéuticos (Babar Q. et al. 2023; Bejarano L. et al. 2021). En ese período, encontramos modificaciones que corresponderían a las etapas de inmunomodulación, es decir, eliminación, equilibrio y escape, por parte del tumor frente a una respuesta inmune inicial del huésped (Massagué J. et al. 2021). En un primer ensayo, registramos a nivel peritumoral una población celular característica de fase aguda o innata, los granulocitos Eo (Carretero R. et al. 2015; Andreone S. et al. 2019) que, cuya densidad se correlacionó de manera inversa y significativamente con el número de MT. Asimismo, al valorar las células Ki-67⁺, observamos una misma tendencia que las MT. Algunos estudios sugieren que los Eo activados son esenciales para el rechazo tumoral en presencia de células T CD8⁺ e inician cambios sustanciales en el MAT, incluida la polarización de los macrófagos y la normalización de la vasculatura tumoral (Carretero R. et al. 2015). En nuestro modelo de estudio, los Eo condicionarían el crecimiento del tumor M234-p y establecerían una primera línea de defensa celular con posible capacidad tumoricida (Zhou H. et al. 2013).

La MEC del tumor está caracterizada por presentar hipoxia (Ye J. et al. 2007) y CAF, responsables del depósito de colágeno (Velaei K. et al. 2016), que forman un medio adecuado para el crecimiento y desarrollo tumoral. En nuestro ensayo estas variables aumentan conforme proliferan las células tumorales, lo cual, estaría relacionado a un alto metabolismo para satisfacer las demandas bioenergéticas y biosintéticas del tumor (Scharping N.E. et al. 2016; Jeong H. et al. 2019), y una vasculatura deficiente, que genera un entorno hipóxico con elevada acidez, donde los CAF aumentan la producción de colágeno estromal (Incio J. et al. 2015).

Al estudiar los linfocitos peritumorales (Moro-García M. A. et al. 2019), los Treg (Foxp3⁺) mostraron una tendencia a aumentar, mientras que los T CD8⁺ disminuyeron, favoreciendo condiciones inmunosupresoras del MAT. Esto se debería tanto a los Treg como a otras poblaciones celulares y/o mediadores que superan los mecanismos citotóxicos "agotados o estancados" de los T CD8⁺ (Bengsch B. et al. 2016; Vihervuori H. et al. 2019; Ankang H. et al., 2024).

También estudiamos el fenotipo funcional de los macrófagos estromales (Babar Q. et al. 2023), tanto los M1 (Zhou H. et al. 2013), como los M2, (Guilliams M. et al. 2018). A medida que crece el tumor, se observó un aumento de los macrófagos

M2, mientras que los M1 no se modificaron durante la fase aguda, generándose condiciones asociadas a un estado de inmunosupresión (Li Y. et al. 2023).

En cuanto a la vascularización del tumor, observamos que la arquitectura vascular presenta cambios caracterizados por inestabilidad estructural, con formación de conductos intra- tumorales que simulan formar vasos no endoteliales con ausencia de pericitos (mimetismo vascular), resultando en un suministro sanguíneo deficiente que deriva en focos de hemorragias y necrosis centrales (Andonegui-Elguera M.A. et al. 2020).

Los resultados obtenidos indican que el día 5 representaría un punto de inflexión entre las fases de eliminación y escape ya que, a partir de entonces, las condiciones del entorno promueven el crecimiento y desarrollo tumoral mostrado en el día 7. Desde este punto temporal en adelante, analizamos las modificaciones del MAT (días 7, 14 y 21) que induciría el tratamiento metronómico (Scharovsky O. et al. 2020; Petrucci G. et al. 2024) con CY+LOS (Lutsiak M. E. Ch. et al. 2005; Mainetti L. et al. 2020).

Al evaluar el crecimiento tumoral, se observó una notoria eficacia terapéutica en los grupos tratados con CY y CY+LOS, siendo el tratamiento combinado el más eficaz. En concordancia, los mayores TDVT correspondieron a los grupos de CY y CY+LOS, que son los de menor índice

proliferativo. En dichos grupos. el nº de MT y células Ki-67⁺ disminuyen, mientras que los Eo presentes en el MAT aumentan, observándose una reducción significativa del crecimiento tumoral. Por su parte la QTM, principalmente la CY promovería a un mayor infiltrado de Eo (MU H. H. et al., 1993; Sasaki G. et al., 2000; Chang Su Y. et al., 2006) y consecuente cambios en el entorno tumoral sobre las células inmunes, mediadores y la MEC (Chang Su Y. et al., 2006) derivados de una posible acción anti-tumoral.

En cuanto a la MEC, nuestros hallazgos describen una disminución significativa de las células HIF-1 α ⁺ y α -SMA⁺, con una marcada reducción del depósito de colágeno estromal en el grupo CY+LOS. Se infiere que al reducir la hipoxia del estroma circundante al tumor y mejorar las condiciones del MAT, con pérdida del fenotipo pro- fibrótico, se generaría un escenario adecuado para el rechazo tumoral. Algunas evidencias indican que la inhibición de HIF-1 α ⁺ reduce el crecimiento y la angiogénesis, relacionado con un aumento de la apoptosis celular y un cambio de la polarización de los macrófagos del fenotipo M2 al M1 (Velaei K. et al. 2016).

Al analizar el fenotipo de los linfocitos infiltrantes, se comprueba en el grupo tratado con CY+LOS, un aumento significativo de las células T CD8⁺, con una marcada reducción de la población

inmunosupresora Foxp3⁺ (Fiori Lopes L. et al. 2014). Estos resultados describen modificaciones en el MAT hacia una actividad tumoricida, dato evidenciado por la asociación significativa y negativa entre células Ki-67⁺ y T CD8⁺; significativa y positiva entre células Ki-67⁺ y Foxp3⁺. La eficacia terapéutica con CY+LOS, se refleja en modificaciones en las condiciones del MAT, caracterizada por un marcado aumento de la cantidad y calidad del fenotipo activado y funcional T CD8⁺ citotóxico por sobre el entorno inmunosupresor, posiblemente asociado a una reprogramación del metabolismo celular (Chang Su Y. et al., 2006; Ankang H. et al., 2024; Jin H-R. et al., 2023).

Al valorar el fenotipo funcional de los macrófagos estromales, demostramos que el tratamiento metronómico favorece la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M1 con posible actividad anti-tumoral y una regulación de los macrófagos M2. Por el contrario, al analizar estas poblaciones celulares en el grupo Control, se aprecia una polarización hacia M2 y una atenuación de los M1 a lo largo de la evolución tumoral. Algunos estudios indican que las células M1 experimentarían un agotamiento de su estado migratorio y funcional en zona hipóxicas, favoreciendo un cambio al perfil M2. Asimismo, los macrófagos M2 se acumulan en la región hipóxica y se asocian a propiedades inmunosupresoras (Bai R. et al., 2022; Qiu

B. et al., 2023; Li M. et al., 2023). CY+LOS modularía el perfil funcional M2, favoreciendo a una respuesta anti- tumoral.

Por último, al observar las modificaciones de la estructura y morfología de la vasculatura tumoral, observamos, en el grupo CY+LOS, una disminución del mimetismo vascular, efecto posiblemente relacionado a una mayor apoptosis de las células tumorales, estimulado por los fármacos y asociado a una normalización en el proceso angiogénico con una adecuada re estructuración vascular dentro del MAT.

Concluimos que nuestros hallazgos en su conjunto demuestran que el tratamiento metronómico con CY+LOS, restaura y mejora las condiciones del MAT similares a las observadas durante el crecimiento inicial del tumor (pre- tratamiento), caracterizada por una reestructuración del entorno que limita el crecimiento y desarrollo de las células tumorales por medio de una respuesta anti- tumoral mejorada y aumentada. Dichos hallazgos nos permiten hipotetizar de manera teórica, de los posibles eventos que estarían vinculados, al menos en parte, por la presencia de Eo que se relacionarían con:

1. una polarización modulada de células T CD8⁺ que median efectos citotóxicos y de macrófagos M2 a M1;
2. una re estructuración de la MEC con menor hipoxia y estado pro- fibrótico;
3. menor actividad inmunosupresora y
4. regulación angiogénica con menor actividad

vasculomimético tumoral. De esta forma y consecuentemente, se observa una tumorigénesis deteriorada que refleja la eficacia terapéutica del esquema metronómico con CY y LOS. Estos resultados nos orientan a un novedoso enfoque en el tratamiento del adenocarcinoma de mama murino triple negativo, que finalmente se traduce en una mayor efectividad en la disminución del crecimiento y desarrollo tumoral, buena calidad de vida y tolerancia de los animales tratados, con mínimos o nulos efectos adversos, ausencia de toxicidad y mayor tasa de supervivencia.

Evidenciamos de este modo, que el estado inmunológico del MAT, con especial atención en las poblaciones celulares cuya actividad inmunosupresora estaría mediada por el perfil metabólico del mismo entorno, serían potenciales blancos terapéuticos, cuyas intervenciones tempranas y efectivas, podrían estimular la reprogramación de estas células hacia un fenotipo anti- tumoral, un perfil funcional y activo mejorado, y una re estructuración de la MEC, revirtiendo las condiciones hacia un MAT tumoricida. Una vía inmunitaria innata podría contrarrestar la naturaleza supresora del MAT, donde un nuevo enfoque terapéutico a través de la QTM, proporcionaría una novedosa vía para la reprogramación metabólica celular.

BIBLIOGRAFÍA

- Andonegui-Elguera M.A. (2020) "An Overview of Vasculogenic Mimicry in Breast Cancer". Doi: 10.3389/fonc.2020.00220
- Andreone S. (2019) "IL-33 Promotes CD11b/CD18-Mediated Adhesion of Eosinophils to Cancer Cells and Synapse-Polarized Degranulation Leading to Tumor Cell Killing". Doi:10.3390/cancers11111664
- Babar Q. (2023) "Targeting the tumor microenvironment: Potential strategy for cancer therapeutics". Doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166746
- Bejarano L. (2021) "Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment". Doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1808
- Bensch B. (2016) "Bioenergetic Insufficiencies Due to Metabolic Alterations Regulated by the Inhibitory Receptor PD-1 Are an Early Driver of CD8+ T Cell Exhaustion". Doi.org/10.1016/j.immuni.2016.07.00
- Carretero R. (2015) "Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8+ T cells. Doi:10.1038/ni.3159
- Fiori Lopes L. (2014) "FOXP3 Transcription Factor: A Candidate Marker for

- Susceptibility and Prognosis in Triple Negative Breast Cancer".
Doi.org/10.1155/2014/341654
- Guilliams M. (2018) "Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes".
Doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005
- Incio J. (2015) "Metformin Reduces Desmoplasia in Pancreatic Cancer by Reprogramming Stellate Cells and Tumor-Associated Macrophages". Doi: 10.1371/journal.pone.0141392
- Jeong H. (2019) "Tumor-Associated Macrophages Enhance Tumor Hypoxia and Aerobic Glycolysis". Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2545
- Li Q. (2022) "Synergy of Losartan and chemotherapy for patients with cholangiocarcinoma: A propensity score-matched analysis". Doi: 10.3389/fonc.2022.989080
- Li Y. (2023) "HIF-1 α inhibitor YC-1 suppresses triple-negative breast cancer growth and angiogenesis by targeting PIGF/VEGFR1-induced macrophage polarization". Doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114423
- Lutsiak M. E. Ch. (2005) "Inhibition of CD4+25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide". Doi: 10.1182/blood-2004-06-2410.
- Mainetti L.E. (2020) "Losartan improves the therapeutic effect of metronomic cyclophosphamide in triple negative mammary cancer models". Doi: 10.18632/oncotarget.27694
- Massagué J. (2021) "Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems". Doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0010
- Moro-García M. A. (2019) "Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes". Doi:10.3389/fimmu.2018.00339
- Petrucci G. (2024) "Metronomic chemotherapy: bridging theory to clinical application in canine and feline oncology". Doi: 10.3389/fvets.2024.1397376
- Scharovskya O. G. (2020) "Achievements and challenges in the use of metronomics for the treatment of breast cancer". Doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113909
- Velaei K. (2016) "Tumor microenvironment-mediated chemoresistance in breast cancer". Doi.org/10.1016/j.breast.2016.09.002
- Vihervuori H. (2019) "Tumor-infiltrating lymphocytes and CD8+ T cells predict survival of triple-negative breast cancer". Doi.org/10.1007/s00432-019-03036-5
- Ye J. (2007) "Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose

tissue of ob/ob and dietary obese mice”.

Doi:10.1152/ajpendo.00435.2007

Zhao X. (2012) “CD133⁺ cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer”.

Doi:10.1038/onc.2012.85

Zhou H. (2013) “CD11b/CD18 (Mac-1) Is a Novel Surface Receptor for Extracellular Double-stranded RNA to Mediate Cellular Inflammatory Responses”.

Doi:10.4049/jimmunol.1202136.

39. Salud humana

miRNAs TUMORALES: POTENCIALES MARCADORES DE RESISTENCIA A TEMOZOLOMIDA EN TUMORES HIPOFISARIOS AGRESIVOS

Matiacich, Emilia 1, 2 (ematiacich@comunidad.unnoba.edu.ar);

Prodan, Evelyn N.1,3 (prodanevelyn@gmail.com);

Werner, Erika 1 (erikawarg@gmail.com);

Mural, Miguel 4 (miguelmural@hotmail.com);

Picard, Nelson 5 (napicard@yahoo.com);

Cervio, Andres 6 (acervio@fleni.org.ar);

Sevlever, Gustavo 6 (gsevlever@fleni.org.ar);

Berner, Silvia 7 (silviainesberner@gmail.com);

Orientador/a: Cristina, Carolina 1,3 (carolina.cristina@nexo.unnoba.edu.ar)

Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (UNNOBA)

1) Laboratorio de Neuroendocrinología/Fisiopatología de la Hipófisis; Centro de Investigaciones Básicas y Aplicadas (CIBA), Universidad Nacional del Noroeste de la Pcia. de Bs. As. Junín B6000, Argentina. 2) Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, CIC, Calle 526 e/ 10 y 11, La Plata, Buenos Aires, Argentina. 3) Centro de Investigaciones y Transferencia del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (CITNOBA) – UNNOBA-UNSAAdA-CONICET. 4) Hospital El Cruce Dr. Nestor Carlos Kirchner, CABA, Buenos Aires. 5) Hospital La Pequeña Familia, Junín, Buenos Aires. 6) Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), CABA, Buenos Aires. 7) Clínica Santa Isabel, CABA, Buenos Aires.

Resumen:

Los tumores hipofisarios (TH) constituyen el 20% de los tumores intracraneales y presentan diversos comportamientos clínicos. En TH agresivos y/o resistentes a terapias convencionales, se recurre al agente quimioterápico temozolomida (TMZ) como tratamiento de segunda línea. Actualmente no existen biomarcadores que predigan la agresividad de los tumores hipofisarios, aunque los microRNAs (miRNAs) emergen como candidatos prometedores por sus patrones de expresión específicos.

La vía Wnt/ β -Catenina (Wnt) es una ruta de señalización celular fundamental para la regulación de procesos como proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular. Alteraciones en esta vía han sido asociadas con varios tipos de tumores.

Nuestro objetivo es identificar miRNAs intratumorales capaces de predecir la respuesta a TMZ. A partir de revisión bibliográfica, identificamos un conjunto de genes asociados a resistencia a la quimioterapia. Con un análisis in silico encontramos que el miR-RTMZ podría modular la actividad de genes relacionadas a resistencia a TMZ tales como *MPG* y *MGMT*.

En una cohorte de TH proveniente de cirugía (n=24) se midió la expresión de miR RTMZ mediante Stem Loop RT-qPCR (se normalizó con *SNORD44*) y la de los ARNm con RT-qPCR (se normalizó con *GAPDH*).

Observamos una correlación positiva entre miR-RTMZ y el gen *MPG* (p=0,001), y entre este miRNA y componentes claves de la vía Wnt (p=0,04). Por otro lado, el gen *MGMT* mostró

una mayor expresión en TH no invasivos respecto a los invasivos ($p=0,03$), y en TH secretores respecto a los no secretores ($p=0,04$).

Nuestros resultados sugieren un posible rol del miR-RTMZ en la resistencia terapéutica de los TH, esta resistencia a su vez, podría relacionarse a alteraciones en la vía Wnt.

Palabras claves: miRNAs, tumores hipofisarios, quimioterapia.

Introducción:

La adenohipófisis es un regulador clave de la homeostasis corporal, se encarga de controlar procesos fisiológicos mediante la secreción de hormonas específicas a la circulación sistémica, las cuales ejercen su acción regulatoria sobre otras glándulas (entre ellas las glándulas suprarrenales, las gónadas y la glándula tiroides) (G. K. Hong, 2016). La adenohipófisis está asociada y conectada íntimamente con el encéfalo, específicamente con el hipotálamo, y funciona como un órgano intermediario para los intercambios de señales fisiológicas entre el hipotálamo y los órganos periféricos (C. Perez-Castro, 2012).

La adenohipófisis consta de cinco tipos de células independientes, cada una de las cuales secretan hormonas diferentes (G. K. Hong, 2016). La hormona de crecimiento (GH) es producida por células somatotropas, la prolactina (PRL) por lactotropas, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por los corticotropos, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por los tirotrapos y las hormonas lutenizante (LH) y

foliculoestimulante (FSH) por las células gonadotropas (C. Perez-Castro, 2012).

Los tumores de la hipófisis representan un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan principalmente a la adenohipófisis. Históricamente, estos tumores han sido conocidos como adenomas hipofisarios, aunque recientemente, este término fue reemplazado por PitNETs (tumores neuroendócrinos hipofisarios), ya que esta denominación refleja de manera más precisa su posible comportamiento agresivo, ya sea porque producen hipersecreción hormonal y disfunciones endócrinas asociadas o por el efecto de masa que pueden ejercer sobre estructuras cerebrales cercanas. (Casar-Borota O, 2025).

La gran mayoría de los PitNETs son benignos, de crecimiento lento y con una baja tasa de recurrencia, incluso después de la resección quirúrgica. Sin embargo, en casos menos frecuentes, estos tumores pueden presentar un comportamiento clínicamente agresivo, caracterizado por invasión local, crecimiento acelerado, resistencia a los tratamientos convencionales e incluso, en casos muy

excepcionales, capacidad de metastatizar (Casar-Borota O, 2025).

Los PitNETs constituyen aproximadamente el 10 % de todos los tumores del sistema nervioso central y representan el 25 % de las neoplasias intracraneales que se extirpan mediante cirugía (Melmed, 2020). Sin embargo, estudios de autopsia han indicado que la prevalencia real de los tumores hipofisarios puede ser cercana al 30% en personas entre 50 y 60 años de edad, ya que muchos de estos tumores son pequeños y no funcionantes, por lo que están presentes durante toda la vida sin ser reconocidos ni causar ningún problema (Korbonits, 2018).

Los linajes de células hipofisarias diferenciadas que expresan hormonas pueden dar lugar a distintos tipos de tumores, a menudo acompañados de hipersecreción hormonal autónoma (Melmed, 2020). Si los tumores hipofisarios no son secretores de hormonas se denominan no funcionantes, si en cambio, secretan hormonas se denominan funcionantes. (Lonser, 2017). A su vez, los tumores funcionantes se clasifican según la hormona que secretan en:

- Prolactinomas: se producen cuando las células tumorales lactotropas producen niveles elevados de prolactina en sangre. (C. Perez-Castro, 2012)
- Acromegalia: se producen por niveles elevados de GH en sangre, debido a la

secreción descontrolada de las células tumorales somatotropas (C. Perez-Castro, 2012)

- Enfermedad de Cushing: ocurre cuando las células tumorales corticotropas producen una secreción anormal de ACTH (C. Perez-Castro, 2012).

- Tumores secretores de TSH: ocurren cuando las células tirotropas generan niveles elevados de TSH en sangre, suelen ser plurihormonales, ya que también producen PRL, LH y FSH (C. Perez-Castro, 2012).

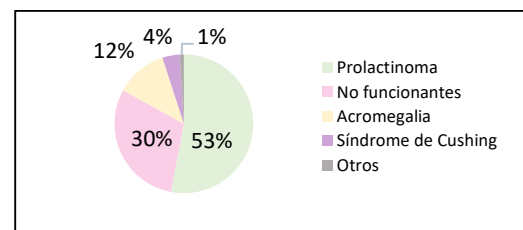


Figura 1 | Prevalencia de tumores neuroendócrinos (PitNETs) en la población general. Información tomada de (Daly AF, 2020).

El tratamiento de los tumores hipofisarios depende de su tamaño, localización e histotipo y puede incluir cirugía, radioterapia o terapia médica. La cirugía transesfenoidal es la estrategia de elección en la mayoría de los casos (excepto en los prolactinomas, que suelen responder favorablemente al tratamiento farmacológico), se trata de una intervención mínimamente invasiva, que se realiza a través del hueso esfenoideas (vía transeptoefenoidal) y permite acceder a la hipófisis con bajo riesgo y buena eficacia,

con altas tasas de remisión, aunque existe riesgo de recurrencia (Molitch, 2017). La radioterapia se reserva para tumores que no responden a cirugía o fármacos, siendo eficaz pero con un elevado riesgo de hipopituitarismo a largo plazo. Por su parte, el tratamiento médico orientado a inhibir la hipersecreción hormonal constituye una alternativa menos invasiva y útil como complemento, aunque rara vez es curativo salvo en los prolactinomas, siendo su principal beneficio el control bioquímico (Mehta GU, 2017).

Una pequeña proporción de PitNETS pueden mostrar signos de invasión local de duramadre, hueso y/o estructuras circundantes y algunos de ellos muestran una tendencia a la resistencia a los tratamientos estándar y son propensos a la recurrencia posoperatoria temprana y, por lo tanto, se vuelven clínicamente agresivos. Este pequeño subconjunto que muestra un crecimiento tumoral progresivo/recurrente que no se controla con cirugía repetida, radioterapia y/o terapia médica se denomina tumores hipofisarios agresivos (Burman P, 2023), (Nishioka, 2023). La ausencia de una definición clara y consensuada, sumada a la escasa diferenciación en los estudios y a la heterogeneidad en los criterios de inclusión de las distintas series publicadas, dificulta establecer una visión epidemiológica precisa. En términos generales, se estima que menos del 1% de todos los

macroadenomas desarrolla un comportamiento verdaderamente agresivo (Burman P, 2023).

La temozolomida (TMZ) es un agente alquilante de administración oral que se ha consolidado como una alternativa terapéutica relevante para los tumores hipofisarios agresivos. Se ha comprobado que la TMZ no solo puede reducir el tamaño tumoral, sino también normalizar la hipersecreción hormonal en un número considerable de pacientes (Dworakowska D, 2018).

Su mecanismo de acción se basa en la adición de grupos metilo a las bases del ADN, lo que genera errores de lectura y apareamiento incorrecto durante la replicación. Estos errores activan el sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR), desencadenando ciclos de reparación ineficaces que consumen energía celular y conducen finalmente a roturas de doble cadena y apoptosis (Burman P, 2023).

La metilación inducida por TMZ ocurre principalmente en guanina en posición N7 (N7-MeG, 60–80% de los eventos), en adenina en posición N3 (N3-MeA, 10–20%) y, en la guanina en posición O6 (O6-MeG, 5–10%) (Syro, 2018). Esta última modificación es particularmente relevante, ya que la guanina metilada en O6 se lee erróneamente como adenina y se aparea con timina durante la replicación,

generando mutaciones letales para la célula tumoral (Burman P, 2023).

A pesar de la eficacia demostrada de la temozolomida en determinados tumores, en el caso de los tumores hipofisarios agresivos y carcinomas (metastásicos) aún no existen biomarcadores predictivos confiables que permitan anticipar la respuesta al tratamiento. El gen MGMT, encargado de reparar la lesión O⁶-MeG, ha sido ampliamente estudiado como marcador potencial; sin embargo, su valor pronóstico en tumores hipofisarios continúa siendo controvertido debido a la heterogeneidad en la expresión de la proteína y en el estado de metilación de su promotor. De este modo, la falta de predictores robustos representa una limitación clínica importante, ya que obliga a utilizar la TMZ en un esquema de prueba y error, retrasando en algunos casos la implementación de terapias alternativas más adecuadas (Nakano-Tateno, 2021).

En este contexto, surge la necesidad de explorar nuevos biomarcadores moleculares capaces de superar las limitaciones de los actualmente estudiados. Entre las alternativas incipientes y más prometedoras se encuentran los microRNAs (miRNAs), pequeños ARN no codificantes de 20–24 nucleótidos que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional. Estos desempeñan funciones esenciales en

prácticamente todas las vías biológicas de los mamíferos y participan en procesos clave asociados al cáncer, como la proliferación celular, el control del ciclo, la apoptosis, la diferenciación, la migración y el metabolismo (Jansson MD, 2012).

En el caso particular de los tumores hipofisarios, los síntomas clínicos pueden manifestarse muchos años después del inicio del desarrollo tumoral. Por ello, disponer de biomarcadores específicos y no invasivos, tales como los perfiles de expresión de miARNs, resultaría de gran utilidad para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de la respuesta terapéutica en estos pacientes (Donati S, 2021).

El mecanismo de acción de los miRNA consiste en unirse a secuencias complementarias presentes en el ARN mensajero (ARNm), interfiriendo con la maquinaria de traducción y reduciendo o bloqueando la síntesis proteica. Además, se ha demostrado que la interacción de un miRNA con su ARNm diana puede promover el reclutamiento de complejos de degradación, favoreciendo la desestabilización y el descenso de los niveles de expresión del ARNm (Bhaskaran M, 2014).

Estas moléculas tienen un rol esencial en múltiples procesos biológicos y se han propuesto tanto como herramientas terapéuticas así como posibles blancos de intervención para el tratamiento de

diversas patologías (Saliminejad K, 2019). Los miRNAs representan solo un 2-3% del genoma humano, y se calcula que pueden regular la expresión de aproximadamente un 60% de los genes. Un solo miRNA puede regular alrededor de 200 transcritos diferentes, pudiendo actuar cada uno en una vía celular distinta, así como un mismo ARNm puede ser regulado por múltiples miRNAs (Giner, 2016).

Estas moléculas muestran patrones de expresión aberrantes en diversos tipos de cáncer y otras enfermedades humanas, incluyendo patologías cardiovasculares, metabólicas, diabetes y procesos virales. Su desregulación se reconoce como un factor causal en la progresión de la enfermedad (Saliminejad K, 2019). Los miRNAs desregulados en cáncer se clasifican en dos grandes grupos: oncomiRs y miRNAs supresores tumorales. Los primeros se encuentran regulados positivamente y reprimen genes supresores de tumores, favoreciendo la transformación maligna. En contraste, los miRNAs supresores tumorales se regulan negativamente, lo que conduce a la sobreexpresión de oncogenes. De manera interesante, algunos miRNAs, pueden desempeñar un papel dual, actuando como oncomiR y como supresor, dependiendo del contexto molecular y celular en el que se expresen (Saliminejad K, 2019).

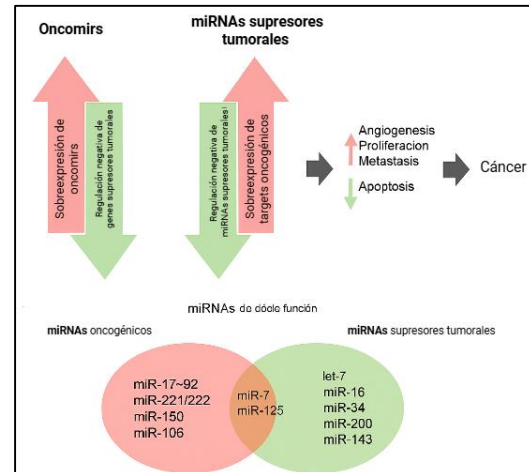


Figura 2 | Esquema representativo del rol de los oncomiRs y miRNAs supresores tumorales (Saliminejad K, 2019).

En este sentido, la desregulación de determinados miRNAs adquiere especial relevancia al modular vías críticas de señalización celular. Entre ellas, la vía Wnt/ β -Catenina destaca por su implicación directa en procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis, cuya alteración favorece la tumorigénesis y la progresión de múltiples neoplasias (Zhang Y, 2020).

La vía Wnt/ β -catenina se activa cuando los ligandos *Wnt* se unen a los receptores *FZD* y sus correceptores, lo que inhibe al complejo de destrucción responsable de degradar β -catenina. Como consecuencia, β -catenina se acumula en el citoplasma y posteriormente se trasloca al núcleo, donde interactúa con factores TCF/LEF para activar genes diana como *c-Myc* y *ciclina D1* (Zhang Y, 2020) (Song P, 2024).

Algunos componentes claves de la vía Wnt/ β -catenina se ilustran en la siguiente figura.

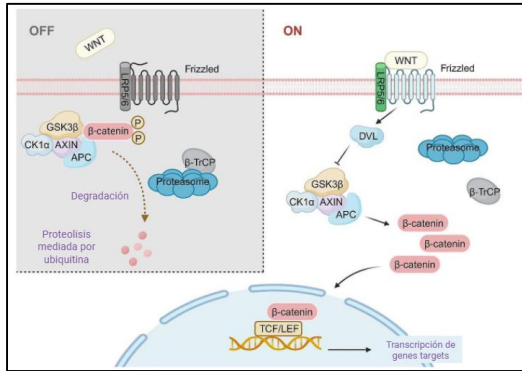


Figura 3 | Vía de señalización canónica de Wnt y rol de β -Catenina. (Song P, 2024).

La desregulación de la vía Wnt/ β -Catenina se asocia con diversas enfermedades, incluido el cáncer. En varios tumores humanos, mutaciones en componentes de esta vía que conducen a la estabilización de la β -catenina constituyen un mecanismo molecular clave en la tumorigénesis (Gaston-Massuet C, 2011). En el caso de los tumores hipofisarios, distintos estudios han demostrado que la activación aberrante de *Wnt* contribuye a su progresión (Wang W, 2023).

Más allá de su función en el crecimiento tumoral, la actividad de Wnt/ β -Catenina se ha relacionado con la resistencia a terapias antitumorales. En distintos tipos de cáncer, un aumento en la señalización *Wnt* se correlaciona con la resistencia a quimioterapia y radioterapia. Tanto la quimioterapia como la radiación pueden inducir la activación de esta vía, que a su vez protege a las células tumorales de la detención del ciclo celular y la apoptosis.

Además, la señalización elevada de *Wnt* favorece la reparación del ADN dañado, lo que confiere resistencia frente a inhibidores como el PARP-olaparib en cáncer de ovario, y potencialmente también frente a otros agentes quimioterapéuticos y radiación (Zhong Z, 2020). Un ejemplo particularmente relevante es el glioblastoma multiforme (GBM), un tumor cerebral primario altamente letal con un tratamiento estándar que combina resección quirúrgica con radioterapia y temozolomida. En modelos experimentales de GBM, Yun et al. demostraron que la inhibición de la vía Wnt/ β -catenina en combinación con TMZ aumentó de forma sinérgica la eficacia terapéutica, lo que aporta evidencia sobre el potencial de esta estrategia para superar la resistencia a TMZ (Yun EJ, 2020).

En este contexto, recientemente se ha puesto especial atención en los ARN no codificantes como moduladores de esta vía, ya que pueden ejercer efectos inhibidores sobre la señalización de *Wnt*. Por ejemplo, estudios publicados han demostrado que muchos ARN no codificantes inhiben directa o indirectamente la vía de Wnt. En 2019, Shen et al. descubrieron que un microRNA regula negativamente *Smad7*, activa la vía *Wnt*, potencia la invasión de los PitNETs y previene la apoptosis (Wang W, 2023).

Hipótesis:

En los tumores hipofisarios existe un perfil de expresión de miRNAs tumorales vinculado a resistencia a temozolomida que permite diferenciarlos de aquellos que responden a la terapia.

Objetivo:

Determinar el potencial de miRNAs tisulares como predictores de agresividad y resistencia a temozolomida en tumores hipofisarios, que permitan junto con marcadores histopatológicos y características clínicas, realizar un seguimiento y pronóstico de evolución más eficaz para los pacientes con PitNETs agresivos.

Objetivos específicos:

- 1- Identificar, mediante análisis in silico, un conjunto de miRNAs asociados simultáneamente con genes de resistencia a temozolomida y con componentes de la vía Wnt/ β -catenina.
- 2- Evaluar el conjunto de los miRNAs establecidos en 1- en muestras de tumores hipofisarios provenientes de cirugía.
- 3- Evaluar la existencia de asociación entre los niveles de expresión de los miRNAs, mensajeros asociados a resistencia a TMZ y componentes de la señalización Wnt/ β -Catenina.

- 4- Determinar si existe correlación entre los niveles de los miRNAs y de los mRNA asociados a resistencia a TMZ con parámetros clínicos, tales como índice de proliferación, invasividad, grado de Knosp, recurrencia, tamaño tumoral, indicadores de agresividad, entre otros.

Metodología:

- Muestras de tumores hipofisarios humanos:

En este estudio, se utilizaron muestras de tumores hipofisarios de pacientes derivados a neurocirugía en distintos centros del país: Sanatorio Dupuytrén, Clínica Santa Isabel, Hospital Británico y Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI) de CABA, Buenos Aires; Sanatorio 9 de Julio S.A de San Miguel de Tucumán, Tucumán; y Clínica La Pequeña Familia (LPF) de la ciudad de Junín, Buenos Aires. Cada paciente firmó el debido consentimiento informado, en donde se detallan las actividades a realizar en el proyecto con las muestras proporcionadas. El protocolo de investigación fue evaluado por el Comité de Ética en la Investigación y en Uso de Animales de Experimentación de la Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (COENOBA) y autorizado por la máxima autoridad de cada institución interviniente.

Luego de realizar la cirugía transesfenoidal, los centros previamente mencionados remitieron el excedente de tejido tumoral no requerido para los estudios anatomopatológicos de rutina. Las muestras fueron conservadas en RNAlater (Ambion, INC) y almacenadas a -80°C hasta su procesamiento para la evaluación de miRNAs y ARNm. Asimismo, los servicios de neurocirugía proporcionaron información clínica y radiológica de los tumores, obtenida a partir de estudios por resonancia magnética e historias clínicas, incluyendo datos sobre tamaño tumoral, recurrencia e invasividad.

Las muestras tumorales utilizadas fueron clasificadas de acuerdo al criterio clínico según su secreción hormonal en tumores funcionantes (F): somatotropinomas (secretor de GH), corticotropinomas (secretor de ACTH), y prolactinomas (secretor de PRL); o en tumores no funcionantes (NF) cuando no se detectó secreción hormonal.

- Selección in silico de miRNAs:

A partir de datos de la literatura se seleccionaron genes candidatos asociados a la resistencia a diferentes tratamientos empleados en tumores hipofisarios. Estos genes fueron ingresados individualmente en las plataformas miRSystem, miRmap y miRTargetLink, lo que permitió obtener una

lista inicial de posibles miRNAs reguladores.

Las plataformas bioinformáticas empleadas permiten predecir y analizar las funciones de los miRNAs a través de distintos enfoques. miRSystem (<http://mirsystem.cgm.ntu.edu.tw/>) integra predicciones de genes diana mediante siete algoritmos y dos bases de datos experimentales, considerando solo genes detectados por al menos tres herramientas para reducir falsos positivos, y evalúa funciones y vías biológicas con bases como GO, KEGG y Reactome. miRmap (<https://mirmap.ezlab.org/app>) clasifica posibles genes diana de miRNAs aplicando criterios termodinámicos, probabilísticos, evolutivos y de secuencia. Finalmente, miRTargetLink (<https://ccb-compute.cs.uni-saarland.de/mirtargetlink2>) permite construir y visualizar redes de interacción entre miRNAs, genes y rutas biológicas, facilitando el análisis de relaciones funcionales de manera gráfica y dinámica.

Estas plataformas otorgaron una lista inicial de posibles miRNAs reguladores de genes asociados a resistencia a TMZ. Con el objetivo de acotar esa lista, se realizó una nueva búsqueda bibliográfica orientada a identificar evidencia experimental de interacción miRNA-gen. A su vez, se priorizaron aquellos miRNAs que mostraran interacciones predichas con genes clave de las vías de señalización

Wnt/ β -Catenina. Finalmente, se seleccionaron aquellos miRNAs que aparecían en al menos dos de las tres bases de datos utilizadas (miRSystem, miRmap y miRTargetLink), que modulaban genes claves de la vía Wnt/ β -Catenina y/o que contaban con respaldo bibliográfico al menos en patologías distintas a los tumores hipofisarios.

- Diseño de primers para detección de miRNAs:

Los miRNAs representan un gran desafío técnico en cuanto a su detección y cuantificación, debido a su tamaño reducido (~22 nucleótidos), lo que dificulta el diseño de cebadores convencionales que se utilizan en técnicas estándar como la RT-qPCR (Kramer, 2011). Esta limitación nos llevó a explorar enfoques alternativos para su análisis. En 2005, Chen et al. propusieron por primera vez un método de cuantificación en tiempo real específicamente diseñado para miARNs maduros: la técnica Stem-Loop RT-qPCR (Figura 4). Gracias a su alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, esta técnica se convirtió en una herramienta ampliamente adoptada en el campo biomédico para el estudio de miARNs (Yang LH, 2014).

La primera etapa de la Stem Loop qRT-PCR consiste en la retrotranscripción del miRNA a ADNc utilizando un cebador Stem-Loop. Este cebador tiene una

estructura secundaria tipo tallo-bucle que lo hace más estable que un cebador lineal convencional. Las últimas 6 bases en 3' del cebador son complementarias a las últimas 6 bases en 3' del miRNA objetivo, esta unión específica permite que el miRNA se extienda durante la retrotranscripción, generando un ADNc más largo (de ~22 a >60 nucleótidos), lo que mejora su estabilidad y detectabilidad (Kramer, 2011).

Posteriormente se realiza la amplificación del ADNc generado mediante qPCR. En este caso, se utiliza un cebador forward específico, que es la secuencia del miRNA convertida a ADN (cambiando las U por T), pero sin los últimos 6 nucleótidos del extremo 3'. Además, se añaden 5 nucleótidos en el extremo 5' para ajustar la temperatura de fusión (T_m) y mejorar la eficiencia de amplificación. El cebador reverse es universal y se une a una región fija dentro del mismo cebador stem-loop utilizado durante la retrotranscripción.

En la siguiente imagen se esquematiza la técnica Stem Loop RT qPCR.

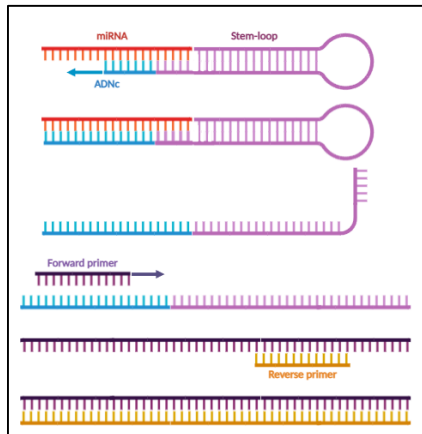


Figura 4 | Esquemización del método de Stem-Loop RT-qPCR. Generado con Bio-Render.

- Extracción de ARN a partir de muestras tumorales:

La extracción de ARN total de tumores hipofisarios conservados en RNA Later se realizó con TRI Reagent. Se llevó a cabo el protocolo utilizado en nuestro laboratorio (Cristina, 2005). La única modificación del protocolo fue que la incubación en isopropanol se llevó a cabo overnight (ON), para promover la precipitación de los miRNAs. La concentración del ARN total se determinó por medida de la absorbancia a 260 nm en espectrofotómetro de luz UV (Picodrop, Microlat) y su pureza se evaluó según la relación de absorbancia 260/280 nm (se consideró aceptable un valor de ~2.0). El ARN se mantuvo congelado a -80°C hasta el momento de ser analizado.

- Síntesis de ADNc:

1- Retrotranscripción de ARNm:

La retrotranscripción de ARNm para la obtención del ADN copia (ADNc) se llevó a cabo utilizando 2 µg de ARN en un volumen final de 20 µl en presencia de Buffer 5X de la enzima M-MLV Reverse Transcriptase (Promega, WI, USA), desoxi-NTPs 1 mM, cebadores oligo dT15 1 pM (Genbiotech, Buenos Aires, Argentina), 10 U de retrotranscriptasa M-MLV (Promega, WI, USA) y H2O estéril comercial para llevar a volumen final. Se utilizó el termociclador GenePro (Bioer Technology Co. Ltd.) con el siguiente programa de ciclado: 10' a 25°C (hibridación oligos dT-ARNm), 50' a 37°C (catálisis de la retrotranscripción por la enzima M-MLV), finalizando a 4°C. Se llevaron a cabo dos controles negativos, omitiendo la enzima o la muestra.

2) Retrotranscripción de miRNA:

La retrotranscripción de miRNAs para la obtención de ADNc se llevó a cabo utilizando 2 µg de ARN total en un volumen final de 20 µL, mediante una reacción compuesta por dos mezclas (Mix 1 y Mix 2)

La mix 1 contenía desoxinucleótidos (dNTPs) a 1 mM (Genbiotech, Buenos Aires, Argentina) y primers Stem-Loop (SLO) específicos de cada miRNA a una concentración final de 1 µM. En cada reacción se incluyeron un máximo de tres primers SLO, entre ellos el correspondiente al control interno, con el objetivo de evitar hibridación entre ellos.

La mix 2 consistió en Buffer 5X de la enzima M-MLV Reverse Transcriptase; (Promega, WI, USA), y 10 unidades de transcriptasa reversa M-MLV (Promega, WI, USA).

El procedimiento comienza con una preincubación de la Mix 1 junto con el ARN y agua estéril libre de nucleasas, durante 2 minutos a 65 °C, seguida de un enfriamiento rápido sobre hielo (shock térmico) durante 2 minutos. Posteriormente, se añade la Mix 2, se homogeniza y se lleva a cabo la retrotranscripción en un termociclador GenePro (Bioer Technology Co. Ltd.) bajo las siguientes condiciones: 30 minutos a 16 °C (hibridación entre miARN y Stem-Loop primer), 60 minutos a 37 °C (actividad enzimática de la transcriptasa reversa) y 5 minutos a 85 °C (inactivación de la enzima), finalizando con mantenimiento a 4 °C. Se incluyeron dos controles negativos para validar la especificidad de la reacción, omitiendo la enzima o la muestra.

- PCR en tiempo real:

Para cuantificar la expresión de los ARNm y de los miRNAs seleccionados se llevó a cabo la técnica de PCR en tiempo real. Los cebadores sentido y antisentido fueron diseñados utilizando la herramienta "Primer Blast" de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>) y adquiridos en Integrated DNA

Technologies, Inc. La técnica se llevó a cabo según el protocolo descrito por nosotros en (Cristina, 2005).

Los datos fueron analizados a través del método del delta CT (diferencia de umbral de fluorescencia alcanzado entre el gen de interés y el gen de referencia). La pureza y especificidad del producto de la reacción fue corroborada a través de la curva de Melting obtenida en el programa de amplificación. Empleamos como referencia o control interno a *GAPDH* para los ARNm; y *SNORD44* para los miRNAs.

La elección del gen de referencia al evaluar miRNAs es crucial para producir datos confiables y permitir las comparaciones de los niveles de expresión en varias muestras y experimentos (Mack T, 2024). Sin embargo, actualmente no existe un normalizador universalmente aceptado. Los genes comúnmente usados (*U6*, *rRNA5s*, *SNORD44*, *SNORD24*) varían según el tipo de tejido, la especie y la condición patológica, lo que impide establecer un consenso sobre un gen de referencia estándar aplicable de forma transversal (Morata-Tarifa C, 2017). Idealmente, el gen de referencia debe mostrar estabilidad en todas las muestras, además de tener características similares a los miRNAs, cuya baja abundancia y susceptibilidad técnica dificultan la normalización. Ante la imposibilidad de usar un miRNA estable en tumores

hipofisarios, se optó por emplear el ARN pequeño nucleolar SNORD44, ampliamente validado por su estabilidad, abundancia y similitud bioquímica con los miRNAs.

- Análisis estadístico:

En todos los casos, se evaluaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de variancias. Las comparaciones de los niveles de ARNm entre los distintos grupos de pacientes, clasificados a partir de los datos de sus historias clínicas, se efectuaron mediante pruebas estadísticas no paramétricas: el análisis de la varianza de Kruskal Wallis y la prueba U de Mann-Whitney. Las correlaciones entre los niveles de diferentes miRNAs y ARNm se realizaron utilizando el test de correlación de Spearman. $p < 0.05$ se consideró significativo. Cuando las diferencias no alcanzaron la significancia ($p > 0.05$) se las determinó como "NS". El número de unidades experimentales o repeticiones de cada experimento (N) se encuentra detallado en cada figura.

Resultados:

- Selección in silico de miRNAs:

Comenzamos esta selección realizando una búsqueda bibliográfica de genes candidatos asociados a la resistencia a temozolomida.

Encontramos que muchos estudios identificaban a la O6-metilguanina ADN

metiltransferasa (*MGMT*) como una proteína reparadora capaz de contrarrestar el daño del ADN inducido por TMZ. La expresión de *MGMT* parece correlacionarse con la respuesta de un tumor a la terapia con TMZ. Varios estudios indicaban una asociación entre los bajos niveles de expresión de *MGMT* y una mejor respuesta al tratamiento con TMZ. Sin embargo, esta asociación no se observó en otros estudios. Además, el nivel de expresión de *MGMT* puede aumentar durante la terapia con TMZ, lo que podría afectar la interpretación de la expresión de *MGMT*. En la actualidad, la expresión de *MGMT* todavía no se considera un posible marcador predictivo de la respuesta a TMZ (Nakano-Tateno, 2021).

Otros estudios demostraron que la proteína ADN metilpurina- N- glicosilasa (*MPG*), también conocida como alquilpurina-ADN- N- glicosilasa (*APNG*) eliminaba los aductos altamente tóxicos producidos por la TMZ. La *MPG* pertenece a una de las cuatro familias de glicosilasas implicadas en BER (reparación por escisión de bases). Agnihotri et al. demostraron que *MPG*, junto con la *MGMT*, puede proporcionar resistencia a TMZ de manera aditiva ya que, en líneas celulares de glioblastoma resistentes a TMZ, ambas se expresan. También encontraron que los pacientes con glioblastoma (GBM) con inmunotinción nuclear de *MPG* en sus biopsias tuvieron una supervivencia global

significativamente peor. Por el contrario, los pacientes con GBM con un promotor *MGMT* metilado y buena supervivencia, también tuvieron un mayor número de tumores *MPG*-negativos, lo que sugiere que una baja inmunexpresión de *MGMT* y *MPG* conduciría a una mejor respuesta de TMZ (Syro, 2018).

Para nuestro estudio, ingresamos ambos genes individualmente en las plataformas miRSystem, miRmap y miRTargetLink, y obtuvimos una lista inicial de posibles miRNAs reguladores. Que posteriormente acotamos al realizar una nueva búsqueda bibliográfica orientada a identificar evidencia experimental de interacción miRNA-gen. A su vez, priorizamos aquellos miRNAs que mostraran interacciones predichas con genes clave de la vía de señalización Wnt/ β -Catenina. Finalmente, seleccionamos un subconjunto de miRNAs candidatos. En este trabajo determinamos uno de ellos que llamaremos miR-RTMZ.

- Expresión de *MGMT* en tumores hipofisarios humanos:

Se detectó la expresión del ARNm *MGMT* en 15 tumores hipofisarios humanos, de los cuales 6 son No Funcionantes (NF), 3 tumores secretores de GH (GH), 4 prolactinomas (PRL) y 2 corticotropinomas (ACTH). Se obtuvieron niveles de expresión variables dentro del mismo histotipo tumoral (Figura 5), aunque, se observó una expresión más homogénea en el grupo de tumores no funcionantes.

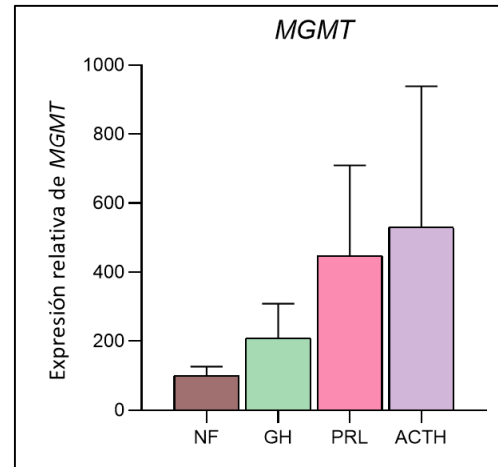


Figura 5 | Expresión de ARNm *MGMT* determinada por RT-qPCR en muestras de tumores hipofisarios humanos. Los niveles de expresión fueron normalizados al gen de referencia *GAPDH* y posteriormente se relativizaron con respecto al promedio de muestras seleccionadas como calibradoras. NF = no funcionante, GH = somatotropinoma, ACTH = corticotropinoma, PRL = prolactinoma.

De los 15 tumores analizados 8 de ellos eran no invasivos, mientras que los otros 7 mostraron invasión de estructuras circundantes. Al comparar la expresión de *MGMT* en ambos grupos, se observó una mayor expresión en tumores no invasivos respecto a los invasivos ($p=0,03$).

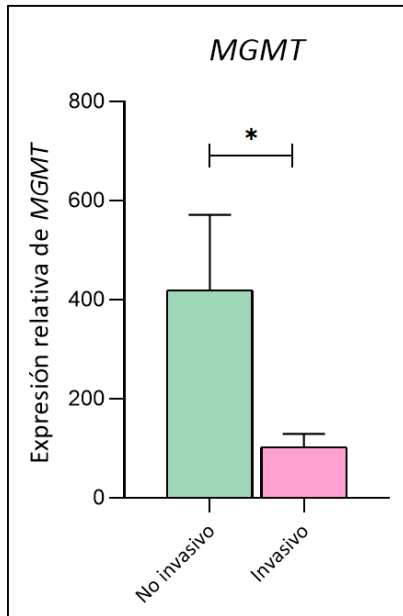


Figura 6 | Expresión de ARNm *MGMT* determinada por RT-qPCR en muestras de tumores hipofisarios humanos (no invasivos n=8, invasivos n=7).

También encontramos una mayor expresión del ARNm *MGMT* en tumores secretores o funcionantes (n=9) respecto a los no secretores o no funcionantes (n=6) ($p=0,04$).

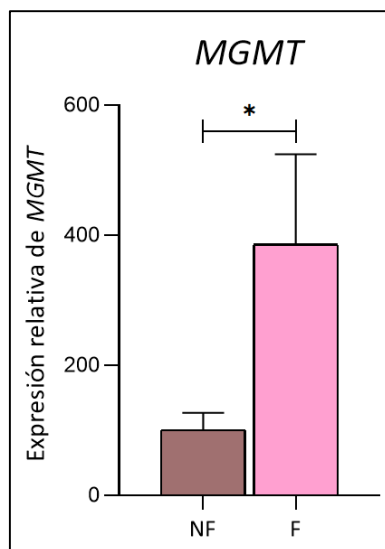


Figura 7 | Expresión de ARNm *MGMT* determinada por RT-qPCR en muestras de tumores hipofisarios humanos (no funcionantes n=6, funcionantes n=9)

- Expresión de *MPG* en tumores hipofisarios humanos:

Se detectó la expresión del ARNm *MPG* en una cohorte ampliada de 24 tumores hipofisarios humanos, de los cuales 9 son No Funcionantes (NF), 6 somatotropinomas (GH), 6 prolactinomas (PRL) y 3 corticotropinomas (ACTH). En este caso también se obtuvieron niveles de expresión variables dentro del mismo histotipo tumoral.

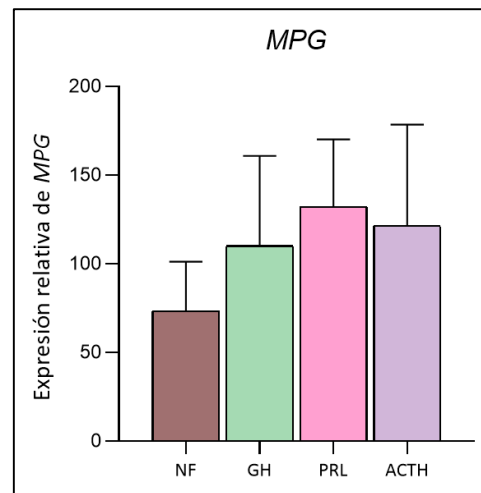


Figura 8 | Expresión de ARNm *MPG* determinada por RT-qPCR en muestras de tumores hipofisarios humanos (n=24).

En tanto, no encontramos diferencias significativas en la expresión de *MPG* en tumores invasivos (n=13) respecto a no invasivos (n=9) (Figura 9). Como así tampoco entre los tumores secretores/funcionantes (n=15) y los no secretores/funcionantes (n=9) (Figura 10).

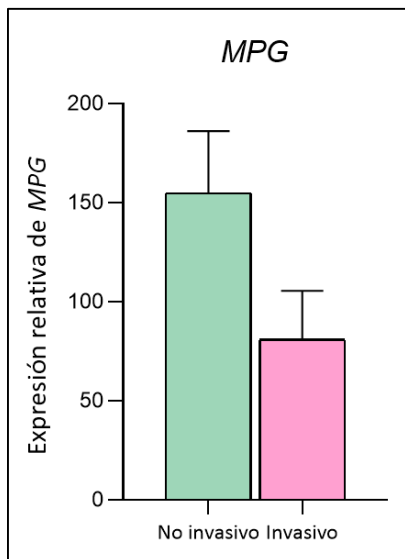


Figura 9 | Expresión de ARNm *MPG* determinada por RT-qPCR en muestras de tumores hipofisarios humanos invasivos (n=13) y no invasivos (n=9).

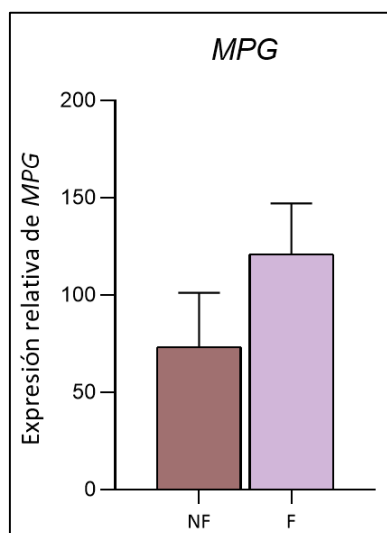


Figura 10 | Expresión de ARNm *MPG* determinada por RT-qPCR en muestras de tumores hipofisarios humanos funcionantes (n=15) y no funcionantes (n=9).

Finalmente, al evaluar el miR-RTMZ en la misma cohorte de 24 tumores, encontramos que se correlacionaba positivamente tanto con el ARNm de *MPG* ($p=0,001$) (Figura 11), como con un componente clave de la vía Wnt/B-catenina, la *Ciclina D1* ($p=0,04$) (Figura 12).

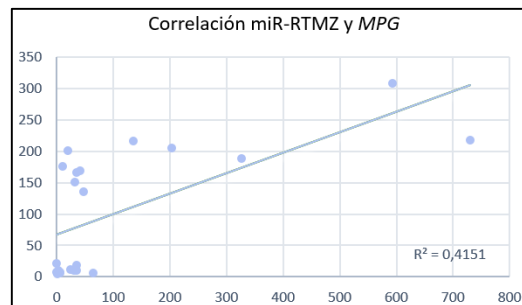


Figura 11 | Correlación entre el miRNA miR-RTMZ y el ARNm *MPG* (n=24).

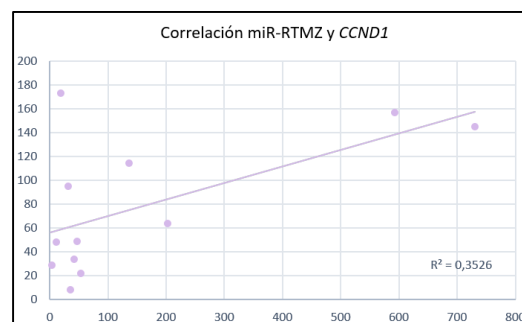


Figura 12 | Correlación entre el miRNA miR-RTMZ y el ARNm *CCND1* (n=24).

Discusión:

Desde su desarrollo, la temozolomida (TMZ), ha demostrado una eficacia notable en el tratamiento de diversos tumores sólidos y se ha convertido en un componente esencial de la terapia adyuvante para glioblastoma multiforme (GBM). Su estructura química y propiedades farmacocinéticas únicas le confieren ventajas distintivas sobre otros agentes alquilantes. En 2006, la TMZ comenzó a utilizarse para el tratamiento de tumores hipofisarios agresivos y metastásicos, entidades clínicamente desafiantes debido a su resistencia a cirugía, radioterapia y farmacoterapia convencionales. En estos tumores, la TMZ se emplea como opción de rescate cuando se han agotado múltiples alternativas terapéuticas, por lo que su indicación requiere una cuidadosa evaluación de factores clínicos y tumorales, como edad, tratamientos previos, radioterapia, número de cirugías previas, invasión local,

marcadores de proliferación y subtipo histológico. En este contexto, los beneficios potenciales deben ser siempre ponderados frente a los riesgos asociados (Syro, 2018).

La identificación temprana de tumores con comportamiento agresivo tendría un impacto clínico significativo, ya que permitiría estratificar mejor el pronóstico y orientar decisiones terapéuticas personalizadas. Sin embargo, hasta el momento no se dispone de biomarcadores morfológicos, bioquímicos o moleculares validados que puedan predecir de manera confiable la agresividad tumoral ni la respuesta a TMZ (Syro, 2018).

En este trabajo observamos que el gen *MGMT* podría tener valor como marcador molecular, ya que mostró una menor expresión en tumores con invasión de estructuras adyacentes y una mayor expresión en PitNETs funcionantes respecto de los no funcionantes. Estos hallazgos sugieren un posible rol de *MGMT* en la biología diferencial de los tumores hipofisarios y abren la puerta a estudios futuros que profundicen en su potencial como biomarcador pronóstico y terapéutico. Asimismo, y de acuerdo a la literatura, la expresión de este gen podría predecir la respuesta a TMZ dentro de los tumores agresivos que podrían potencialmente tratarse con el agente alquilante TMZ (Nakano-Tateno, 2021).

En cuanto al gen *MPG*, observamos que su expresión resultó altamente variable entre los distintos tumores; sin embargo, mostró una correlación significativa con nuestro miRNA de interés, miR-RTMZ. Este miRNA también presentó una correlación positiva y estadísticamente significativa con la *Ciclina D1*, un componente clave de la vía Wnt/ β -catenina. En conjunto, estos hallazgos sugieren un posible papel de miR-RTMZ en la resistencia terapéutica de los PitNETs, potencialmente mediado por alteraciones en la señalización Wnt.

Conclusión:

Nuestros resultados sugieren un posible rol del miR-RTMZ en la resistencia terapéutica de los tumores hipofisarios, potencialmente asociado a alteraciones en la vía Wnt/ β -Catenina. Este hallazgo refuerza la relevancia de los microRNAs como moduladores claves en la biología tumoral y como candidatos prometedores para el desarrollo de biomarcadores pronósticos y terapéuticos. En paralelo, la menor expresión de *MGMT* en tumores invasivos y la variabilidad en la expresión de *MPG* aportan evidencia adicional sobre la complejidad molecular de los PitNETs y destacan la necesidad de estudios futuros que validen estas asociaciones. En conjunto, estos resultados abren la posibilidad de avanzar hacia estrategias de diagnóstico y tratamiento más personalizadas en tumores hipofisarios agresivos.

Bibliografía

- Bhaskaran M, M. M. (2014). MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. . *Vet Pathol.*, 51(4):759-74. doi: 10.1177/0300985813502820. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24045890; PMCID: PMC4013251.
- Burman P, C.-B. O.-R. (2023). Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 108(7):1585-1601. . doi: 10.1210/clinem/dgad098. .
- C. Perez-Castro, U. R. (2012). Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol. Rev.*, vol. 92, no. 1 , pp. 1–38, doi: 10.1152/physrev.00003.2011.
- Casar-Borota O, B. P. (2025). The 2022 WHO classification of tumors of the

- pituitary gland: An update on aggressive and metastatic pituitary neuroendocrine tumors. . *Brain Pathol* 2025 Jan;35(1):e13302. , doi: 10.1111/bpa.13302. Epub 2024 Sep 1. PMID: 3.
- Daly AF, B. A. (2020). The Epidemiology of Pituitary Adenomas. . *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Sep;49(3):347-355. , doi: 10.1016/j.ecl.2020.04.002. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32741475.
- Donati S, A. C. (2021). "MicroRNAs as potential biomarkers in pituitary adenomas". *Non-coding RNA*, vol. 7, no. 3, pp. 1–22, doi: 10.3390/ncrna7030055.
- Dworakowska D, G. A. (2018). Aggressive and malignant pituitary tumours: state-of-the-art. *Endocr Relat Cancer.* , 1;25(11):R559–R575. doi: 10.1530/ERC-18-0228. PMID: 30306782.
- G. K. Hong, S. C. (2016). "Anatomy, Physiology, and Laboratory Evaluation of the Pituitary Gland". *Otolaryngol. Clin. North Am.*, vol. 49, no. 1, pp. 21–32, doi: 10.1016/j.otc.2015.09.002.
- Gaston-Massuet C, A. C.-B. (2011). Increased Wingless (Wnt) signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* , 108(28):11482-7. doi: 10.1073/pnas.1101553108. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21636786; PMCID: PMC3136310.
- Giner, M. M.-C. (2016). ¿Qué son los microARNs?: posibles biomarcadores y dianas terapéuticas en la enfermedad osteoporótica. . *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 8(1), 40-44. , http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2016000100007&lng=es&tlng=es.
- Jansson MD, L. A. (2012). MicroRNA and cancer. . *Mol Oncol.* , 6(6):590-610. doi: 10.1016/j.molonc.2012.09.006. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23102669; PMCID: PMC5528350.
- Korbonits, C. T. (2018). "Update on the clinicopathology of pituitary adenomas". *Endocr. Pract.*, vol. 24, no. 5, pp. 473–488, doi: 10.4158/EP-2018-0034. .
- Lonser, G. U. (2017). "Management of hormone-secreting pituitary adenomas". *Neuro. Oncol.*, vol. 19, no. 6, pp. 762–773, doi: 10.1093/neuonc/now130.
- Mehta GU, L. R. (2017). Management of hormone-secreting pituitary adenomas. . *Neuro Oncol.*, 19(6):762-773. doi: 10.1093/neuonc/now130. PMID: 27543627; PMCID: PMC5464431.
- Melmed, S. (2020). "Pituitary-Tumor Endocrinopathies". *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 10, pp. 937–950, doi: 10.1056/nejmra1810772. .
- Molitch, M. E. (2017). Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. . *JAMA*, 317(5), 516–. doi:10.1001/jama.2016.19699 .
- Nakano-Tateno, T. L. (2021). Multimodal Non-Surgical Treatments of Aggressive Pituitary Tumors. *Frontiers in endocrinology*, 12, 624686. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.624686>.
- Nishioka, H. (2023). Aggressive pituitary tumors (PitNETs). *Endocr J.*, 70(3):241-248. doi:

- 10.1507/endocrj.EJ23-0007. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36858483.
- Saliminejad K, K. K. (2019). An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol.*, 234(5):5451-5465. doi: 10.1002/jcp.27486. Epub 2018 Nov 23. .
- Song P, G. Z. (2024). Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. . *J Hematol Oncol.*, 7(1):46. doi: 10.1186/s13045-024-01563-4. PMID: 38886806; PMCID: PMC11184729 .
- Syro, L. V. (2018). Temozolomide and Pituitary Tumors: Current Understanding, Unresolved Issues, and Future Directions. . *Frontiers in endocrinology*, 9, 318. , <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.1216817>.
- Wang W, M. L. (2023). Research progress on the role of the Wnt signaling pathway in pituitary adenoma. . *Front Endocrinol (Lausanne)*. , 14:1216817. doi: 10.3389/fendo.2023.1216817. PMID: 37780610; PMCID: PMC10538627.
- Yun EJ, K. S. (2020). Wnt/ β -catenin signaling pathway induces autophagy-mediated temozolomide-resistance in human glioblastoma. . *Cell Death Dis.*, 11(9):771. doi: 10.1038/s41419-020-02988-8. PMID: 32943609; PMCID: PMC7498596.
- Zhang Y, W. X. (2020). Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. . *J Hematol Oncol.* , 13(1):165. doi: 10.1186/s13045-020-00990-3. PMID: 33276800; PMCID: PMC7716495.
- Zhong Z, V. D. (2020). Wnt Signaling and Drug Resistance in Cancer. . *Mol Pharmacol.* , 97(2):72-89. doi: 10.1124/mol.119.117978. Epub 2019 Dec 1. PMID: 31787618.

39.- Salud Humana

**UTILIZACION DEL METODO LONDON ATLAS PARA LA ESTIMACION DE EDAD DENTAL
MEDIANTE ANALISIS DIGITAL DE ORTOPANTOMOGRAFIAS EN INDIVIDUOS DE LA
CIUDAD DE CORDOBA – ARGENTINA**

Autora: Rodriguez, Ivana Cecilia¹; ivana.rodriguez@unc.edu.ar

Co-autores: Aramburú, Guillermo¹, Fonseca Gabriel²

Orientador: Fonseca, Gabriel²: gabriel.fonseca@ufrontera.cl

1- Facultad de Odontología – Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

2- Centro de Investigación en Odontología Legal y Forense (CIO) - Universidad de La
Frontera -Temuco, Chile

Resumen

La estimación de la edad de personas vivas o muertas es un área importante en las ciencias forenses porque puede utilizarse en situaciones como desastres masivos, razones civiles o penales (adopción o asilo), como también en ortodoncia y odontología general para la planificación de tratamientos. Los dientes desempeñan un reconocido papel en este contexto porque son más resistentes que los huesos en condiciones ambientales extremas. Entre las diferentes propuestas desarrolladas, los esquemas de procesos de desarrollo y calcificación dental, así como sus niveles de erupción han ofrecido resultados prometedores. En 2010, AlQahtani y colaboradores desarrollaron el llamado “London atlas” para estimar la edad de individuos británicos, método probado en diferentes poblaciones que ha demostrado precisión en el área forense y practicidad de aplicación usando ortopantomografías (OPGs) para análisis completo y detallado de las denticiones. El objetivo de este trabajo fue estimar la edad dental de una población de Córdoba- Argentina, a través del método London Atlas. El estudio realizado fue descriptivo y de corte transversal utilizando 755 OPGs digitales obtenidas de un Centro Privado de Diagnóstico por Imágenes de Córdoba, Argentina. Individuos de edad cronológica, sexo y fecha de toma radiográfica conocidos entre 5 y 23 años de edad. Las imágenes fueron seleccionadas por conveniencia de acuerdo a criterios preestablecidos de inclusión y exclusión. El método de London Atlas reflejó sobreestimación de la edad en el rango 5-20 años, y subestimación en el rango +22 años. Según estos resultados, el método puede considerarse confiable y aceptablemente exacto dentro de un intervalo de aplicabilidad de 5 a 23 años para individuos de Córdoba – Argentina.

Palabras clave: Estimación de edad, Desarrollo dental, London atlas.

Introducción

La identificación forense de restos humanos es uno de los objetivos más relevantes de la medicina legal, ya que su determinación tiene implicancias en procesos legales, sociales y éticos (Caplova et al., 2018). La Odontología Forense se enfoca tanto en la identificación de individuos vivos como fallecidos y para este fin, el procedimiento ideal se basa en comparar información de la dentición del sujeto a identificar, con datos conocidos del individuo sospechado o reportado como desaparecido: modelos de estudio, fichas clínicas, radiografías intra o extraorales (De Angelis et al 2007). Esta comparación da sustento a la denominada “identificación comparativa”, la cual ha sido recomendada como ideal, pues de contar con información confiable, por sí sola permitiría dar identidad al sujeto (Krishan et al. 2012). Sin embargo, en ausencia de información previa conocida (y con la imposibilidad por ello de realizar una identificación comparativa), el análisis de determinadas características del sujeto a identificar posibilitaría una reconstrucción de su perfil biológico (sexo, edad, talla, ancestría), lo que se conoce como “identificación reconstructiva”. Debe destacarse el valor del diente para la identificación debido a su gran resistencia a factores ambientales y condiciones extremas en contextos de crímenes

violentos, accidentes de alta carga energética o desastres naturales (Fonseca G, 2012)

La estimación de la edad (EE) es una necesidad tanto en el campo forense para el proceso de identificación de cadáveres como para el campo legal (Avon, 2004) frente a individuos vivos indocumentados, migración ilegal, mayoría de edad en delitos, etc.; es, además, de gran interés para pediatras, odontólogos y ortodoncistas, ya que, para diferentes diagnósticos, pronósticos y tratamientos, es necesario conocer el nivel de maduración del individuo (Candela, 2019). La estimación de la edad biológica en individuos subadultos se fundamenta en la evaluación del grado de maduración de distintos sistemas de tejidos, como el esqueleto, algunos tejidos blandos y la edad dentaria; esta última es, probablemente, la más utilizada por su precisión y fiabilidad (Galić, 2017 – Alassiry, 2019).

El proceso de maduración dental se correlaciona con diferentes estadios de mineralización que pueden ser observados a través de registros radiográficos. Estos estadios constituyen formas dentarias fácilmente reconocibles, desde el inicio de la calcificación hasta su forma madura final (Cadenas, et al. 2014). Tan pronto como el niño alcanza la madurez, los marcadores maduran y dejan

de ser informativos (Somedá, et al 2010). De este modo, la estimación de la edad en adultos es un problema tanto en lo antropológico como en lo forense (Pinchi et al 2018).

Diferentes métodos han sido propuestos para estimar la edad en estos campos de estudio, siendo los radiológicos los más convenientes por su practicidad. La odontología forense ha desarrollado múltiples técnicas de estimación de edad en diferentes periodos del desarrollo: en el feto, con el uso de tomografía computadas en gérmenes dentarios de los dientes deciduos (Dussaillant 2014); en la etapa juvenil, con métodos de análisis métrico de los dientes con ápice abierto (Garfin 2014), métodos de evaluación de la maduración dental (Rojas-Torres 2019); y en la etapa adulta, mediante el análisis de los dientes permanentes con técnicas radiográficas en caninos (Fonseca et al 2016), premolares (Cameriere 2004) y terceros molares (Demirijian 1973), ya sea por técnica periapical o el uso de ortopantomografías.

Ya sea para el diagnóstico del pico de crecimiento en que se encuentre el individuo o en la valoración forense para la estimación de la edad, es necesario contar con métodos no solo validados, sino también precisos, por lo que es necesario conocer, la confiabilidad de un método frente a otro en una población específica (Alshihri 2015).

Diferentes autores han desarrollado esquemas que incluyen los procesos de desarrollo y calcificación de la corona/raíz del diente, así como la erupción en relación con el nivel óseo alveolar. Estos esquemas gráficos representan diferentes etapas del desarrollo dental, proporcionando estimaciones cronológicas, valorados desde imágenes radiográficas; sin embargo, se han reportado inconvenientes en estas metodologías, tales como distribuciones poco uniformes de los rangos de edad y rangos limitados en las estimaciones, por lo que no cubren la totalidad del desarrollo dental (Demirijian 1973) (Alshihri 2015). Desde 1941, con el atlas de Schour & Massler, la propuesta de organizar sistemas gráficos e imágenes en un diseño de fácil visualización que permita al investigador la asociación cualitativa de rasgos morfológicos para la estimación de la edad, ha sido promovida fuertemente por su practicidad y confiabilidad (Alqahtani 2014 – Alqahtani 2010). Sin embargo, estas metodologías de atlas han sido cuestionadas por diferentes autores por circunstancias tales como la falta de información sobre el material y método de análisis, estadios indefinidos de desarrollo o erupción dentarios, o el empleo de muestras pequeñas o pocos rangos etarios. En 1978, Ubelaker propone una modificación del atlas de Schour & Massler en un intento por mejorarlo;

durante años, diferentes autores han propuesto formas alternativas de atlas en diversas partes del mundo (Espinoza-Silva 2022). Cabe destacar la necesidad de validación poblacional específica de cualquier método de estimación de edad, considerando la posible variabilidad étnica, influencia genética, ambiente e incluso, cambios seculares (Mincer 1993). Alqahtani et al. en el año 2014 desarrollaron un atlas para estimar la edad de una población de individuos británicos, utilizando tanto el desarrollo de los dientes como la erupción alveolar para individuos de 28 semanas intrauterinas y 23 años. En dicho atlas se puede observar una secuencia de diagramas que representan un continuo de edades de desarrollo. Se recopilaron datos de los dientes en desarrollo de 72 restos óseos prenatales y 104 postnatales de edad conocida al momento de la muerte. También se recopilaron datos de radiografías dentales archivadas de individuos vivos. Este método ha sido probado en diferentes poblaciones de Europa, como Portugal (Pavlović 2017), Holanda, Francia, España, Italia (Pinchi 2018) y Alemania (Gelbrich 2020). En Asia ha sido aplicado en Arabia Saudita, India, Tailandia, Malasia e Irán (Ghafari 2019) y África (McCloe 2018). También ha sido aplicado en Sudáfrica (Esan 2018) y Nueva Zelanda (Baylis 2017). En el caso de América, los estudios han sido

realizados sobre colecciones antropológicas de diferentes orígenes étnicos tanto de los EE.UU (Santana 2017) como de Canadá incluso en el año 2020, en Brasil (Sousa 2020) y Colombia, ya se ha demostrado la precisión desempeñada en el área forense y la practicidad en su aplicación (Santana 2017).

En 2021, y en una colaboración realizada entre la Universidad de La Frontera (Chile) y la Universidad de Sao Paulo (Brasil) el método de London Atlas en su versión original fue evaluado en su precisión y confiabilidad para estimación de la edad en una población chilena entre 5 a 23 años, corroborándose una tendencia a la sobreestimación. A pesar de existir una leve tendencia general a la sobrestimación de la edad, la evidencia demuestra que, en contextos forenses, este método posee una de las mayores precisiones contrastado con otros atlas disponibles, y gran facilidad de aplicación, en comparación incluso con otras técnicas diferentes (Alqahtani 2010, McCloe 2018, Baylis 2017).

La importancia que reviste el conocimiento de la edad dental en la identificación de personas, sumado al hecho de que este método no ha sido probado en población cordobesa, motiva el desarrollo de esta investigación, a fin de evaluar la efectividad, la confiabilidad y la precisión del método en una población de Córdoba

(Argentina), tomando en consideración todas las recomendaciones actuales respecto a la necesaria validación poblacional de este método.

Objetivos

Estimar la edad dentaria de una población de Córdoba- Argentina, a través del método London Atlas.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal. Se desarrolló utilizando 755 OPGs digitales (escala 1:1), obtenidas de los archivos del Centro de Diagnóstico por Imágenes Instituto Oulton, de la Ciudad de Córdoba, seleccionadas por conveniencia, agrupadas según la Tabla 1, anonimizadas y codificadas para su posterior identificación. Todas las OPGs fueron de diferentes individuos con edad cronológica conocida, edad del individuo en el momento de la toma radiográfica entre 5 y 23 años. Se tiene en cuenta hasta los 23 años de edad porque luego de esa edad los patrones de maduración son inexistentes y no informan edad, más bien rangos etarios, lo que lo hace más inespecífico. Cada año cronológico se asignó como un grupo individual. El tamaño de la muestra en cada grupo será de 20 OPGs.

EDAD (años)	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
HOMBRES	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
MUJERES	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Tabla 1: Distribución de las OPGs según grupo etario y sexo.

Criterios de inclusión: OPGs con buena calidad de exposición, máximo contraste, densidad óptima, representación adecuada de las denticiones y estructuras óseas, edades comprendidas entre 5 y 23 años.

Deben estar presentes todos los dientes.

Criterios de exclusión: dientes primarios retenidos, dientes impactados, reabsorción radicular de dientes temporarios causada por diente diferente al sucesor, dientes ausentes, problemas de desarrollo dental, condiciones patológicas periapicales y periodontales, amplias restauraciones o rehabilitaciones protésicas fijas, pacientes con tratamiento de ortodoncia.

Las imágenes de los dientes temporarios se clasificaron de acuerdo con su grado de reabsorción radicular fisiológica (Figura 1) y los dientes permanentes, según desarrollo dentario (Figura 2a y Figura 2b). Además, se determinó el grado de erupción dentaria de cada uno (Figura 3) y, finalmente, se analizó la ortopantomografía haciendo la comparación con el Atlas de Desarrollo Dentario y Erupción. Los resultados obtenidos se plasmaron en una tabla confeccionada para cada radiografía.



Figura 1: Estadios de Morrees (1963) utilizados para identificar la reabsorción radicular en dientes uni y multirradiculares.

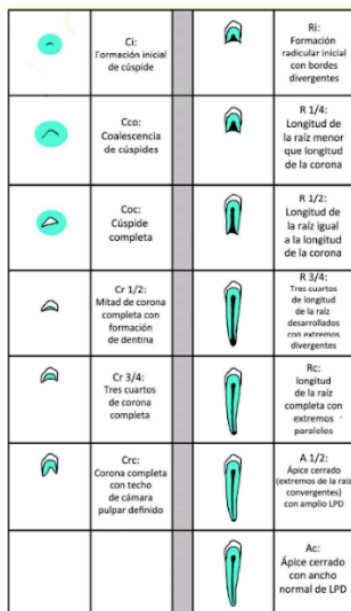


Figura 2a: Estadios de Morrees (1963) para identificar estadios de desarrollo dentario de un diente unirradicular.



Figura 2b: Estadios de Morrees (1963) para identificar estadios de desarrollo dentario de un diente multirradicular.



Figura 3: Descripción de los estadios de Bengston (1935) utilizados para identificar erupción dentaria.

Para el análisis de las imágenes, se utilizó el software ImageJ® versión 1.52a. Las imágenes han sido ajustadas en brillo y contraste o ampliadas, en caso de ser necesario. El protocolo de observación se realizó en una habitación con luz natural y

durante el día. No excediendo las 30 radiografías diarias y descansando la visión cada 5.

Se creó una base de datos que plasma la información básica de los individuos, el número de identificación, el sexo, fecha de nacimiento y la fecha de toma de la radiografía.

Se registra la edad estimada, según la imagen observada en la radiografía comparada con la imagen del atlas. Para comparar la edad estimada con la edad real, y también para comparar el rendimiento del método entre hombres y mujeres se realizará prueba T de Student. Para la calibración se utilizaron 55 OPGs seleccionadas aleatoriamente, no incluidas en la muestra y analizadas en dos momentos diferentes con un intervalo de un mes. Para cuantificar la fiabilidad de las observaciones, se aplicó la prueba de kappa de Cohen ponderado, que determina el grado de concordancia entre dos series de mediciones de escala ordinal con categorías idénticas, cuyo coeficiente de Concordancia fue de **Kw=0,88**, que indica un grado de concordancia casi perfecto entre los dos observadores.

Resultados y Discusión

Se puede apreciar una correlación existente entre la edad estimada por el método propuesto y la edad cronológica de los individuos (Corr. de Pearson:

$p=<E-99$). Se observa un buen ajuste de los datos de la muestra ($r^2=0,93$).

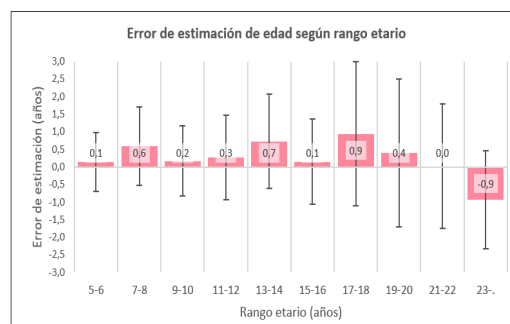


Fig. 4. Error de estimación vs rango etario. Media ± DE.

Queda clara la sobrestimación de la edad -aunque moderada-, dentro del rango de edades entre 5 y 20 años, y la subestimación de la edad en mayores de 22 años. A partir de los 23,5 años, que es el límite de estimación del método, inevitablemente el método subestimarán más cuanto más edad tenga el sujeto. De acuerdo a estos resultados, el método puede considerarse confiable y aceptablemente exacto dentro de un intervalo de aplicabilidad de 5 a 23 años.

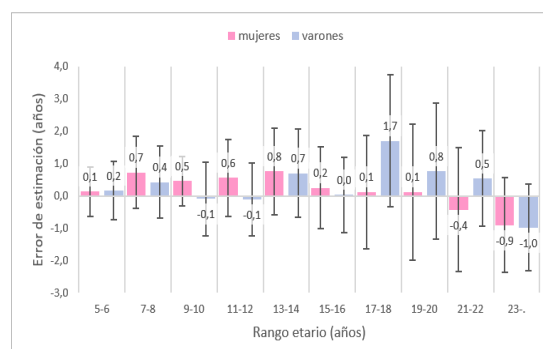


Fig. 5. Error de estimación según rango etario y sexo. Media ± DE.

En el rango de edades (5-13 años), se observa mayor sobreestimación en mujeres, luego las tendencias se cruzan aproximadamente a los 14 años, y en el rango de edad 15-22 años, es en el grupo

de varones donde ocurre la mayor sobrestimación de la edad, pasados los 22 años, se el método subestimó la edad en los dos sexos. Tal esquema, podría atribuirse a diferencias en los tiempos de desarrollo dentario y velocidades eruptivas entre sexos, tómesese como ejemplo, una mujer y un varón con exactamente el mismo cuadro de desarrollo y erupción dentario, de acuerdo al método evaluado, la edad estimada será la misma para ambos, pero el error será diferente, porque las edades cronológicas serán diferentes. Si bien la variabilidad del error de estimación se puede explicar en parte por la misma variabilidad biológica (variable no controlada), otra parte se explica por la ligera diferencia en el desarrollo de mujeres y varones.

Conclusiones

Con los resultados obtenidos buscamos generar una herramienta validada para la estimación de edad dental adaptando el método de London Atlas para individuos de Córdoba - Argentina, pudiendo además contrastar la información obtenida, con otras poblaciones de Latinoamérica y del mundo, logrando así otro recurso de uso odontológico forense.

Existe una gran discrepancia respecto a qué métodos a utilizar para estimar la edad en adultos en condiciones de identificación forense, y específicamente para poblaciones latinoamericanas. Esta virtual ausencia de herramientas de corte

odontológico y antropológico para este fin supone un gran desafío para poner a prueba técnicas de vanguardia con aplicación a esta población de estudio. El reproducir y contrastar metodologías ya validadas permitirá establecer modelos de regresión probabilística que los harían aplicables a este contexto geográfico. La utilización de OPGs clásicas o analógicas (las de más frecuente uso en la práctica odontológica de rutina) permitirá a su vez no sólo hacer asequible estas herramientas a la práctica antropológica y forense local sino también ofrecer una metodología extraoral de registro radiográfico, hoy recomendada para casos de gran vulneración de los restos humanos (fragmentaciones, carbonizaciones, esqueletizaciones).

Referencias Bibliográficas

Alassiry A, Alshomrani K, Al Hasi S, Albasri A, Alkhathami SS, Althobaiti MA. Dental age assessment of 3–15-year-old Saudi children and adolescents using Demirjian's method—A radiographic study. *Clin Exp Dent Res*. 2019;5(4):336-42.

Alshihri AM, Kruger E, Tennant M. Dental age assessment of Western Saudi children and adolescents. *Saudi Dent J*. julio de 2015;27(3):131-6.

Alqahtani SJ, Hector MP, Liversidge HM.

Accuracy of dental age estimation charts: Schour and Massler, Ubelaker and the London Atlas. *Am J Phys Anthropol.* mayo de 2014;154(1):70-8.

Alqahtani S, Hector M, Liversidge H. The London Atlas of Human Tooth Development and Eruption. *Am J Phys Anthropol.* 1 de Julio de 2010;142:481-90.

Avon SL. Forensic Odontology: The Roles and Responsibilities of the Dentist. *J Can Dent Assoc.* 2004;70(7):6.

Baylis S, Bassed R. Precision and accuracy of commonly used dental age estimation charts for the New Zealand population. *Forensic Sci Int.* Agosto de 2017;277:223-8.

Cadenas R I, Celis C C, Hidalgo R A, Schilling Q A, San Pedro V J. Estimación de Edad Dentaria Utilizando el Método de Demirjian en Niños de 5 a 15 Años de Curicó, Chile. *Int J Odontostomatol.* diciembre de 2014;8(3):453-9.

Candela VP, Bello CP, Esmoris IG. Estimación de la edad cronológica mediante técnicas de imagen. *Canar Pediátrica.* 2019;43(1):36-44.

Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M. Variations in pulp/tooth area ratio as an indicator of age: a preliminary study. *J*

Forensic Sci. Marzo de 2004;49(2):317-9.

Cameriere R, De Luca S, Alemán I, Ferrante L, Cingolani M. Age estimation by pulp/tooth ratio in lower premolars by orthopantomography. *Forensic Sci Int.* 10 de enero de 2012;214(1):105-12.

Caplova Z, Obertova Z, Gibelli DM, De Angelis D, Mazzarelli D, Sforza C, et al. Personal Identification of Deceased Persons: An Overview of the Current Methods Based on Physical Appearance. *J Forensic Sci.* 2018;63(3):662-71.

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960; 20:37-46.

De Angelis D, Cattaneo C, Grandi M. Dental superimposition: a pilot study for standardising the method. *Int J Legal Med.* noviembre de 2007;121(6):501-6.

Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973). A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 45:211-227.

Dussailant F, Guzmán E. Trust via disasters: the case of Chile's 2010 earthquake. *Disasters.* octubre de 2014;38(4):808-32.

Espinoza-Silva PV, López-Lázaro S, Fonseca GM. Forensic odontology and

dental age estimation research: a scoping review a decade after the NAS report on strengthening forensic science. *Forensic Sci Med Pathol.* 4 de julio de 2022;

Esan TA, Schepartz LA. The WITS Atlas: A Black Southern African dental atlas for permanent tooth formation and emergence. *Am J Phys Anthropol.* mayo de 2018;166(1):208-18.

Fonseca Gm. Evidencia Dental En La Investigacion Criminal: Hallazgo De Dientes O Sus Fragmentos En La Escena. *Jus Lib.* :34.

Fonseca GM, Cantín M, Pícola V. Propuesta para determinar la significación forense de restos esqueléticos mediante análisis químico de la amalgama dental. *Correo Científico Méd.* junio de 2016;20(2):322-44.

Galić I, Pacifici A, Carbone D, Pacifici L, Jerončić A, Cameriere R. Age estimation by the Cameriere's normalized measurements (CNM) of the single permanent mandibular tooth on a panoramic radiograph. *Leg Med.* 1 de mayo de 2017; 26:65-72.

Garfin DR, Silver RC, Ugalde FJ, Linn H, Inostroza M. Exposure to rapid succession disasters: a study of residents at the epicenter of the Chilean Bío Bío

earthquake. *J Abnorm Psychol.* agosto de 2014;123(3):545-56.

Gelbrich B, Carl C, Gelbrich G. Comparison of three methods to estimate dental age in children. *Clin Oral Investig.* julio de 2020;24(7):2469-75.

Ghafari R, Ghodousi A, Poordavar E. Comparison of the accuracy of the London atlas and Smith method in dental age estimation in 5-15.99-year-old Iranians using the panoramic view. *Int J Legal Med.* enero de 2019;133(1):189-95.

Krishan K, Kanchan T, Menezes RG, Ghosh A. Forensic anthropology casework-essential methodological considerations in stature estimation. *J Forensic Nurs.* marzo de 2012;8(1):45-50.

McCloe D, Marion I, da Fonseca MA, Colvard M, AlQahtani S. Age estimation of Hispanic children using the London Atlas. *Forensic Sci Int.* julio de 2018; 288:332.e1-332.e6.

Mincer HH, Harris EF, Berryman HE. The A.B.F.O. study of third molar development and its use as an estimator of chronological age. *J Forensic Sci.* marzo de 1993;38(2):379-90.

Pavlović S, Palmela Pereira C, Vargas de Sousa Santos RF. Age estimation in

Portuguese population: The application of the London atlas of tooth development and eruption. *Forensic Sci Int.* marzo de 2017; 272:97-103.

Pérez M, Herrera A, Moreno S, Moreno F, Pérez M, Herrera A, et al. Estimación de la edad dental a través de seis métodos radiográficos en un grupo de afrodescendientes y mestizos caucasoides. *Cuad Med Forense.* diciembre de 2016;22(3-4):81-92.

Pinchi V, Vitale G, Pradella F, Farese L, Focardi M. Dental age estimation in children with chromosomal syndromes. *J Forensic Odontostomatol.* 30 de mayo de 2018;36(1):44-52.

Rodríguez Yunta E. Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. *Acta Bioethica.* 2004;10(1):37-48.

Rojas-Torres J, Navarro-Cáceres P, Fonseca GM. Attitudes, Perceptions, and Preferences of Individuals from Temuco (Chile) About Denture Marking. *J Forensic Sci.* julio de 2019;64(4):1187-95.

Santana SA, Bethard JD, Moore TL. Accuracy of Dental Age in Nonadults: A Comparison of Two Methods for Age

Estimation Using Radiographs of Developing Teeth. *J Forensic Sci.* septiembre de 2017;62(5):1320-5.

Someda H, Saka H, Matsunaga S, Ide Y, Nakahara K, Hirata S, et al. Age estimation based on three-dimensional measurement of mandibular central incisors in Japanese. *Forensic Sci Int.* marzo de 2009;185(1-3):110-4.

Sousa AM da S, Jacometti V, AlQahtani S, Silva RHA da. Age estimation of Brazilian individuals using the London Atlas. *Arch Oral Biol.* mayo de 2020;113:104705.

Agradecimientos

Agradezco siempre a mi director de tesis Gabriel Fonseca, y a mi Codirector Guillermo Aramburú, que están siempre guiándome y acompañándome en este proceso.

A la Secyt por el otorgamiento de la Beca que está haciendo posible el desarrollo de mi tesis doctoral.

A la Secretaria de Relaciones Internacionales por la oportunidad de estar presentando este trabajo aquí en Tucumán.

Financiamiento

Secretaria de Ciencia y técnica, Universidad Nacional de Córdoba.

39.- Salud Humana, Ciencias de la Vida

Frecuencia y severidad de la fluorosis dental en escolares de una localidad de Caapucú, Paraguay, 2024

Autora: Amarilla Cáceres, Bianca Patricia, biancaamarilla211@gmail.com

Co-autoras: Acosta Techeira Florencia; Codas Marinoni Celina María

Orientadores: Keim, Liz, dralizkeim@gmail.com; Núñez, Heriberto; drherin@gmail.com

Universidad Nacional de Asunción / Facultad de Odontología

Resumen

La fluorosis dental es una alteración del esmalte ocasionada por exposición crónica al fluoruro durante el desarrollo dentario. Este estudio observacional descriptivo de corte transversal tuvo como objetivo determinar la frecuencia y la severidad de la fluorosis en escolares, de 7 a 15 años, residentes en la localidad de Yeré, Caapucú (Paraguay), zona con alta concentración de fluoruro en el agua de consumo (3,3 mg/L). Se examinaron 55 escolares y se emplearon fotografías intraorales con polarización cruzada para la evaluación mediante el índice de Dean. La prevalencia de fluorosis dental fue 55 %, con mayor afectación en niñas (72 %) que en niños (40 %), con diferencia significativa según sexo, χ^2 ($p=0,035$). La severidad predominante fue muy leve (27,39 %), aunque se identificaron casos moderados en niñas. Los hallazgos son consistentes con reportes regionales en contextos de exposición comparable y respaldan el uso de fotografía estandarizada como complemento diagnóstico en estudios epidemiológicos. Se concluye que la fluorosis dental constituye un problema de salud bucal en la zona estudiada, lo que justifica fortalecer el monitoreo de la calidad del agua, la educación sanitaria, y considerar su inclusión como evento de notificación obligatoria en los sistemas nacionales de vigilancia.

Palabras clave: fluorosis dental, abastecimiento de agua, servicios de vigilancia epidemiológica.

Introducción

La fluorosis dental es una alteración estructural del esmalte que se produce durante la odontogénesis por exposición sistémica crónica al ion fluoruro. Aunque el fluoruro tiene un reconocido efecto protector contra la caries, su exceso durante el período de formación dental puede provocar hipomineralización del esmalte, generando manchas blancas opacas, tinciones marrones y, en casos graves, pérdida estructural del diente (Den Besten & Li, 2011; Castiblanco Rubio, 2017).

Los principales factores de riesgo asociados incluyen el consumo de agua con alto contenido de fluoruro, uso excesivo de dentífricos fluorados y suplementos sin control (Whelton et al., 2019). La población pediátrica es particularmente vulnerable, especialmente durante la erupción de dientes permanentes entre los 6 y 8 años (Bårdsen & Bjorvatn, 1998). La fluorosis no solo afecta la estética dental, sino también la función masticatoria, la salud psicológica y la calidad de vida, constituyéndose en un problema de salud pública cuando alcanza niveles comunitarios (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2013).

En Paraguay, la Encuesta Nacional de Salud Bucodental (ENSABUD PY 2017) determinó un Índice Comunitario de Fluorosis de Dean (ICF) de 0,16, lo que

indica una prevalencia baja a nivel nacional (Ministerio de Salud Pública y Bienestar

Social [MSPYBS], 2018). Sin embargo, el diseño muestral no incluyó a localidades con antecedentes de exposición prolongada como Caapucú, en el departamento de Paraguari, donde el Centro Multidisciplinario de Investigaciones Tecnológicas (CEMIT-UNA) ha reportado valores de hasta 3,3 mg/L de fluoruro en agua de pozos, superando ampliamente el valor guía de 1,5 mg/L establecido por la OMS y la normativa paraguaya (Machado et al., 2024; Instituto Nacional de Tecnología, Normalización y Metrología [INTN], 2011).

La fluorosis dental puede ser utilizada como biomarcador temprano de exposición crónica al fluoruro y, en contextos prolongados, puede anteceder la aparición de fluorosis esquelética (OMS, 2017).

Evaluar la magnitud del problema en zonas rurales no monitoreadas permite establecer líneas de base para vigilancia epidemiológica, diagnóstico precoz y prevención integral.

Por estas razones, esta investigación se propone determinar la frecuencia y severidad de la fluorosis dental en escolares de la localidad de Yéré, distrito de Caapucú, como aporte científico y sanitario para la planificación de políticas públicas en salud bucal en Paraguay.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la frecuencia y la severidad de la fluorosis dental en escolares de 7 a 15 años residentes en la localidad de Yeré, distrito de Caapucú, departamento de Paraguarí, Paraguay, durante el año 2024.

Objetivos específicos

- Estimar la frecuencia de fluorosis dental en niños y niñas matriculados en instituciones educativas de la localidad de Yeré.
- Clasificar el grado de severidad de la fluorosis dental en los escolares examinados, según los criterios del índice de Dean.
- Comparar la frecuencia y severidad de la fluorosis dental según sexo.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó una investigación observacional, descriptiva, de corte transversal, con enfoque cuantitativo.

Población y muestra

La población accesible estuvo compuesta por escolares de 7 a 15 años, matriculados en instituciones educativas de la localidad de Yeré, distrito de Caapucú, Departamento de Paraguarí, Paraguay, durante el año 2024. La muestra quedó conformada por 55 escolares seleccionados por muestreo no probabilístico por conveniencia, cumpliendo los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Niños y niñas nacidos y residentes en Yeré desde su nacimiento.
- Escolarización en instituciones locales durante el año 2024.
- Consumo habitual de agua con concentración de fluoruro $\geq 0,7$ mg/L, según registros del CEMIT-UNA.
- Autorización mediante consentimiento informado de padres o tutores.

Criterios de exclusión

- Presencia de caries activas en las caras vestibulares de dientes permanentes.
- Uso de aparatología ortodóncica fija.
- Enfermedades sistémicas o locales que alteren la estructura dentaria.
- Rechazo a participar.

Procedimiento

Tras la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Odontología (Dictamen N.º 030/24), se gestionaron permisos institucionales, se realizó una reunión informativa con padres y se obtuvo el consentimiento informado.

La recolección de datos consistió en:

- Examen clínico bucal bajo luz natural de los incisivos permanentes superiores e inferiores.
- Registro fotográfico digital intraoral con y sin polarizador.
- Evaluación diagnóstica mediante el índice de Dean.

- Clasificación de severidad con análisis de imágenes procesadas en Adobe Photoshop CS6.

Uso de fotografía diagnóstica: la evaluación fotográfica se realizó con una cámara Nikon D810 FX equipada con lente Nikon macro 105mm f/2.8 y flash anular.

Las tomas se realizaron en dos modalidades: con luz convencional flash anular (Sigma), y con filtro polarizador cruzado (Olympus T10 Ring Flash + Cross Filter Pol) para reducir el reflejo especular del esmalte. Las imágenes fueron procesadas y analizadas en pantalla Retina (MacBook Pro, 15", 2880×1800) utilizando Adobe Photoshop CS6. Esta metodología permitió una mejor identificación de las características opacas, tinciones y patrones de hipomineralización, fundamentales para aplicar de forma estandarizada el índice de Dean, y representa un soporte válido y ético para estudios epidemiológicos de fluorosis dental.

Instrumento de medición

Se utilizó una ficha clínica estructurada para registrar datos demográficos, hallazgos clínicos y resultados del análisis fotográfico.

La valoración de fluorosis dental se realizó según los criterios del índice de Dean.

Plan piloto

Se realizó una prueba piloto sobre el 10 % de la población accesible, con fines de validación metodológica.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados con Epi Info™ 7.2. Se aplicaron estadísticas descriptivas (frecuencias, porcentajes) y prueba χ^2 . El nivel de significancia se estableció en $\alpha = 0,05$.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (Dictamen N.º 030/24). Se obtuvo consentimiento informado por escrito de padres y asentimiento verbal de los niños. Se garantizó confidencialidad mediante codificación de datos. No se emplearon técnicas invasivas ni radiológicas. Como beneficio, se brindó orientación sobre salud bucal y entrega de kits de higiene dental.

Resultados y Discusión

La prevalencia total de fluorosis dental en la muestra fue del 55 %, hallazgo que confirma la presencia significativa de esta patología en escolares de la localidad de Yeré, distrito de Caapucú. Se observaron diferencias por sexo: el 72 % de las niñas y el 40 % de los niños presentaron signos clínicos compatibles con fluorosis dental.

Esta diferencia fue estadísticamente significativa χ^2 ($p=0,035$).

Tabla 1. Distribución de severidad según el índice de DEAN por sexo (n = 55)

Sexo	n	Normal	Cuestionable	Muy leve	Leve	Moderado
Niñas	25	7 (28 %)	3 (12 %)	7 (28 %)	6 (24 %)	2 (8 %)
Niños	30	18 (60 %)	1 (3,33 %)	8 (26,67 %)	3 (10 %)	0 (0 %)
Total	55	45,46 %	7,27 %	27,27 %	16,36 %	8 %

En cuanto a la severidad (Tabla 1), predominó el grado “muy leve” en ambos sexos; sin embargo, en las niñas se observaron casos “moderados” (8 %), mientras que en los varones no se registraron grados mayores a “leve”.

Estos resultados son consistentes con investigaciones en Lima, Perú, donde la prevalencia fue del 44,85 % (Vallejos et al., 2020), y en Serrezuela, Argentina (52,38 %) (González et al., 2021), así como con un reciente estudio paraguayo en una comunidad del mismo departamento, que reportó una prevalencia del 49,7 % (Núñez et al., 2024). Por otro lado, en Alfenas, Brasil, se reportó una prevalencia significativamente menor (7,6 %) atribuida al control riguroso del contenido de fluoruro en el agua potable (Ribeiro et al., 2021), lo que demuestra cómo las políticas públicas de saneamiento y vigilancia del agua impactan directamente en la salud bucal.

En Paraguay, el Centro Multidisciplinario de Investigaciones Tecnológicas (CEMIT-UNA) ha alertado sobre tenores de fluoruro superiores a 1,5 mg/L en aguas de pozos profundos del distrito de Caapucú, valor que supera el límite recomendado por la OMS (1,5 mg/L)

y por la norma paraguaya NP 24 001 80 (INTN, 2011; Machado et al., 2024).

La falta de control técnico de las fuentes hídricas en zonas rurales favorece exposiciones crónicas al fluoruro, especialmente en población infantil, y posiciona a la fluorosis dental como una manifestación centinela de riesgo para fluorosis esquelética, tal como advierte la

Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017).

El uso de fotografía intraoral con polarización cruzada se constituyó en una herramienta diagnóstica valiosa, al permitir una evaluación más precisa de las características opacas del esmalte, reduciendo los sesgos derivados de la iluminación o interpretación subjetiva, en concordancia con estudios que validan el uso de este método en el diagnóstico estandarizado de fluorosis (Do et al., 2022; Diniz et al., 2023).

Los hallazgos de este estudio confirman la existencia de una exposición crónica al fluoruro en la localidad analizada, así como la necesidad de implementar medidas correctivas que incluyan el monitoreo fisicoquímico regular del agua de consumo humano, la educación sanitaria sobre el uso adecuado de productos fluorados y la integración de la fluorosis dental como un evento centinela en la vigilancia epidemiológica nacional.

Conclusiones

Los resultados obtenidos permiten concluir que la fluorosis dental constituye un problema de salud bucal relevante en la localidad de Yeré, Caapucú, con una frecuencia del 55 % entre escolares de 7 a 15 años. Esta frecuencia supera los valores nacionales reportados por la ENSABUD PY (2017) y refleja una situación local de exposición crónica al fluoruro, presumiblemente relacionada con la calidad del agua de consumo.

Se observó mayor frecuencia en el sexo femenino, así como los grados más altos de severidad, lo cual podría indicar diferencias individuales en la respuesta biológica o en la exposición acumulativa.

La severidad predominante fue “muy leve”, pero la presencia de casos “moderados” en niñas es clínicamente relevante y refuerza la necesidad de vigilancia activa. La metodología empleada, que combinó el examen clínico directo con análisis fotográfico digital, permitió una evaluación precisa y estandarizada de los casos, demostrando la utilidad de la fotografía intraoral con polarización cruzada como herramienta diagnóstica complementaria.

Este estudio aporta evidencia científica concreta para fundamentar acciones de salud pública orientadas a: monitorear la concentración de fluoruro en las fuentes de agua, optimizar el uso de productos fluorados en la población infantil, y considerar la inclusión de la fluorosis

dental como entidad trazadora en los sistemas de vigilancia epidemiológica en Paraguay.

Referencias Bibliográficas

- Bårdsen, A., & Bjorvatn, K. (1998). Risk periods in the development of dental fluorosis. *Clinical Oral Investigations*, 2(4), 155–160. doi:10.1007/s007840050064
- Castiblanco Rubio, G. A. (2017). Pathogenesis of dental fluorosis: Biochemical and cellular mechanisms. *Revista Facultad de Odontología Universidad El Bosque*, 28(2), 408–421. Recuperado de <https://revistas.unbosque.edu.co/index.php/fdo/article/view/2044>
- Diniz, M. B., Cordeiro, R. C., & Fagundes, T. C. (2023). Polarized light photography in dental fluorosis assessment: A validation study. *Caries Research*, 57(2), 143–150. doi:10.1159/000529273
- Do, L. G., Ha, D. H., & Spencer, A. J. (2022). Visual versus photographic scoring of dental fluorosis: A comparison in 12-year-old children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 50(1), 40–46. doi:10.1111/cdoe.12705
- González, V., Arévalos, C., & López, M. (2021). Prevalencia y severidad de la fluorosis dental en escolares

- de Serrezuela, Córdoba [Presentación técnica]. Revista Argentina de Salud Pública. Recuperado de <https://www.argentina.gob.ar/salud/revista>
- Instituto Nacional de Tecnología, Normalización y Metrología. (2011). Norma Paraguaya NP 24 001 80: Agua potable (6.ª ed.). Asunción, Paraguay: INTN. Recuperado el 28 de junio de 2025, de <https://www.intn.gov.py>
- Jara, P. M., Zorrilla, F. D., & Martínez, G. A. (2023). Diferencias de género en la severidad de la fluorosis dental: Una revisión crítica. *Odontoestomatología*, 25(1), 51–58. Recuperado de <https://revistas.udec.cl/index.php/odontoestomatologia/article/view/7256>
- Machado, A., Samudio-Oggero, A., Nakayama, H. D., Brozón, B. G., González, V., Avalos, C., et al. (2024). Fluoride concentration in groundwater and its relationship with sodium, potassium, calcium and magnesium [Preprint]. *EarthArXiv*. Recuperado de <https://eartharxiv.org/repository/view/7909/>
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. (2018). Encuesta Nacional de Salud Bucodental del Paraguay (ENSABUD PY 2017). Asunción, Paraguay: OPS/OMS. Recuperado el 28 de junio de 2025, de <https://www.msps.gov.py>
- Núñez Mendieta, H. A. (2011). Fluorosis dental en niños de localidades del Paraguay con elevado tenor de flúor en las aguas de consumo humano. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 9(1), 35–42.
- Organización Mundial de la Salud. (2013). *Oral health surveys: Basic methods* (5.ª ed.). Ginebra, Suiza: OMS. Recuperado de <https://iris.who.int/handle/10665/97035>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *Prevención de enfermedades mediante entornos saludables: El flúor inadecuado o excesivo como un importante problema de salud pública*. Recuperado de <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CED-PHE-EPE-19.4.5>
- Ribeiro, M. I., Madalena, I. R., Oliveira, D. S., Lima, D. C., Torres, C. P., & Neves, N. G. (2021). Prevalence and characteristics of dental fluorosis in Brazilian schoolchildren. *Universitas Odontológica*, 40(2), 1980–1990. Recuperado de

<https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/odontologia>

- Vallejos, L. R., Chumpitaz-Cerrate, V., & Erazo-Paredes, C. (2020). Fluorosis dental en adolescentes de instituciones educativas de Lima. *Revista Odontológica Vital*, 35(1), 21–28. Recuperado de <https://revistas.unmsm.edu.pe/index.php/odonto/article/view/19783>
- Whelton, H. P., Spencer, A. J., Do, L. G., & Rugg-Gunn, A. J. (2019). Fluoride revolution and dental caries: Evolution of policies for global use. *Journal of Dental Research*, 98(8), 837–846. doi:10.1177/0022034519843495

Financiamiento

Este estudio fue cofinanciado con los fondos concursables para Investigación Científica de la Facultad de Odontología de la UNA del año 2024.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades y docentes de las instituciones educativas de la localidad de Yeré, distrito de Caapucú, por su colaboración durante el proceso de recolección de datos. Se extiende el reconocimiento a las familias participantes por su disposición y compromiso con el estudio, así como al equipo técnico del CEMIT-UNA por el acceso a los datos fisicoquímicos de las fuentes de agua.

39.- Salud humana

Eficiencia de intervenciones educativas para el control de diabetes mellitus

tipo 2: Una revisión sistemática de evaluaciones económicas

Autor: Quintanilla, Francisca; f.quintanilla.2@ug.uchile.cl

Co-autor: Sáenz, Gustavo; gustavo.saenz@odontologia.uchile.cl

Orientador: Baeza, Mauricio; mbaeza.paredes@uchile.odontologia.cl

Universidad de Chile, Facultad de Odontología

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficiencia de diferentes intervenciones educativas estructuradas realizadas en el mundo para mejorar el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Metodología: La presente revisión se realizó siguiendo las pautas metodológicas de la Colaboración Cochrane y la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas. El protocolo de este estudio cumple con los Criterios ISPOR para resultados de revisiones de Costo-Efectividad (CiCERO). Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCO host y SciELO. Los algoritmos de búsqueda utilizados se construyeron a partir de términos de interés obtenidos de la desagregación de la pregunta de investigación. Con la finalidad de facilitar la estrategia de búsqueda, se identificaron y organizaron términos MeSH (tesauro de PubMed) asociados a los términos de interés derivados de la pregunta de investigación. Posteriormente, se emplearon operadores booleanos ("AND" y "OR") para relacionar los términos MeSH descritos. La estrategia de búsqueda comenzó en la base de datos Pubmed, y posteriormente se adaptó al resto de las bases de datos utilizando términos libres.

Los tipos de estudios incluidos corresponden a evaluaciones económicas (análisis de costo - minimización, costo-beneficio, costo-efectividad y costo-utilidad) basadas en ensayos clínicos aleatorizados y evaluaciones económicas basadas en modelos. Además, los artículos seleccionados cumplen con los siguientes criterios: fecha de publicación entre los años 2014 y 2024, y disponibilidad en idioma inglés o español. Por otro lado, los criterios de exclusión corresponden a: artículos no disponibles en su versión completa debido a restricciones de acceso a las bases de datos consultadas, o artículos no atingentes al desarrollo de la pregunta de investigación.

Los resultados de las diferentes búsquedas se exportaron desde las bases de datos al gestor

bibliográfico Rayyan. Por medio de la misma plataforma, se eliminaron los artículos duplicados y se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos restantes. Finalmente, se evaluaron los estudios filtrados del proceso anterior por medio de la lectura a texto completo, donde se aplicó una lista de verificación de los criterios de elegibilidad. Los artículos seleccionados a partir de este proceso constituyen la fuente de evidencia de esta revisión sistemática.

El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó utilizando la herramienta RoB 2 para ensayos clínicos aleatorizados y la lista de verificación ECOBIAS para evaluaciones económicas basadas en modelos. La calidad metodológica se analizó por medio de la lista de verificación de NICE. Se realizó una síntesis cualitativa de los artículos.

Resultados: Se incluyeron cinco estudios en la revisión, cuatro análisis de costo-efectividad y uno de costo-utilidad. Los estudios provenían de Australia, Bangladesh, Bélgica, Canadá y Estados Unidos. La mayoría de los estudios se realizaron en países de altos ingresos (Australia, Bélgica, Canadá, Estados Unidos), mientras que uno se llevó a cabo en Bangladesh, un país de ingreso medio bajo, según la clasificación del Banco Mundial.

Los resultados muestran que las intervenciones educativas estructuradas son costo-efectivas para mejorar el control de la DM2 en los distintos contextos donde se realizaron. Las intervenciones identificadas variaron en modalidad, incluyendo educación por medio de asesoramiento telefónico, mensajes de texto y sesiones presenciales. La duración de los programas osciló entre 6 y 12 meses. El personal encargado de la educación incluyó enfermeras educadoras en diabetes, trabajadores de salud comunitarios y equipos multidisciplinarios. Los contenidos educativos abordados incluyeron el autocontrol de la glucosa, el uso de medicamentos, la prevención de complicaciones, la alimentación saludable y la actividad física. Si bien los contenidos entregados fueron similares, los programas utilizaron diferentes enfoques educativos. Las intervenciones que mostraron mayor efectividad fueron aquellas que brindaron una educación integral y personalizada, adaptada a las necesidades de cada paciente y, con énfasis en el establecimiento de metas y manejo de complicaciones.

Los principales beneficios incluyeron mejoras en los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) y ganancia en años de vida ajustados por calidad (AVAC). El programa presencial CoDE (Estados Unidos) demostró el mayor impacto, con una ganancia de 0,84 AVAC y una razón de costo efectividad incremental (ICER) de \$355 por AVAC. Por su parte, el programa de asesoramiento telefónico COACH (Bélgica) obtuvo una ganancia de 0,56 AVAC para pacientes con HbA1c elevada ($\geq 7\%$) y 0,21 AVAC en la muestra total. Su ICER fue de 4615€ por AVAC para el subgrupo con HbA1c elevada. Todas las intervenciones mostraron reducciones significativas en los niveles de HbA1c, confirmando su efectividad clínica y la

relevancia de la educación para el manejo y control de enfermedades no transmisibles (ENT). Los ensayos clínicos aleatorizados presentaron un bajo riesgo de sesgo general. Sin embargo, los estudios basados en modelos mostraron un riesgo de sesgo parcial/moderado debido a perspectivas limitadas (omisión de costos indirectos), supuestos estructurales en los modelos y sesgos de selección de la población. Las limitaciones metodológicas incluían poblaciones específicas y horizontes temporales acortados en algunos estudios.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, educación en salud, evaluación económica

Introducción

La diabetes mellitus (DM) corresponde a una enfermedad crónica altamente prevalente. Se estima que en el año 2019 alrededor de 463 millones de adultos en el mundo padecían de esta patología, siendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la más común, comprendiendo el 90-95% de los casos (García-Huidobro y cols., 2011). La DM2 se caracteriza por un estado hiperglicémico crónico, que surge debido a una combinación de factores que incluyen la resistencia a la insulina y el déficit relativo de la misma (International Diabetes Federation, 2019).

Las principales complicaciones clínicas asociadas a esta patología corresponden a enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, retinopatía y neuropatía diabéticas, las cuales pueden afectar de manera sustancial la calidad de vida y disminuir hasta en 10 años la esperanza de vida (Odnoletkova y cols., 2016). Entre los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad encontramos la obesidad, la falta de actividad física regular y la dieta no

saludable. Otros factores reconocidos corresponden a la edad avanzada, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la historia familiar (Coster y cols., 2020).

Siguiendo la tendencia mundial, Chile reportó una prevalencia de DM2 del 12,3% en personas mayores de 15 años según los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2016- 2017 (Ministerio de Salud de Chile, 2018). Cifras que ubican a Chile entre los países del continente con mayor prevalencia de DM2 (Sapunar, 2016).

La diabetes representa una importante carga de morbilidad a nivel mundial, siendo la responsable de aproximadamente cuatro millones de defunciones en 2019 (International Diabetes Federation, 2019). Además de su alto impacto en la salud, esta patología genera una enorme carga financiera, tanto a nivel de los individuos como de los sistemas de salud, lo cual se multiplica exponencialmente cuando hay complicaciones. En 2014, la diabetes representó un gasto sanitario global de 612 mil millones de dólares, es decir, el 11% del total gastado en todo el mundo

(International Diabetes Federation, 2019).

Siguiendo la misma línea, en Chile el 10,2% del gasto total en salud va dirigido al manejo de la DM2, este gasto ha ido en aumento dada la creciente prevalencia de la enfermedad (Sapunar, 2016) y la baja cobertura efectiva alcanzada de metas de compensación metabólica, especialmente durante la pandemia (Baeza y Cuadrado, 2021). Según la ENS 2010, sólo el 34% de los chilenos con DM2 alcanzan la meta de control metabólico de la patología (Agüero y cols., 2019), a pesar de que los niveles de glucosa en sangre son fundamentales para el cuidado de la enfermedad y el autocontrol.

Estudios aseguran que la reducción de la hemoglobina glicada (HbA1c) en pacientes con DM2 disminuye el riesgo de padecer complicaciones diabéticas y también los gastos en atención médica (Smith y cols., 2021), siendo el control adecuado de la enfermedad la manera más efectiva de administrar los costos (Agüero y cols., 2019). Ante este escenario, es necesario el desarrollo de programas o intervenciones costo-efectivas que vayan en beneficio de la población con DM2, con el objetivo de mejorar significativamente el control de la enfermedad y su calidad de vida asociada.

Una alternativa corresponde a las intervenciones educativas en salud, las cuales son ampliamente utilizadas como

estrategias para mejorar el autocontrol de pacientes con enfermedades crónicas. Estas intervenciones buscan facilitar el desarrollo de conocimientos y habilidades de los pacientes por medio de la entrega de información específica de la enfermedad, promoviendo el autocuidado, el cual es considerado un componente integral en el manejo de este tipo de enfermedades (Coster y cols., 2020). Hay un consenso a nivel mundial de que la mejor estrategia para disminuir la frecuencia de complicaciones es empoderar al paciente respecto al cuidado de su enfermedad. Es decir, incentivar a que las personas asuman un rol protagónico en el control de su enfermedad por medio de la educación (Baeza y Cuadrado, 2021).

Dado que el desarrollo de la DM2 se relaciona en gran medida con estilos de vida modificables como sedentarismo, malos hábitos alimentarios y tabaquismo, programas enfocados en la autogestión podrían ser implementados para cambiar estos factores de riesgo conductuales y mejorar el control de la enfermedad (Coster y cols., 2020). De hecho, estudios aseguran que intervenciones de carácter educativo aumentan las habilidades de autocontrol de los pacientes con DM2 respecto a la enfermedad, además de ser un método exitoso en cuanto a la reducción de la HbA1c (Smith y cols.,

2021).

En síntesis, la base del control de la enfermedad es la educación del paciente y la de su grupo familiar, así lo expresan las diversas guías clínicas desarrolladas en a nivel mundial (García-Huidobro y cols., 2011; International Diabetes Federation, 2019; American Diabetes Association, 2020). Por su parte, en Chile a pesar de que la guía clínica de manejo de DM2 (Ministerio de Salud de Chile, 2017) y el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV) donde son controlados estos pacientes, señalan la importancia de la educación (Ministerio de Salud de Chile, 2017), no se incorporan intervenciones educativas estructuradas. Es decir, no se cuenta con un manual detallado para el educador, metodologías estandarizadas para la aplicación de la educación ni estrategias de seguimiento y evaluación. Finalmente, pese a que el PSCV incluye un conjunto de estrategias para el control de pacientes con DM2, los resultados de control metabólico siguen siendo insuficientes con bajas coberturas efectivas, especialmente en los últimos años (Baeza y Cuadrado, 2021).

Dado que los sistemas de salud se enfrentan a recursos limitados, no es posible financiar todos los servicios y prestaciones que demanda la población. Por lo tanto, se debe priorizar la cobertura de las prestaciones considerando aquellas

que generen el mayor beneficio para la población (Espinoza, 2017). En base a lo anterior, surge la necesidad de desarrollar procesos respaldados por la evidencia que den confiabilidad a la población de que las decisiones tomadas son las más acordes a los recursos disponibles y a las necesidades de esta. Es en dicho escenario donde la evaluación económica (EE) se posiciona como una herramienta indispensable para la evaluación global de nuevas tecnologías sanitarias, respondiendo de manera justificada a una pregunta crucial: ¿Vale la pena que el sistema de salud pague por una nueva intervención? (Espinoza, 2017). En términos prácticos, una evaluación económica se define como un análisis comparativo de cursos alternativos de acción en términos de sus costos y consecuencias (Zaror y Mariño, 2022).

Respecto a la confección de una evaluación económica, sus tres componentes esenciales deben ser bien explicitados, estos son: la perspectiva de la evaluación (paciente, pagador, proveedor, sociedad), costos incluidos (directos, indirectos, intangibles) y el tipo de análisis utilizado (costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio o costo-minimización) (Zaror y Mariño, 2022). La perspectiva económica de análisis se refiere al enfoque que se utiliza para estudiar y valorar la intervención, los costos pueden distribirse en costos

directos, los cuales se asocian a los costos de la intervención como tal; costos indirectos, que se refieren a la falta de productividad referida a la ausencia al trabajo por parte de los pacientes; y los costos intangibles, asociables a actividades sociales principalmente (Zaror y Mariño, 2022). Finalmente, según la clasificación de Drummond y colaboradores en 2005, las evaluaciones económicas se clasifican en: Análisis de Costo-efectividad (ACE), Análisis de Costo Utilidad (ACU) y Análisis de Costo Beneficio (ACB). Las cuales se describen a continuación:

- **ACE:** Comparan intervenciones que tienen un resultado clínico común, por ejemplo, niveles de HbA1c. Sus resultados se expresan en términos de costos por unidad de efecto clínico.
- **ACU:** Miden los beneficios generados por la intervención en términos calidad y expectativa de vida. La medida de utilidad más frecuentemente utilizada corresponde a los años de vida ajustados por calidad (AVAC).
- **ACB:** Compara los costos de diferentes intervenciones con los beneficios expresados en términos monetarios.

Otros componentes metodológicos relevantes de una evaluación económica que deben ser mencionados (Espinoza,

2017; Zaror y Mariño, 2022), corresponden a:

- **Horizonte temporal:** Tiempo sobre el cual se proyectan los costos y beneficios de una intervención.
- **Tasa de descuento:** Estimación del valor de los costos y beneficios en términos de su valor presente.
- **Modelo matemático utilizado:** Utilizado para proyectar los costos y beneficios.
- **Umbral de disponibilidad a pagar:** Cantidad máxima que un sistema de salud está dispuesto a pagar por una unidad adicional de beneficio en salud.

En síntesis, el propósito de esta revisión sistemática es evaluar la eficiencia de intervenciones educativas en el control de la DM2 que puedan servir de insumo en la generación de propuestas de políticas públicas para Chile u otros países con características y necesidades en salud similares. Las estrategias educativas exitosas en el ámbito de la diabetes podrían ser aplicadas o adaptadas al ámbito odontológico, al tiempo que se optimizan los recursos disponibles en salud.

Objetivos

Objetivo General: Evaluar la eficiencia de diferentes intervenciones educativas estructuradas para el control de pacientes

con diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos específicos:

1. Describir las principales intervenciones educativas en salud para mejorar el control de pacientes con DM2, considerando diferentes contextos sociodemográficos.
2. Describir los tipos de evaluaciones económicas y, la costo-efectividad y la costo-utilidad reportada en los estudios incluidos.
3. Evaluar la eficiencia de las principales intervenciones educativas en salud, considerando los umbrales de disponibilidad a pagar de los diferentes países.
4. Evaluar de manera crítica la metodología de las evaluaciones económicas incluidas.

Materiales y métodos

La presente revisión sistemática se desarrolló siguiendo las pautas metodológicas de la Colaboración Cochrane (Higgins y cols., 2023) y la declaración PRISMA publicada en 2020 (Page y cols., 2021). El protocolo de este estudio cumple con los Criterios ISPOR para resultados de revisiones de Costo-Efectividad (CiCERO) (Mandrik y cols., 2021).

La pregunta de investigación que guió esta revisión sistemática fue la siguiente: ¿Qué

intervenciones educativas estructuradas son eficientes para mejorar el control de pacientes con diabetes mellitus tipo 2?. Los criterios de elegibilidad del estudio se definieron en base a la estrategia PICO de la pregunta de investigación, la cual abarca los siguientes componentes:

- **Población:** Personas (mayores de 18 años) con DM2.
- **Intervención:** Atención habitual o estándar para la DM2, en conjunto con intervenciones o programas educativos estructurados para mejorar el control de pacientes con esta patología.
- **Comparación:** Atención habitual o estándar para la DM2, en ausencia de intervenciones educativas estructuradas para mejorar el control de los pacientes con esta patología.
- **Outcomes:** Los resultados fueron razón de costo-efectividad incremental (ICER), costos, calidad de vida relacionada con la salud, años de vida ajustados por calidad y cambios en los niveles de hemoglobina glicada (HbA1c).

Los tipos de estudios incluidos corresponden a evaluaciones económicas (análisis de costo-minimización, costo-beneficio, costo-efectividad y costo-utilidad) basadas en ensayos clínicos

aleatorizados y evaluaciones económicas basadas en modelos. Además, los artículos seleccionados poseen fecha de publicación entre los años 2014 y 2024, y disponibilidad en idioma inglés o español. Por otro lado, los criterios de exclusión corresponden a: artículos no disponibles en su versión completa debido a restricciones de acceso a las bases de datos consultadas, o artículos no atingentes al desarrollo de la pregunta de investigación.

Para la búsqueda de la literatura se utilizaron las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost (Dentistry and Oral Sciences Source) y SciELO. La identificación de los artículos se realizó el día 16 de octubre de 2024 y se aplicaron los siguientes filtros: de año de publicación (últimos 10 años) e idioma (inglés/español). Los algoritmos que se utilizaron en la búsqueda bibliográfica se construyeron a partir de términos de interés obtenidos de la desagregación de la pregunta de investigación, según la nemotecnia PICO detallada anteriormente. Con la finalidad de facilitar la estrategia de búsqueda, se identificaron y organizaron los términos MeSH (tesauro de PubMed) asociados a los términos de interés derivados de la pregunta de investigación. Posteriormente, se emplearon operadores booleanos (“AND” y “OR”) para relacionar los términos MeSH descritos. La estrategia de

búsqueda comenzó en la base de datos Pubmed, y posteriormente se adaptó al resto de las bases de datos utilizando términos libres.

Los resultados de las diferentes búsquedas se exportaron desde las bases de datos al gestor bibliográfico Rayyan. Por medio de la misma plataforma, se eliminaron los artículos duplicados y se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos restantes. Finalmente, se evaluaron los estudios filtrados del proceso anterior por medio de la lectura a texto completo. Los artículos seleccionados a partir de este proceso constituyen la fuente de evidencia de esta revisión sistemática.

El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó utilizando la herramienta RoB 2 para ensayos clínicos aleatorizados y la lista de verificación ECOBIAS para evaluaciones económicas basadas en modelos. La calidad metodológica se analizó por medio de la lista de verificación de NICE. Se realizó una síntesis cualitativa de los artículos.

Para el análisis de los datos y realizar las comparaciones de eficiencia entre estudios, todas las monedas se convirtieron a dólares internacionales del año 2023 utilizando los tipos de cambio proporcionados por el Banco Mundial. De acuerdo con el método del umbral de costo-efectividad recomendado por la OMS, una intervención es considerada costo-efectiva si su costo por AVAC se

encuentra entre una a tres veces el producto interno bruto (PIB) per cápita del país (Espinoza y cols., 2017). Esta revisión adoptó un enfoque más conservador y optimizado, por lo que se estableció como umbral de costo-efectividad el límite inferior de la disponibilidad a pagar mencionada anteriormente. Es decir, un PIB per cápita por AVAC ganado. Dada la heterogeneidad significativa entre los artículos incluidos, se empleó un análisis descriptivo para evaluar cualitativamente los estudios de evaluación económica de la salud.

Resultados y Discusión

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed (n=16), SCOPUS (n=65), Web of Science (n=24), LILACS (n=13), EBSCO (n=9) y SciELO(n=0), identificando inicialmente 127 artículos. A continuación, se realizó la exclusión de los estudios duplicados (n=32), quedando 95 artículos para su selección por medio de la lectura de títulos y resúmenes. En esta etapa, se descartaron 75 artículos por no ser relevantes para el desarrollo de la pregunta de investigación.

Luego, los 20 artículos restantes se evaluaron para determinar su elegibilidad a partir de la lectura del texto completo, en esta etapa se excluyeron 15 artículos por las razones descritas en la Figura 1. Finalmente, se seleccionaron 5 estudios en la revisión sistemática.

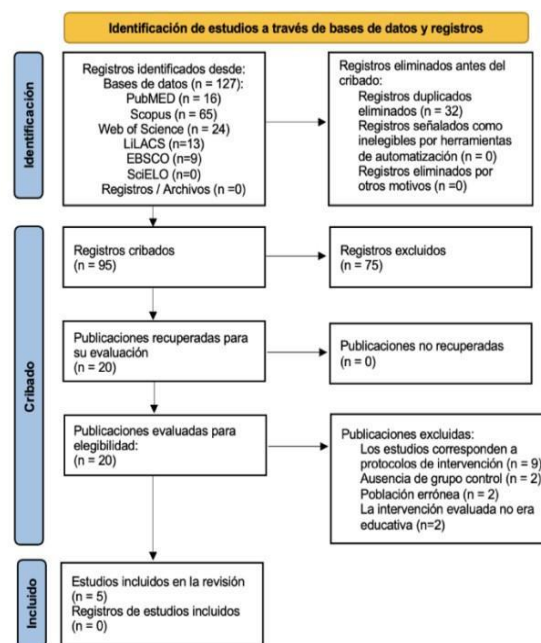


Figura 1. Diagrama de flujo metodológico de la presente revisión sistemática. Fuente: Elaboración en base al “Diagrama de flujos para nuevas revisiones sistemáticas” de PRISMA (Page y cols., 2021).

Se incluyeron un total de cuatro análisis de costo-efectividad (Gordon y cols., 2014; Prezio y cols., 2014; Odnoletkova y cols., 2016; Islam y cols., 2020) y un análisis de costo-utilidad (O'Reilly y cols., 2021), los estudios provienen de países como Bélgica, Australia, Bangladesh, Canadá y Estados Unidos.

Respecto al diseño de los estudios, tres de los artículos corresponden a evaluaciones económicas basadas en modelos, mientras los dos restantes se basaron en datos recopilados de ensayos clínicos aleatorizados. Los tamaños de muestra variaron de 120 a 574 participantes, y la

comparación fue la atención habitual o estándar para pacientes con DM2 en ausencia de intervenciones educativas estructuradas para el manejo de la enfermedad, en los cinco estudios incluidos. Los principales resultados incluyeron cambios en la HbA1c, AVAC, costos sanitarios, razón de costo-efectividad incremental e incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes.



En cuanto a los contextos en los que se realizaron las evaluaciones económicas, los artículos fueron realizados en 5 países distintos. Cuatro de los cinco estudios se llevaron a cabo en países de altos ingresos, según la clasificación del Banco Mundial (Banco Mundial, 2022). Por otro lado, el estudio de Islam y cols. se desarrolló en Bangladesh, el cual fue clasificado como un país de ingreso medio bajo. Respecto al índice Gini, se observó que el país con el menor índice fue Bélgica con una puntuación de 26,6 en el año 2021 (Banco Mundial, 2022). En el extremo opuesto, Estados Unidos presentó el índice más alto (41,3) a partir de los datos del año 2022, lo cual sugiere una distribución más desigual de los ingresos entre su población, en comparación con los otros países. Australia (34,3), Bangladesh (33,4) y Canadá (31,7) muestran niveles de desigualdad moderados.

La perspectiva económica predominante

correspondió a la del sistema de salud (n=4), la cual consideró los costos y beneficios asociados a las intervenciones a nivel general. Por otro lado, en el estudio de O'Reilly y cols. realizado en Canadá, se identificó la perspectiva del pagador público. En cuanto a los tipos de costos incluidos, se observó que todos los estudios se centraron en los costos directos de la intervención. Finalmente, el horizonte temporal de artículos varió en un rango de 6 meses a 40 años. En la Tabla 1 se puede observar el resumen de los artículos incluido.

Tabla 1. Resumen de las características de los estudios incluidos. Fuente: Elaboración propia.

Tipo de evaluación económica	Autor (año)	País	Perspectiva Económica	Tipo de costos incluidos	Horizonte Temporal
Análisis de costo-efectividad	Gordon y cols. (2014)	Australia	Sistema de salud	Costos directos	5 años
	Islam y cols. (2020)	Bangladesh	Sistema de salud	Costos directos	6 meses
	Odnoletkova y cols. (2016)	Bélgica	Sistema de salud	Costos directos	40 años
	Prezio y cols. (2014)	Estados Unidos	Sistema de salud	Costos directos	20 años
Análisis de costo-utilidad	O'Reilly y cols. (2021)	Canadá	Perspectiva del pagador privado	Costos directos	1 año

 Basado en ensayo clínico aleatorizado  Basado en modelos

Respecto a las características de las intervenciones propuestas, todos los

estudios evaluaron programas educativos diseñados para mejorar el autocontrol en pacientes con DM2. La modalidad de las intervenciones fue variada, incluyendo asesoramientos telefónicos, mensajes de texto y sesiones presenciales. La mayoría de los estudios (n=4) prefirió la modalidad remota por sobre la presencial (n=1). A continuación, en la Tabla 2 se detallan las características principales de las intervenciones incluidas.

La duración de los programas varió entre 6 y 12 meses. Los formatos incluían un diferente número, duración y frecuencia de sesiones educativas. La metodología utilizada en todos los estudios fue individual (n=5), por lo que no se analizó ninguna intervención grupal. Los grupos de control recibieron la atención habitual o estándar para la DM2.

Tabla 2. Resumen de las características de las intervenciones propuestas. Fuente: Elaboración propia. N.E.: No especifica; N° ID: Número de identificación.

N°ID	Autores Nombre del programa	Modalidad	Duración del programa	Persona (s) encargada (s) de la educación	Enfoque educativo integral y personalizado
1	Gordon y cols. Australian TLC Diabetes	Llamadas telefónicas automatizadas	6 meses	Equipo multidisciplinario	
2	Islam y cols. mHealth	Mensajes de texto	6 meses	Equipo multidisciplinario	
3	Odoletkova y cols. COACH	Llamadas telefónicas	6 meses	Enfermeras	☑
4	O'Reilly y cols. N.E.	Llamadas telefónicas	12 meses	Enfermeras	
5	Prezio y cols. CoDE	Sesiones presenciales	12 meses	Trabajador de salud comunitario	☑

Intervención presencial Intervención remota

El personal encargado de entregar de la educación también difiere según el programa educativo. En los estudios 3 y 4, las personas encargadas de realizar el coaching telefónico corresponden a enfermeras educadoras en diabetes, mientras que en el estudio 1 el contenido de las llamadas telefónicas automatizadas del programa **Australian TLC Diabetes** fue responsabilidad de un equipo multidisciplinario. Por otro lado, en el estudio 2 los mensajes de texto de la intervención **mHealth** fueron desarrollados por un amplio grupo de profesionales, tales como médicos generales, endocrinólogos, cardiólogos, epidemiólogos, enfermeras y estudiantes de medicina.

Por último, el programa **CoDE** correspondiente al estudio 5, fue llevado a cabo de manera presencial por trabajadores de salud comunitarios. Los contenidos abordados en las intervenciones se centran en los aspectos esenciales del autocontrol de la diabetes, incluyendo monitorización de la glucosa en sangre, alimentación saludable, promoción de la actividad física, el uso de medicamentos y la prevención de complicaciones. Si bien los contenidos son similares, los programas presentan enfoques diferenciados.

El programa **CoDE** (5) brinda una educación integral presencial, que cubre una amplia gama de temas, su enfoque se basa en la educación individualizada, el

desarrollo de habilidades y la adaptación cultural. El programa **mHealth** (2) o intervención de mensajes de texto se destaca por su enfoque puntual y repetitivo en comportamientos específicos, utilizando mensajes cortos para promover estilos de vida saludables, el manejo del estrés y la adherencia a la medicación, mientras que el coaching telefónico (4) combina el apoyo personalizado con estrategias para modificar hábitos, incluyendo la motivación, el establecimiento de objetivos y el apoyo psicosocial. Finalmente, el programa **COACH** (3) se centra en el establecimiento de metas específicas para el control de factores de riesgo, y el programa **Australian TLC Diabetes** (1) en el automonitoreo de la glucosa en sangre, la adherencia a la medicación, los hábitos saludables y otros indicadores que brindan retroalimentación regular al paciente.

Tabla 3. Costo-efectividad reportada en los estudios incluidos. Fuente: Elaboración propia. E.E: Evaluación Económica; ACE: Análisis de costo-efectividad; ACU: Análisis de costo- utilidad; HbA1c: hemoglobina glicada; AVAC: años de vida ajustados por calidad; ICER: razón costo-efectividad incremental.

En la Tabla 3, se reportan los resultados de costo-efectividad de cada uno de los estudios incluidos, incluyendo: contexto,

tipo de evaluación económica y tipo de intervención. Es importante destacar que

Autor (año) Tipo de E.E.	Tipo de intervención educativa	Contexto	Efectividad (medidas clínicas)	Costos	Medidas de resultados (en AVAC)	Relación
Gordon y cols. (2014) ACE	Llamadas telefónicas automatizadas	Australia (Ingreso alto, índice de Gini: 34,3)	Diferencia media de HbA1c a los 6 meses: -0,8%	Costo de la intervención por persona: £533.	Ganancia media de AVAC: 0,004	Ahorro medio: £683 por persona.
Islam y cols. (2020) ACE	Mensajes de texto	Bangladesh (Ingreso medio bajo, índice de Gini: 33,4)	Diferencia media de HbA1c a los 6 meses: -0,64%	Costo total de la intervención: 2842 Intl.\$. Costo de la intervención por persona: 24 Intl.\$	Ganancia media de AVAC: 0,010.	ICER: 2406 Intl.\$ por AVAC, 38 Intl.\$ por cada reducción del 1% en la HbA1c.
Odolet kova y cols. (2016) ACE	Llamadas telefónicas	Bélgica (Ingreso alto, índice de Gini: 26,6)	Diferencia media de HbA1c a los 6 meses: - 0,2% (muestra total) -0.4(subgrupo HbA1c elevada)	Costos incrementales : 1147€ (muestra total) 2565€ (subgrupo HbA1c elevada)	Ganancia media de AVAC: 0,21(muestra total) 0,56 (subgrupo HbA1c elevada)	ICER: 5569 € por AVAC (muestra total) 4615€ (subgrupo HbA1c elevada)
O'Reilly y cols. (2021) ACU	Llamadas telefónicas	Canadá (Ingreso alto, índice de Gini: 31,7)	Diferencia media de HbA1c a los 12 meses: -0,7%	Costo incremental: 495 dólares canadienses	Ganancia de AVAC: 0,02	ICER: 35.129 dólares canadienses
Prezio y cols. (2014) ACE	Sesiones presenciales	Estados Unidos (Ingreso alto, índice de Gini: 41,3)	Diferencia media de HbA1c a los 12 meses: - 0,49%	Costo de la intervención por persona: \$4958 dólares	Ganancia media de AVAC: 0,84.	ICER: \$355 dólares por AVAC.

el artículo de O'Reilly y cols. corresponde a un ACU, por lo que el análisis de costo-efectividad evaluó las intervenciones en base a los años de vida ajustados por calidad (AVAC), los resultados se presentan como ICER.

Como se mencionó anteriormente, esta revisión estableció como umbral de costo-efectividad un PIB per cápita por AVAC ganado, y las monedas utilizadas en los artículos fueron convertidas a dólares internacionales del año 2023.

En base a los AVAC de las diferentes intervenciones, los PIB per cápita de los países donde estas fueron desarrolladas (Banco Mundial, 2023) y la razón entre los

costos incrementales de los programas y los PIB per cápita de los países respectivos, se realizó un plano de costo-efectividad (Gráfico 1), el cual permite visualizar las relaciones entre los costos incrementales de cada intervención (expresados como porcentaje del PIB per cápita del país donde se implementó) y los beneficios de las mismas, en términos de AVAC.

Dentro de los principales hallazgos podemos observar que todas las intervenciones analizadas resultaron ser eficientes en términos de costo-efectividad (n=5), debido a que todos los programas educativos se ubican por debajo del umbral establecido.

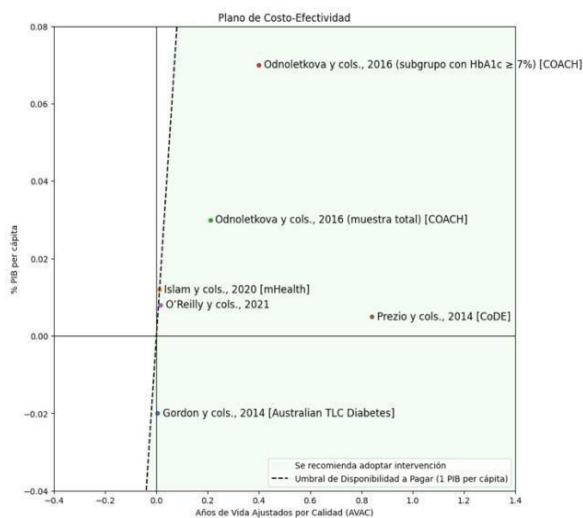


Gráfico 1. Plano de Costo-efectividad.

La línea vertical representa el umbral de disponibilidad a pagar, que en este caso se estableció como 1 PIB per cápita por AVAC ganado. Fuente: Elaboración propia. PIB: producto interno bruto; AVAC: años de vida ajustados por calidad.

Las intervenciones que mostraron un mayor impacto en términos de años de vida ajustados por calidad corresponden al programa presencial **CoDE** (Prezio y cols., 2014), y al programa de asesoramiento telefónico **COACH** en el subgrupo de HbA1c $\geq 7\%$ (O'dnoletkova y cols., 2016). Seguido de estas, podemos observar el mismo programa **COACH** ahora en su muestra total, el cual se encuentra en un punto intermedio.

Por otro lado, las intervenciones que mostraron ser menos efectivas en términos de beneficios (AVAC), fueron los programas **TLC Diabetes** de llamadas automatizadas (Gordon y cols., 2014) y la intervención de **asesoramiento telefónico** realizada en Canadá (O'Reilly y cols., 2021). Pudiendo ser cuestionable su implementación, a pesar del ahorro que genera el programa **TLC Diabetes**.

Por último, la intervención de mensajes de texto llevada a cabo en Bangladesh **mHealth** se ubica casi en el límite de la disponibilidad a pagar, y además, muestra un bajo impacto sobre los años de vida ajustados por calidad, siendo muy poco recomendable.

Respecto a la evaluación del riesgo de sesgo de los artículos, en primer lugar, el riesgo de sesgo de las evaluaciones económicas basadas en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) resultó bajo para los 5

a la metodología y modalidad de los programas descritos.

En un análisis general, podemos observar que todas las intervenciones educativas analizadas resultaron ser eficientes en términos de costo-efectividad, en los distintos contextos donde se llevaron a cabo. Esto debido a que los costos incrementales asociados a los programas fueron menores que los beneficios obtenidos en términos de AVAC. Sin embargo, las intervenciones más efectivas y con mayor impacto en los años de vida ajustados por calidad fueron aquellas que implementaron enfoques educativos integrales y personalizados, como el programa **CoDE** (presencial) y el programa **COACH** (remoto).

El programa **CoDE**, implementado en Estados Unidos se destacó por su modalidad presencial, donde cubrieron una amplia gama de temas que van desde el autocontrol de la glucosa hasta la prevención de complicaciones, teniendo un enfoque basado en la educación individualizada, la adaptación cultural y con un fuerte componente de desarrollo de habilidades. Este programa obtuvo una ganancia de 0,84 AVAC, lo cual fue considerablemente mayor que el resto de las intervenciones. Por su parte, el programa **COACH** (asesoramiento telefónico) realizado en Bélgica se centró en el establecimiento de metas específicas

e individuales para el control de factores de riesgo, enfatizando en el empoderamiento y las habilidades de las personas. Este programa obtuvo una ganancia de 0,56 AVAC para el subgrupo de $HbA1c \geq 7$ y de 0,21 AVAC en la muestra total. Demostrando la importancia de considerar las diferencias individuales en la entrega del aprendizaje. Además, ambos programas mostraron ser costo-efectivos en horizontes temporales de 20 y 40 años respectivamente. Por otro lado, los cambios en los niveles de HbA1c fueron significativos en todas las intervenciones analizadas, evidenciando su efectividad respecto al control glicémico de los pacientes, en diferentes periodos de tiempo.

Respecto a las metodologías educativas empleadas, la mayoría de los estudios optaron por la modalidad remota (llamadas telefónicas y mensajes de texto) por sobre la presencial, destacando la accesibilidad de las primeras. Las intervenciones fueron impartidas por una variedad de profesionales de la salud, incluyendo enfermeras (Odnoletkova y cols., 2016; O'Reilly y cols., 2021) y trabajadores de salud comunitarios (Prezio y cols., 2014). En el caso de las intervenciones remotas automatizadas como los mensajes de texto y el sistema de llamadas telefónicas de Gordon y cols., se informa la participación de un equipo multidisciplinario.

Los contenidos abordados en las

intervenciones se centraron en los aspectos esenciales del autocontrol de la diabetes, incluyendo monitorización de la glucosa en sangre, el uso de medicamentos y la prevención de complicaciones. Además, incluyeron temas relacionados a factores de riesgo asociados a la DM2, donde se incentivó la alimentación saludable y la actividad física. Si bien los programas abordaron contenidos similares, sus diferentes enfoques educativos dieron lugar a diferentes resultados en salud.

Desde el punto de vista del contexto donde fueron realizados los estudios, resalta el hecho de que la mayoría de las investigaciones reportadas pertenecen a países de altos ingresos que cuentan con instituciones gubernamentales establecidas que generan información relevante respecto a la implementación de nuevas intervenciones en base a criterios de costo-efectividad. Entre estas es posible mencionar la “Agency for Healthcare Research and Quality” de Estados Unidos, la “Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee” de Australia y la “Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health” de Canadá (Baeza y Cuadrado, 2021). Por lo tanto, existe una predominancia de investigaciones realizadas en países con altos ingresos, situación que puede estar reflejando los recursos disponibles para desarrollar este

tipo de estudios.

Otro aspecto crucial para considerar es la adaptación de las intervenciones educativas al contexto sociodemográfico. En el caso de Bangladesh, un país de ingresos medios bajos, se observa una estrategia adaptada a la realidad local. Donde el programa **mHealth** ilustra un diseño más simple y accesible, con el fin de asegurar la costo-efectividad en un entorno con recursos limitados. Las intervenciones para el autocontrol de la diabetes comparten contenidos esenciales, pero difieren en su modalidad, intensidad, enfoque y adaptaciones culturales. La elección del programa más adecuado debe considerar las necesidades de la población objetivo, las características del entorno y los recursos disponibles.

En síntesis, nuestros resultados sugieren que la inclusión de ciertas intervenciones educativas para el manejo de la DM2 no solo es efectivo para mejorar el control metabólico, sino que también es costo-efectivo en términos de años de vida ajustados por calidad. Pudiendo generar ahorros en los costos para los sistemas de salud y los proveedores en ciertos entornos. Lo anterior, nos lleva a otra característica relevante de los resultados obtenidos, donde si bien la perspectiva de la sociedad es muy recomendada dado

que incluye todos los costos y beneficios de las intervenciones desde una visión más general (Zaror y Mariño, 2022), los artículos incluidos presentaron mayor tendencia hacia la perspectiva del sistema de salud o del proveedor. Esto tiene bastante sentido, dado que es una perspectiva que responde a la problemática que aqueja a los sistemas de salud, es decir, la priorización en la asignación de recursos (Espinoza, 2017).

La carga significativa que representa la DM2 en términos humanos, económicos y sociales, especialmente para el manejo de sus complicaciones, demanda tomar decisiones apropiadas y oportunas para mejorar los resultados en salud de las personas con DM2 en diferentes países del mundo. Tomando en cuenta las restricciones presupuestarias de los sistemas de salud y las necesidades sociales en salud, las evaluaciones económicas son herramientas indispensables para la toma de decisiones de asignación. Esto debido a que optimizan los recursos, y al mismo tiempo, buscan mejorar el estado de salud y bienestar de la población (Baeza y Cuadrado, 2021).

Conclusiones

Las evaluaciones económicas son una herramienta crucial e indispensable para la evaluación de nuevas intervenciones, y en

consecuencia, para la toma de decisiones en salud, regulando la implementación de estas en base a criterios de costo-efectividad (Espinoza, 2017). En este contexto, los resultados de la presente investigación pueden orientar futuros estudios económicos que evalúen intervenciones educativas estructuradas en salud para el control de pacientes con DM2.

Las intervenciones educativas analizadas son costo-efectivas para mejorar el control de la DM2, desde la perspectiva del sistema de salud y del pagador privado, ya sean en modalidad presencial o remota. Los programas evaluados generan beneficios en términos de AVAC que superan los costos incrementales asociados a las intervenciones, en los diferentes países donde se llevaron a cabo.

La efectividad de las intervenciones se ve potenciada por un enfoque integral y personalizado, los programas con mayor impacto en los AVAC brindaron una educación individualizada y adaptada a las necesidades específicas de cada persona con DM2.

Se requieren más estudios en otros países y contextos para poder proporcionar estimaciones de efectos más exactas. Además, futuras investigaciones deben incluir horizontes temporales más extensos, a fin de capturar tanto los costos como los beneficios a largo plazo de las

intervenciones educativas. Es crucial incorporar la perspectiva social en futuras investigaciones. La inclusión de los costos indirectos y la perspectiva del paciente, permite una evaluación más integral del impacto de los programas educativos (Zaror y Mariño, 2022).

La adaptación al contexto local es fundamental para el éxito de las intervenciones educativas estructuradas. Los programas educativos deben adaptarse a las características sociodemográficas, culturales y económicas del entorno en el que se implementan (Espinoza y cols., 2017).

Referencias Bibliográficas

Adarkwah, C.C., van Gils, P.F., Hiligsmann, M., & Evers, S. M. (2016). Risk of bias in model-based economic evaluations: the ECOBIAS checklist. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 16(4), 513–523. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1103185>

Agüero, M., Allel, N., Andersen, J., Inglés, C., Aylwin, C., & colaboradores. (2019). Consenso Chileno en Economía de la Salud, Políticas Públicas y Acceso en Diabetes, Alianza por un Chile sin diabetes, Visión 2020. *Alad*. <https://www.revistaalad.com/abstract.php?id=389>

American Diabetes Association. (2020).

Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 38(1), 10–38. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>

Baeza, M., & Cuadrado, C. A. (2021). Evolución de la cobertura efectiva de diabetes mellitus tipo 2 en Chile: una mirada a las encuestas poblacionales y datos administrativos. <https://www.medwave.cl/resumenescongreso/sp2021/enfgron/8277.html>

Banco Mundial. (2022). *The World by Income and Region* [Archivo de datos]. <https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>

Banco Mundial. (2023). *PIB per cápita (US\$ a precios actuales)* [Archivo de datos]. <https://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD?VIEW=CHART-KW>

Coster, S. L., & Norman, I. J. (2020). Cochrane reviews of educational and self-management interventions to guide nursing practice: A review. *International Journal of Nursing Studies*, 110, 103698. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103698>

Drummond, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., & Stoddart, G. L. (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programmes, 3rd ed.* *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60(9), 822–823.

Espinoza, M. A. (2017). Evaluación Económica para la toma de decisiones sobre cobertura en salud: ¿qué debe saber el profesional de la salud? *Revista chilena de cardiología*, 36(2), 173–175.

García-Huidobro, D., Bittner, M., Brahm, P., & Puschel, K. (2011). Family intervention to control type 2 diabetes: a controlled clinical trial. *Family Practice*, 28(1), 4–11.

<https://doi.org/10.1093/fampra/cmq069>

Gordon, L. G., Bird, D., Oldenburg, B., Friedman, R. H., & Russell, A. W. (2014). A cost-effectiveness analysis of a telephone-linked care intervention for individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 104(1), 103-111.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.032>

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V.A. (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

(versión 6.4, actualizada en agosto de 2023). Cochrane. Recuperado de <https://www.training.cochrane.org/handbook>

International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. <https://www.diabetesatlas.org/en/>

Islam, S. M., Peiffer, R., Chow, C. K., Maddison, R., & Lechner, A. (2020). Cost-effectiveness of a mobile-phone text

messaging intervention on type 2 diabetes— A randomized-controlled trial. *Health Policy and Technology*, 9(1), 79–85.

<https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2019.12.003>

Mandrik, O., Severens, J. L., Bardach, A., Ghabri, S., Hamel, C., & cols. (2021). Critical appraisal of systematic reviews with costs and cost-effectiveness outcomes: An ISPOR good practices task force report. *Value in Health*, 24(4), 463–472. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2021.01.002>

Ministerio de Salud de Chile. (2017). Orientación Técnica Programa de Salud Cardiovascular.

Ministerio de Salud de Chile. (2018). *Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Diabetes Mellitus*. Santiago de Chile. <https://goo.gl/oe2iVt>

Odnoletkova, I., Ramaekers, D., Nobels, F., Goderis, G., Aertgeerts, B., & colaboradores. (2016). Delivering diabetes education through nurse-led telecoaching. *PloS One*, 11(10), e0163997.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0163997>

O'Reilly, D. J., Blackhouse, G., Bowen, J. M., Brozic, A., Agema, P., Punthakee, Z., McInnes, N., Gerstein, H. C., & Sherifali, D. (2021). Economic analysis of a diabetes health coaching intervention for adults living with type 2 diabetes: A single-centre evaluation from a community-based

randomised controlled trial. *Canadian Journal of Diabetes*, 46(2), 165–170.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcd.2021.08.003>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., & colaboradores. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>

Prezio, E. A., Pagán, J. A., Shuval, K., & Culica, D. (2014). The Community Diabetes Education (CoDE) program: Cost- effectiveness and health outcomes. *American Journal of Preventive Medicine*, 47(6), 771–779.

<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.08.016>

Sapunar, Z. J. (2016). Epidemiología de la Diabetes Mellitus en Chile. *Revista médica Clínica Las Condes*, 27(2), 146–151.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.003>

Smith, M. L., Zhong, L., Lee, S., Towne, S. D., & Ory, M. G. (2021). Effectiveness and economic impact of a diabetes education program among adults with type 2 diabetes in South Texas. *BMC Public Health*.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12889-021-11632-9>

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., & cols. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

Zaror, C., & Mariño, R. (2022). Introduction to Economic Evaluation in Oral Health Care. Springer International Publishing.

<https://doi.org/10.1007/978-3-030-96289-0>

FICHA DE PRESENTACIÓN

DATOS DE LA PERSONA QUE PARTICIPARÁ DE LAS JORNADAS	
Apellido y nombres	Marconi, María José
DNI	36318457
Fecha de nacimiento	20/04/1992
Correo electrónico	mariajmarconi@gmail.com
Teléfono	(0)221 (15)6800323
Condición ante la UNLP (estudiante de grado, maestría, doctorado)	Estudiante de doctorado
Unidad académica de grado	Facultad de Ciencias Veterinarias - UNLP
Unidad académica de posgrado	Facultad de Ciencias Veterinarias - UNLP
Instituto o centro de estudio en donde realiza su trabajo de investigación	Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT, FCV-UNLP) e Instituto de Investigaciones en Reproducción Animal (INIRA, FCV-UNLP)
¿Participó de las Jornadas de Jóvenes Investigadores anteriormente? ¿En qué año?	No
DATOS DEL TRABAJO PRESENTADO	
Co-autor ¹ , DNI, fecha de nacimiento	
Co-autor ² , DNI, fecha de nacimiento <i>(insertar cuantas filas sean necesarias)</i>	
Director/es, DNI	Dra. Jaureguiberry, María; DNI 31938232 Dra. Mestorino, Nora; DNI 13909254
Correo electrónico de director/es	jaureguiberrymaria@gmail.com noramestorino@gmail.com
Título del trabajo	Estudio de la resistencia antimicrobiana durante el período de crianza artificial de terneros en tambos de la provincia de Buenos Aires
Eje temático al que se presenta (incluir letra y número) https://32jji.unt.edu.ar/temas-de-investigacion/	D. Eje Ciencias de la Vida, 41. Salud Animal
Objetivo del trabajo (2 líneas max)	Describir la proporción de <i>Escherichia coli</i> resistente a antimicrobianos aisladas de terneros y su entorno.
Resultados parciales (2 líneas max)	Se aisló <i>E. coli</i> resistente en terneros y su entorno, encontrándose diferencias según la edad y la estación.
¿Cuál ha sido la participación del candidato en el trabajo de investigación? (2 líneas max)	Llevar a cabo el muestreo a campo, procesamiento en el laboratorio, análisis de resultados y escritura del trabajo.

37.- Agroalimentos

Efecto de la temperatura y disponibilidad de agua sobre el crecimiento de plantas de arveja (*Lathyrus oleraceus* L.) bajo condiciones semicontroladas

Autor: Sivilla, Jerónimo; sivillajeronimo@gmail.com

Co-autor(es): Caviglia, Octavio P; Octavio.caviglia@uner.edu.ar

Orientador/a: Michel, Analia; analia.michel@uner.edu.ar

Universidad Nacional de Entre Ríos / Facultad de Ciencias Agropecuarias

Resumen

El cambio climático global anticipa una mayor variabilidad e intensidad en los eventos de lluvia, y es probable que los sistemas agrícolas enfrenten condiciones hídricas y térmicas cada vez más fluctuantes. Esta situación puede afectar tanto la fijación biológica del nitrógeno (FBN) como el crecimiento de los cultivos, siendo especialmente crítica para la arveja, una especie sensible al anegamiento. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de la temperatura, la disponibilidad hídrica y su interacción sobre variables fisiológicas por planta en arveja (*Lathyrus oleraceus* L.), bajo condiciones semicontroladas en invernáculo. En V3 se aplicaron los tratamientos, que consistieron en la combinación de dos niveles térmicos: temperatura ambiente y +5 °C, y dos niveles hídricos: bajo y alto. En V13 se fraccionaron muestras de plantas para la determinación de biomasa. En R6 se realizó la cosecha para evaluar los componentes de rendimiento y la biomasa total. El incremento térmico redujo significativamente el crecimiento y la productividad. La restricción hídrica también afectó negativamente la biomasa, aunque promovió una mayor asignación a raíces. Ambos factores actuaron en forma aditiva, siendo su combinación la más limitante para el cultivo. La presencia de estreses simultáneos evidencian la sensibilidad de este cultivo y resaltan la importancia de ajustar el manejo agronómico ante escenarios futuros de mayor variabilidad climática.

Palabras clave: *Pisum sativum* L., cambio climático, estrés térmico y estrés hídrico

Introducción

La agricultura moderna enfrenta el desafío de aumentar la producción de alimentos y materias primas en una superficie cultivable que tiende a mantenerse constante o incluso a reducirse (Andrade, 2017). En este contexto, optimizar el uso de los recursos disponibles se vuelve clave, y entre ellos, la eficiencia de utilización del nitrógeno (N) adquiere una relevancia creciente tanto desde el punto de vista económico como ambiental. En la región Pampeana Argentina, y en Entre Ríos en particular, predominan los sistemas agrícolas basados en cultivos estivales, especialmente soja, bajo esquemas de manejo simplificados que conducen a un aprovechamiento limitado de los recursos del ambiente.

Una estrategia para mejorar la eficiencia de uso del N y avanzar hacia sistemas más sustentables es intensificar las secuencias de cultivo (Caviglia et al., 2004). La inclusión de leguminosas invernales, como la arveja, contribuye a la economía del N del sistema a través de la fijación biológica de nitrógeno (FBN), reduciendo la dependencia de fertilizantes sintéticos. No obstante, la eficiencia de la FBN está fuertemente condicionada por factores ambientales, lo cual genera incertidumbre sobre su comportamiento en ambientes variables como los de Entre Ríos.

Si se considera que el cambio climático global prevé un aumento en la variabilidad

e intensidad de los eventos de lluvias, se generarían condiciones hídricas y térmicas cada vez más inestables para el desarrollo de los sistemas agrícolas. Esta situación puede volverse particularmente crítica en suelos Vertisoles, comunes en la provincia de Entre Ríos, cuyo intervalo hídrico óptimo para el crecimiento de los cultivos es más reducido en comparación con otros tipos de suelo (Wilson et al., 2013). Dado que estos factores ambientales tienden a ocurrir de manera simultánea, comprender sus efectos combinados sobre el crecimiento de la arveja resulta fundamental para el diseño de estrategias de manejo que promuevan la productividad y la sustentabilidad a largo plazo (Mittler, 2006).

Objetivos

Evaluar el efecto de la disponibilidad hídrica, la temperatura y su interacción sobre variables fisiológicas de crecimiento en plantas de arveja, bajo condiciones controladas en invernáculo.

Materiales y Métodos

El ensayo se realizó entre agosto y noviembre de 2024 bajo condiciones semicontroladas en un invernáculo del campus de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la UNER (Oro Verde, Argentina). Se utilizaron macetas de 5 l de capacidad, empleando como sustrato una mezcla de tierra de la zona. Se sembraron

plantas de arveja (variedad Reussite), inoculadas con *Rhizobium leguminosarum biovar viceae* (4 ml por kg⁻¹ de semilla) y tratadas con fungicida sistémico (Fludioxonil 2,5 g, Metalaxil-M 2,0 g y Tiabendazol 15 g) en dosis de 1 ml por kg⁻¹ de semilla.

A los 21 días después de la siembra (DDS), correspondiente al estadio V3, se establecieron los tratamientos experimentales, que consistieron en la combinación de dos niveles de temperatura y dos niveles de suministro de agua. Las condiciones térmicas se generaron mediante carpas: una mantenida a temperatura ambiente ($T_{amb^{\circ}C}$) y otra con un incremento promedio de +5°C ($T_{+5^{\circ}C}$), logrado mediante un caloventor y un control aditivo de temperatura. Las temperaturas se registraron diariamente con un *datalogger*. Para los niveles de suministro de agua, se ajustó la frecuencia de riego en baja y alta, correspondientes al 60% y 100% de la capacidad de retención de agua del suelo, respectivamente ($\pm 5\%$), ajustados mediante un programador de riego. Para determinar las frecuencias de riego, se evaluó la capacidad de campo y el punto de marchitez permanente a partir de una muestra de suelo siguiendo la metodología propuesta por Wilson et al. (2013). A partir de estos valores, se calculó el volumen de agua necesario por tratamiento y se controló periódicamente el contenido hídrico mediante el método

gravimétrico, pesando las macetas para asegurar la constancia de los niveles deseados.

Durante el experimento, se llevó a cabo un control manual y/o químico de las adversidades biológicas. El diseño experimental fue completamente aleatorizado, con un arreglo en parcelas divididas, combinando dos niveles térmicos y dos niveles de suministro de agua, con cuatro réplicas (n=4).

A los 50 DDS, correspondiente al estadio V13-V14, se tomaron cuatro muestras (una planta entera por muestra), que fueron divididas en sus órganos (parte aérea y raíz). Los tejidos se secaron en estufa a 65°C durante 48 horas hasta alcanzar peso constante, y luego se pesaron en una balanza de precisión. La parte aérea se fraccionó en estípulas y resto aéreo (tallos, pecíolos y zarcillos), y se determinó el área foliar mediante imágenes fotográficas procesadas con el software ImageJ (Schindelin et al., 2012).

La cosecha se realizó en el estadio R6 (a los 85 y 95 DDS para los tratamientos $T_{+5^{\circ}C}$ y $T_{amb^{\circ}C}$, respectivamente). Las plantas se separaron en sus distintos órganos (raíces, granos y restos aéreos), se determinó el peso seco de todas las fracciones.

Para todas las variables evaluadas se realizó un análisis de varianza (ANAVA), considerando como factores la temperatura, los niveles de riego, y su interacción. Cuando se detectaron

diferencias significativas ($p < 0,05$), se aplicó la prueba de comparación de medias DGC para identificar los tratamientos que difirieron entre sí. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software InfoStat (Di Rienzo et al., 2020).

Resultados y Discusión

Durante los 4 meses que duró el ensayo (agosto a noviembre), en el nivel de temperatura ambiente (T_{amb}) se registraron temperaturas mínimas, medias y máximas promedio de $11,5^{\circ}\text{C}$, $19,9^{\circ}\text{C}$ y $33,1^{\circ}\text{C}$, respectivamente. En cambio, en el nivel de temperatura ambiente $+5^{\circ}\text{C}$ ($T_{+5^{\circ}\text{C}}$) las temperaturas promedio fueron de $14,3^{\circ}\text{C}$ (mínima), $23,0^{\circ}\text{C}$ (media) y $37,4^{\circ}\text{C}$ (máxima). Sin embargo, en $T_{+5^{\circ}\text{C}}$ se registraron 60 días con temperaturas

superiores a 35°C (temperatura cardinal máxima), que podrían haber inducido a condiciones térmicas cercanas o superiores al umbral de estrés para el cultivo de arveja (Lake et al., 2021). La sumatoria térmica acumulada hasta R6, fue de $1951,2^{\circ}\text{C}$ en el nivel de temperatura T_{amb} y de $1927,8^{\circ}\text{C}$ en $T_{+5^{\circ}\text{C}}$, calculada a partir de la temperatura media diaria y utilizando como base 0°C (Lake et al., 2021). Las diferencias térmicas entre los niveles térmicos, de 24°C , hizo que el ciclo del cultivo se complete (R6) a los 95 días desde la siembra (dds) en T_{amb} , mientras que en $T_{+5^{\circ}\text{C}}$ se alcanzó en sólo 85 días, evidenciando una aceleración del desarrollo bajo condiciones de mayor temperatura (Figura 1)..

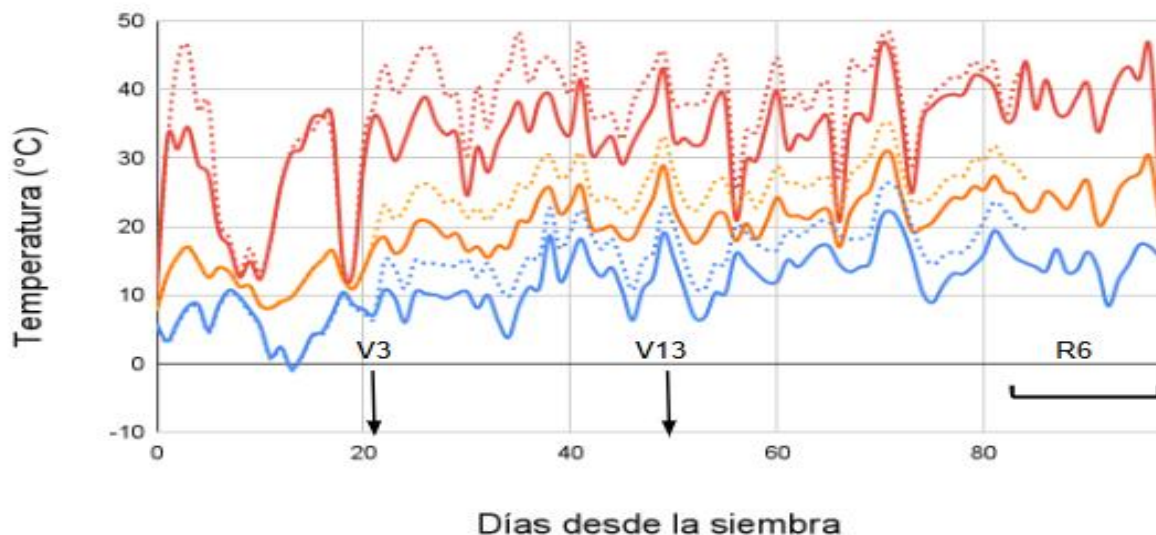


Figura 1. Temperaturas (T) registradas durante el ensayo. Referencias: línea continua: T_{amb} ; línea punteada: $T_{+5^{\circ}\text{C}}$; Rojo: T. máxima; Naranja: T. media; Azul: T. mínima.

La biomasa seca total, aérea y subterránea (raíces) fue significativamente influenciada por la temperatura y la disponibilidad de agua tanto en el estadio V13 como en R6, actuando ambos factores de manera independiente. En V13, el alto suministro de agua incrementó la biomasa total en un 20%, mientras que el aumento térmico de +5 °C ($T_{+5^{\circ}\text{C}}$) la redujo en un 30% (Tabla 1), evidenciando una alta sensibilidad del crecimiento temprano al estrés térmico. Este comportamiento es consistente con lo reportado por Lake et al. (2021), quienes destacaron que un aumento térmico durante las fases tempranas puede alterar la tasa de crecimiento y la duración de los estadios fenológicos, afectando la capacidad de la planta de interceptar y aprovechar recursos. En R6, la biomasa aérea fue considerablemente mayor con alto suministro de agua y en el nivel térmico T_{amb} (126% y 53% más, respectivamente), mientras que la biomasa de raíces disminuyó con el aumento térmico ($T_{+5^{\circ}\text{C}}$) pero aumentó con el suministro de agua bajo. La biomasa total también fue menor en $T_{+5^{\circ}\text{C}}$ y bajo nivel de agua, siendo la combinación de ambos estreses la más limitante para el crecimiento (Tabla 1). Estos resultados coinciden con lo reportado por Devi et al. (2023), quienes observaron reducciones en el crecimiento y el rendimiento en leguminosas sometidas a altas temperaturas durante las fases reproductivas. A su vez, el incremento en

la biomasa de raíces en condiciones de escasa disponibilidad hídrica puede interpretarse como una respuesta adaptativa del cultivo, orientada a maximizar la exploración del suelo en busca de agua, en concordancia con lo señalado por Wang et al. (2024) respecto a la plasticidad fenotípica de las raíces de arveja frente al estrés hídrico. La biomasa seca de granos y el índice de cosecha (IC) determinados en R6, fueron significativamente afectados por la temperatura y el nivel de suministro de agua, sin observarse una interacción significativa entre ambos factores. A T_{amb} , las plantas produjeron significativamente más biomasa seca de grano ($3,87 \text{ g pl}^{-1}$) que en $T_{+5^{\circ}\text{C}}$ ($2,05 \text{ g pl}^{-1}$), mientras que el nivel alto de suministro de agua también favoreció el peso final ($3,4$ vs $2,53 \text{ g pl}^{-1}$). Esto coincide con hallazgos previos que demuestran que el aumento de temperatura por encima del óptimo fisiológico reduce la productividad en leguminosas, principalmente al afectar procesos críticos como la fotosíntesis y el llenado de granos (Hatfield et al., 2011; Wheeler et al., 2000). A su vez, esa diferencia guarda relación con dificultades que se le pueden presentar al proceso de FBN que, como fue mencionado anteriormente, está fuertemente condicionado por factores ambientales. Por otro lado, el IC fue mayor en condiciones de nivel de temperatura ambiente (0,50) y

bajo suministro de agua (0,47). Aunque los valores de IC fueron mayores bajo restricción hídrica, lo que puede estar vinculado a una menor biomasa total, relativizando la interpretación del índice como medida de eficiencia en estas condiciones. Estos resultados evidencian

que el incremento térmico redujo el rendimiento en grano y la asignación de biomasa a estructuras reproductivas, efectos que se potenciaron bajo disponibilidad hídrica alta.

Tabla 1. Biomasa total y partición. Análisis de varianza en V13 y R6 para los tratamientos evaluados. Referencias: ns = no significativo. * = $p < 0,05$

Tratamientos/Estadios		V13			R6				
Temperatura	Niveles de suministro de agua	Aéreo (g pl ⁻¹)	Raíces (g pl ⁻¹)	Total (g pl ⁻¹)	Aéreo (g pl ⁻¹)	Raíces (g pl ⁻¹)	Total (g pl ⁻¹)	Granos (g pl ⁻¹)	IC
T _{amb}	bajo	1,4±0,07	0,22±0,02	1,62±0,09	6,36±0,63	0,19±0,01	6,55±0,64	3,39±0,54	0,56±0,04
	alto	1,73±0,21	0,24±0,01	1,97±0,21	9,43±0,37	0,12±0,01	9,55±0,38	4,35±0,51	0,43±0,04
T _{+5°C}	bajo	0,89±0,05	0,26±0,02	1,14±0,07	4,02±0,32	0,25±0,04	4,28±0,32	1,66±0,29	0,41±0,05
	alto	1,09±0,1	0,26±0,02	1,35±0,11	6,47±0,49	0,21±0,02	6,68±0,51	2,44±0,1	0,38±0,03

Análisis de varianza	V13			R6				
	Aéreo	Raíces	Total	Aéreo	Raíces	Total	Granos	IC
Temperatura	*	*	*	*	*	*	*	*
Nivel de suministro de agua	*	ns	*	*	*	*	*	*
Temperatura x Nivel de suministro de agua	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Conclusiones

Las condiciones ambientales tuvieron un efecto determinante sobre el crecimiento de la arveja, afectando tanto la cantidad total de biomasa como su partición entre

órganos. El incremento térmico y la restricción hídrica redujeron significativamente la biomasa acumulada, siendo la combinación de ambos estreses la más perjudicial para la planta. A su vez,

se observaron respuestas diferenciales en la partición aéreo/subterráneo, con un aumento relativo de biomasa radical bajo déficit hídrico, lo que sugiere mecanismos adaptativos frente al estrés. Comprender estas interacciones es esencial para diseñar estrategias de manejo más resilientes frente a escenarios climáticos futuros, orientadas a optimizar los sistemas de producción, con especial énfasis en los factores hídricos y térmicos. Este enfoque adquiere particular relevancia en un contexto de cambio climático, caracterizado por escenarios cada vez más inciertos e inestables, que exigen anticiparse a las problemáticas emergentes y promover sistemas más eficientes y sostenibles en el largo plazo.

Referencias Bibliográficas

Andrade, F. H. (2017). *Los desafíos de la agricultura*. International Plant Nutrition Institute.

http://inta.gob.ar/sites/default/files/inta_los_desafios_de_la_agricultura_fandrade.pdf

Caviglia, O. P., Sadras, V. O., & Andrade, F. H. (2004). Intensification of agriculture in the south-eastern Pampas I. Capture and efficiency in the use of water and radiation in double-cropped wheat–soybean. *Field Crops Research*, 87(2–3), 117–129. doi:10.1016/j.fcr.2003.10.002

Devi, J., Singh, D., Dhatt, A. S., Kaur, A., & Sandhu, J. S. (2023). Heat stress tolerance

in peas (*Pisum sativum* L.): Current status and way forward. *Frontiers in Plant Science*, 12, Article 1108276. doi:10.3389/fpls.2022.1108276

Di Rienzo, J. A., Casanoves, F., Balzarini, M. G., Gonzalez, L., Tablada, M., & Robledo, C. W. (2020). *InfoStat 2020*. Centro de Transferencia InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba. <http://www.infostat.com.ar>

FAO. (2025). *FAOSTAT*. Food and Agriculture Organization of the United Nations. <http://www.fao.org/faostat/es/#data/QCL>

Hatfield, J. L., Boote, K. J., Kimball, B. A., Ziska, L. H., Izaurralde, R. C., Ort, D., Thomson, A. M., & Wolfe, D. (2011). Climate impacts on agriculture: Implications for crop production. *Agronomy Journal*, 103(2), 351–370. doi:10.2134/agronj2010.0303

Lake, L., Guilioni, L., French, B., & Sadras, V. O. (2021). Field pea. En V. O. Sadras & D. Calderini (Eds.), *Crop physiology: Case histories for major crops* (pp. 320–341). Academic Press.

Mittler, R. (2006). Abiotic stress, the field environment and stress combination. *Trends in Plant Science*, 11(1), 15–19. doi:10.1016/j.tplants.2005.11.002

Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., ... & Cardona, A. (2012). Fiji: An open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*, 9(7), 676–682. doi:10.1038/nmeth.2019

Wang, Z., Yung, W. S., Gao, Y., Huang, C., Zhao, X., Chen, Y., Li, M. W., & Lam, H. M. (2024). From phenotyping to genetic mapping: Identifying water-stress adaptations in legume root traits. *BMC Plant Biology*, 24, Article 749. doi:10.1186/s12870-024-05477-8

Wheeler, T. R., Craufurd, P. Q., Ellis, R. H., Porter, J. R., & Vara Prasad, P. V. (2000). Temperature variability and the yield of annual crops. *Agricultural and Forest Meteorology*, 103(2), 163–175. doi:10.1016/S0168-1923(00)00173-4

Wilson, M. G., Sasal, M. C., & Caviglia, O. P. (2013). Critical bulk density for a Mollisol

and a Vertisol using least limiting water range. *Geoderma*, 192, 354–361. doi:10.1016/j.geoderma.2012.05.021

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Entre Ríos, por el apoyo brindado a través del financiamiento, el equipamiento e instalaciones (Laboratorio y Cátedra de Fisiología Vegetal - Facultad de Ciencias Agropecuarias), y por ofrecerme la oportunidad de formación mediante una Beca de Formación.

A la Ing. Agr. Analía Michel, por dirigir mi beca y por integrarme a los ensayos desarrollados en el marco de su tesis doctoral titulada “La Fijación Biológica de Nitrógeno en arveja y soja ante algunos desafíos del cambio climático global”, dirigida por el Dr. Octavio P. Caviglia.

Financiamiento

PICT2020-01122

37. Agroalimentos

DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE MACRONUTRIENTES Y MINERALES DE INTERÉS NUTRICIONAL EN ALIMENTOS PROCESADOS Y CASEROS A BASE DE PLANTAS: UN ENFOQUE COMPARATIVO CON SUS HOMÓLOGOS DE ORIGEN ANIMAL

Autor: Castromán, Josefina; joscatroman@gmail.com

Co-autor(es): Rodríguez, Viviana Gladys; Batista, Mariana Laura; Binaghi, María
Julieta; Dyner, Luis Marcelo

Orientador/a: Greco, Carola Beatriz; cgreco@ffyba.uba.ar

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de
Bromatología

Resumen

Los individuos que optan por una alimentación basada en plantas son cada vez más. El objetivo fue determinar composición centesimal, sodio y potasio y aporte energético, de alimentos comerciales y caseros (C) elaborados con ingredientes vegetales y comparar con sus homólogos de origen animal. Se analizaron 46 muestras: bebidas vegetales (B/BC), análogos cárnicos (M/MC), análogos de lácteos fermentados (LF/LFC) y análogos de quesos (LQ/LQC). Se utilizó metodología AOAC para composición centesimal y minerales y se evaluaron los % de cobertura del Valor Diario de Referencia. Los resultados para B/BC fueron 0,1-2,3/3,0 g% proteína; 1,2-3,8/5,4 g% grasa; 0,3-1,5/0,1 g% fibra dietaria total (FDT); 0,1-6,8/5,4 g% carbohidratos; 18- 55/82 Kcal% y 58/5 mg% sodio y 64/28 mg% potasio. Para M/MC: 5,2-17,1/9,5- 11,5 g% proteína; 1,9-17,3/2,9-13,9 g% grasa; 3,7-10,2/5,0-19,0 g% FDT; 0,5-21,2/5,9-17,0 g% carbohidratos; 122- 210/106-207 Kcal%; 371/322 mg% sodio y 207/216 mg% potasio. En LF/LFC: 0,2- 1,1/0,6-4,0 g% proteína; 1,0-11,3/2,8-9,3 g% grasa; 1,2-3,1/1,8-6,2 g% FDT; 8,6-15,1/5,1-12,7 g% carbohidratos; 48-163/62-142 Kcal%; 45/16 mg% sodio y 93/52 mg% potasio. Los LQ/LQC mostraron: 0,7-8,1/14,0 g% proteína; 12,8- 20,8/27,0 g% grasa; 4,3-7,0/12,6 g% FDT; 6,3-37,2/1,6 g% carbohidratos; 173- 337/305 Kcal%; 631/411 mg% sodio y 94/231 mg% potasio. Los alimentos estudiados presentaron diferencias en su aporte de macronutrientes al compararlos con sus homólogos. Requieren especial atención los altos valores en la relación Na/K. En contraposición, es importante destacar su aporte de fibra dietaria.

Palabras clave: alimentos a base de plantas, caracterización nutricional, sodio/potasio

Introducción

En los últimos años se ha incrementado el número de individuos que optan por una alimentación vegetariana, vegana y/o basada en plantas. Esta decisión está motivada por la adopción de un estilo de vida y dieta saludables, que se relacionan con una reducción del riesgo o prevención de enfermedades no transmisibles (ENT). También, está fundamentada en el respeto hacia los animales y la naturaleza (Sanchis Chordà, Redondo Cuevas y Codoñer Franch P, 2016; SAN, 2014; Vesanto, Craig y Levin, 2016). En este contexto, tal tendencia se ha observado tanto en adultos, adolescentes, así como en niños/as, ya sea por pertenecer a una familia vegetariana o por iniciativa propia (Álvarez et al., 2021).

Entre los aspectos interesantes a considerar en este tipo de alimentación, se encuentran el aporte de energía, macronutrientes, fibra dietaria y el contenido de sodio y potasio. La primera es requerida para las funciones bioquímicas y fisiológicas vitales, debiendo cubrir los requerimientos específicos de cada etapa de vida. En relación con el contenido de macronutrientes, es interesante destacar que, un consumo de alimentos vegetales variado a lo largo del día, aportaría la cantidad suficiente de aminoácidos esenciales para garantizar una ingesta proteica adecuada (Vesanto, Craig y

Levin, 2016). Por otra parte, el colesterol es un componente de las grasas que no se encuentra en los alimentos de origen vegetal. Su presencia en lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) está asociado a la aparición de ateromas. En consecuencia, en una alimentación vegetariana o vegana habría un menor riesgo de padecer eventos ateroscleróticos o enfermedades vasculares, aún con ingestas de grasa equiparable a dietas omnívoras (Polese et al., 2024).

Entre los beneficios conocidos de la fibra dietaria, se destaca el mantenimiento de una microbiota variada asociada a un adecuado funcionamiento intestinal y del sistema inmune (MSN, 2023). Diversos estudios realizados en la población cuya dieta se basa en alimentos elaborados a base de plantas indican adecuada ingesta de fibra, muy superior a la de la población omnívora (Weder, Hoffmann, Becker, Alexy y Keller, 2019).

Los alimentos que se producen a nivel industrial pueden presentar adición de ingredientes como cloruro de sodio (sal de mesa) y/o aditivos como glutamato monosódico, para extender su vida útil y/o mejorar la palatabilidad. Como consecuencia, en estos alimentos el contenido de sodio puede verse incrementado. En 2021, la OMS publicó una guía (WHO Global Sodium Benchmarks for Different Food Categories) con parámetros de

referencia mundiales para los niveles de sodio, en más de 60 categorías de alimentos (OMS, 2021). Su elevada ingesta se asocia a un mayor riesgo de padecer hipertensión y enfermedades cardiometabólicas. En contraposición, los alimentos naturales son ricos en potasio. Entre sus funciones, este mineral contribuye con la excreción de sodio a nivel renal contrarrestando sus efectos y permitiendo la regulación de la presión arterial. Ello hace necesario conocer su aporte y relación (milimolar) en los alimentos, a fin de balancear su consumo (Schimidel Oliveira, Schade Coelho, Herzog Siqueira, Miguel Teixeira Santana, Silva Pereira y Bisi Molina, 2019). Distintas asociaciones profesionales nacionales e internacionales sostienen que las dietas vegetarianas y/o veganas planificadas apropiadamente son nutricionalmente adecuadas y proporcionan beneficios para la salud. Sin embargo, es necesario el monitoreo y seguimiento multidisciplinario con profesionales idóneos, para garantizar un adecuado aporte nutricional en cada etapa (AEND, 2021; Agnoli, Baroni, Bertini, Ciappellano y Fabbri, 2017; Álvarez et al., 2021; CNN, 2020; Fewtrell et al., 2017; MSN, 2023; Redecilla Ferreiro, Moráis López y Moreno Villares, 2019; SAN, 2014; Sanchis Chordà, Redondo Cuevas y Codoñer Franch P, 2016; Vesanto, Craig y Levin, 2016). En este sentido, resulta

importante estudiar los alimentos consumidos por esta población y analizar su adecuación nutricional, para evitar riesgos por carencia de nutrientes potencialmente críticos y prevenir ENT asociadas al consumo excesivo de sodio.

Objetivos

Determinar el contenido de macronutrientes, fibra dietaria total (FDT), minerales totales (cenizas), sodio y potasio y el aporte energético (VE), de alimentos elaborados con ingredientes vegetales y efectuar una comparación entre productos comerciales y caseros con sus homólogos de origen animal.

Materiales y Métodos

Durante los meses de abril a junio de 2023, se realizó un relevamiento de productos destinados a la alimentación vegetariana o vegana en distintos comercios del Área Metropolitana de Buenos Aires (supermercados y comercios minoristas, como “dietéticas” y almacenes). La elección de la zona establecida se fundamentó en la diversidad y cantidad de comercios y/o productos que se ofrecen, consecuencia de sus características sociodemográficas. Se seleccionaron por muestreo de tipo aleatorio, según disponibilidad en el mercado y en base al relevamiento realizado, distintos alimentos comerciales para ser analizados. Fueron muestreadas por lo menos dos unidades por tipo de

alimento y 14 marcas en total. Además, se estudiaron alimentos preparados en el laboratorio con procedimientos de “elaboración casera”. El total de muestras analizadas fue de 46, entre comerciales y caseras, las cuales fueron agrupadas en 4 grupos o categorías: a) bebidas vegetales: 1 de elaboración casera y 11 comerciales; b) análogos cárnicos: 3 caseros y 8 comerciales; c) análogos de lácteos fermentados: 6 caseros y 7 comerciales y d) análogos de quesos: 1 casero y 5 comerciales (**Gráfico 1**). Se entiende por productos análogos a los elaborados con ingredientes a base de plantas que simulan a los productos originales elaborados con ingredientes de origen animal. Además, para cada una de las categorías se analizaron como homólogos de origen animal (muestras de referencia): leche entera, medallón de carne vacuna, yogur entero sabor natural y distintos tipos de queso, según las variedades que los análogos imitan, ya sea por textura y/o sabor (alimento lácteo a base de queso blanco, muzzarella, queso pasta dura y queso pasta semidura).

Elaboración de preparaciones caseras

1) **Bebida de Castañas de Cajú (BC)**. Ingredientes: castañas de cajú blancas (100 g, sin tostar y sin sal) y 700 mL de agua filtrada (con filtro de hogar). Hidratar las castañas durante 2 horas con

300 mL de agua filtrada. Colar y eliminar el agua. Mixear las castañas con 400 mL de agua filtrada hasta obtener una mezcla homogénea; emplear procesadora de mano. Filtrar con bolsa de tela malla fina, presionando el bagazo hasta eliminar todo el líquido.

2) **Medallón de lentejas (MC1)**. Ingredientes: lentejas cocidas (200 g); arroz blanco cocido (100 g); cebolla (100 g); ajo (6 g); pan rallado (15 g); aceite de oliva (10 g, 2 cditas. te); yema de huevo (20 g, 1 u); sal de mesa (c/s); orégano (c/s). Cocinar las lentejas en 300 mL de agua con sal, hasta hidratar y ablandar el tejido vegetal. En olla aparte, cocinar el arroz en 200 mL de agua con sal. Picar la cebolla y el ajo. Saltear la cebolla y el ajo en una sartén con aceite de oliva. Colocar en un recipiente todos los ingredientes y mezclarlos. Con una procesadora de mano, procesar la mezcla permitiendo que se triture parcialmente. Agregar la yema. Dar forma y rebozar en pan rallado.

3) **Pan de carne a base de texturizado de soja (MC2)**.

Ingredientes: soja texturizada (50 g); agua (200 mL); zanahoria rallada (20 g); puré de calabaza asada (30 g); harina glutinada (20 g); pimentón ahumado (c/s) y sal (c/s).

Hidratar la soja texturizada en el agua caliente durante 10 minutos. Cortar la calabaza en cubos de 5 por 5 cm, colocar en horno, cocinar hasta que se ablande el

tejido, hacer puré y reservar. Rallar la zanahoria y reservar. Colocar en un recipiente la soja hidratada, mixear y agregar el resto de los ingredientes.

mezclar todo hasta integrar. Armar los panes, colocar en una asadera para horno previamente aceitada. Cocinar por 25 minutos en horno a 180 °C.

4) **Pan de carne a base de texturizado de soja comercial “sabor carne” (MC3).** Ingredientes: picada sabor carne de marca comercial (320 g); verdeo (20 g) y zanahoria rallada (20 g).

Colocar en un recipiente la picada vegetal “sabor carne”, la zanahoria rallada y el verdeo. Mezclar todo hasta integrar. Armar los panes, colocar en una placa aceitada y llevar al horno a 180 °C por 10 minutos.

5) **Análogo lácteo fermentado a base de bebida comercial de almendra (LFC1).** Ingredientes: bebida a base de almendra comercial (150 mL); producto similar yogur comercial 25 %. Calentar a fuego directo la bebida hasta alcanzar 50 °C. Retirar del fuego y mezclar la bebida con el producto similar yogur. Mezclar hasta lograr una bebida homogénea. Colocar en termo cerrado, opaco, durante 6 h. Una vez incubado, separar 100 mL y agregar azúcar de mesa al 20 % y esencia de vainilla (sistema A).

Armado del producto final: En 100 mL del líquido separado sin producto

fermentado, agregar almidón de maíz al 25 %. Desleír. Calentar a fuego directo el líquido con almidón hasta lograr un líquido espeso (sistema B).

Unir ambos sistemas A y B y mezclar hasta lograr un sistema homogéneo. Envasar en un recipiente apto para refrigeración. Dejar enfriar mínimo 2 horas hasta lograr que el sistema adquiera la consistencia semejante a un yogur firme.

6) **Análogo lácteo fermentado a base de bebida casera de almendra (LFC2).** *Elaboración de la bebida de almendra casera.* Ingredientes: agua (400 mL); almendras (200 g). Dejar remojar las almendras con agua, tapadas a temperatura ambiente, hasta lograr que la semilla se hidrate y la cáscara se observe de consistencia más blanda. Licuar el contenido hasta lograr un líquido lo más homogéneo posible. Filtrar el contenido con un lienzo de tela, hasta obtener la pasta y el líquido por separado. Colocar 150 mL de la bebida previamente elaborada y agregar 5 g de Fermento (fermento bulgarian yogur, Cepa: *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*). Colocar a temperatura ambiente 20 minutos para que los fermentos tomen contacto con la materia prima, según indicación del rótulo. Calentar el contenido de la bebida con el fermento, a fuego directo hasta alcanzar los 50 °C. No superar los 60 °C, a fin de

no alterar la vida de los microorganismos. Colocar en un termo cerrado, opaco, durante 6 h. Una vez transcurrida la incubación, separar 100 mL y agregar azúcar de mesa 20 % y esencia de vainilla, a fin de dar sabor a la mezcla (sistema A).

Armado del producto final: en un recipiente aparte, colocar 100 mL de líquido separado sin fermento y agregar almidón de maíz al 25 %. Desleír a temperatura ambiente. Calentar a fuego directo el líquido con almidón hasta lograr un líquido espeso (sistema B). Unir ambos sistemas A y B y mezclar hasta lograr un sistema homogéneo. Envasar en un recipiente apto para refrigeración. Dejar enfriar mínimo 2 horas hasta lograr que el sistema adquiera la consistencia semejante a un yogur firme.

7) **Smoothie a base de bebida casera de almendra con fruta (LFC3 y LFC4).**

Ingredientes: agua (600 mL); almendras (236 g); frutos rojos/mango (100 g); azúcar (30 g). Para la obtención de la bebida y fermentación se procede de igual manera que para LFC2.

Armado del producto final: una vez transcurrida la incubación, separar 200 mL y agregar azúcar de mesa 15 % y esencia de vainilla, a fin de dar sabor a la mezcla (sistema A). Agregar 100 g de fruta a elección (se realizaron dos muestras: 1 con frutos rojos y otra con mango). Licuar. Envasar en un recipiente

apto para refrigeración.

8) **Análogo lácteo fermentado a base de bebida casera de almendra con colchón de fruta (LFC5 y LFC6).**

Ingredientes: agua (600 mL); almendras (236 g); frutos rojos/mango (20 g); fermento (7 g). Se procede de igual manera que para LFC2 pero con agregado de fruta de elección (20 g) al finalizar.

9) **Análogo de queso a base de semillas de girasol (LQC1).**

Ingredientes: semillas de girasol peladas (20 g); levadura nutricional sabor queso (10 g); sal rosada (5 g).

Hidratar las semillas 8 horas con 500 mL de agua. Filtrar. Con la procesadora de mano, procesar las semillas hidratadas. Condimentar con sal y levadura nutricional.

Las muestras caseras se analizaron dentro de las 24 horas de preparadas. Previo a los análisis, todos los alimentos se homogeneizaron por licuado, inversión o procesado, según el tipo de muestra, utilizando multiprocesadora y/o molinillo. Las muestras comerciales se homogeneizaron fuera de su envase original, excepto las bebidas. Se tomaron las alícuotas correspondientes para cada una de las técnicas efectuadas. Las determinaciones analíticas se realizaron por duplicado.

Composición centesimal y minerales

El contenido de nutrientes se determinó

según metodología oficial de análisis (AOAC, 2016). Se utilizó el método de Kjeldahl para cuantificar el contenido de nitrógeno total (AOAC 984.13) y se aplicó el factor de conversión 6,25 para la conversión de nitrógeno a proteína. Las grasas totales se cuantificaron con un método gravímetro de hidrólisis ácida (AOAC 922.06). Los minerales totales, por calcinación en mufla a 500-550 °C hasta obtención de cenizas blancas de peso constante (AOAC 923.03). El contenido de agua (expresado como humedad) se determinó por un método indirecto de secado en estufa a 100-105 °C hasta peso constante (AOAC 925.09). La FDT se determinó aplicando el método enzimático-gravimétrico (AOAC 985.29) utilizando un kit comercial de Megazyme®. Los carbohidratos se calcularon por diferencia entre 100 y la suma de proteínas, grasas, minerales totales, FDT y agua, y el aporte calórico se calculó utilizando los factores de Atwater (FAO, 2002; CAA Capítulo V, 2025). El contenido de sodio y potasio fue determinado por espectrometría de emisión por ionización en la llama (AOAC, 2000; Perkin Elmer, 1996), previa mineralización por vía húmeda con una mezcla nitro-perclórica según AOAC 971.20.

Evaluación del perfil nutricional

Se efectuó la evaluación del aporte

energético, de macronutrientes y fibra dietaria total a partir del porcentaje de cobertura de los Valores Diarios de Referencia de Nutrientes (%VD), para una porción del alimento (CAA Capítulo V, 2025). En los alimentos comerciales se consideró como porción la indicada por el fabricante en la tabla de información nutricional. En las preparaciones caseras se consideró el tamaño de la porción según lo establecido en el capítulo V del Código Alimentario Argentino (CAA) para los respectivos homólogos de origen animal.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el software Infostat®. Se realizó Análisis de la Varianza (ANOVA) de un criterio y para las comparaciones a posteriori de cada categoría de alimentos se utilizó la prueba de Tukey-Cramer con nivel de significación global del 5%.

Los resultados se expresaron en gramos para los macronutrientes y FDT, en mg para sodio y potasio y en Kcal para el aporte energético, cada 100 g o mL de alimento en base húmeda (g%, mg% y Kcal%). Se estudió la relación milimolar entre sodio y potasio (Na/K).

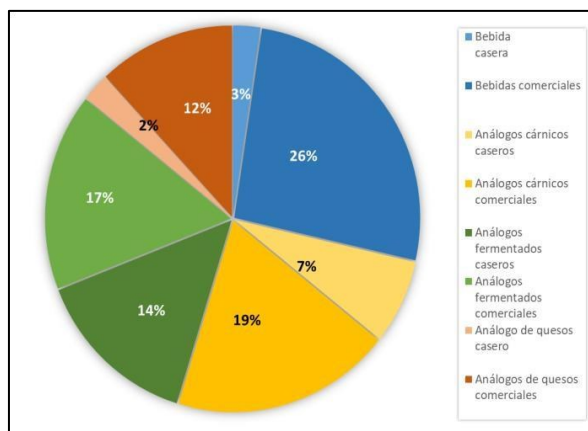


Gráfico 1. Porcentajes de cada categoría de muestras analizadas respecto del total.

Resultados y Discusión

A partir de la información declarada en el rótulo de los alimentos comerciales se realizó un análisis de la denominación de venta y/o nombre de fantasía de cada producto. El CAA en su Art. 229 establece que no se podrá identificar a un alimento vegano/vegetariano con la denominación reglamentaria de un alimento de origen animal, ni utilizar términos en alusión a estos, pero sí referenciar sabor y/o aroma (CAA Capítulo V, 2025). Dos alimentos incumplieron este artículo al ser llamados “Hamburguesa” (análogo cárnico) y “crema” (análogo de queso). En relación con las bebidas vegetales, recientemente fueron incorporados en el capítulo XII los Art. 1010 y 1010 bis que definen y caracterizan los preparados vegetales bebibles (CAA Capítulo XII, 2025). Sin embargo, esta normativa es posterior al momento en que se realizó el

relevamiento.

Por otra parte, varios de estos alimentos estaban adicionados con nutrientes, vitaminas o minerales que pueden considerarse potencialmente críticos por carencia en las dietas basadas en plantas. Además, se analizó si llevaban en el rótulo información nutricional complementaria (INC) para el atributo “fuente” o si declaraban estar fortificados en su denominación de venta (**Tabla 1**). Según el CAA, un alimento se considera “Fuente de”: vitaminas y minerales cuando contiene al menos 15 % de la IDR (Ingesta Diaria Recomendada) por porción; proteínas cuando contiene al menos 6 g de proteínas por porción, y fibra cuando contiene al menos 2,5 g de fibra por porción (CAA Capítulo V, 2025). En los alimentos fortificados, la porción debe aportar entre 20 % y 50 % de la IDR para vitaminas liposolubles y minerales y entre un 20 % y 100 % para vitaminas hidrosolubles (CAA Capítulo XVII, 2025). Entre los nutrientes potencialmente preocupantes, en el contexto de una alimentación vegetariana estricta, se destacan: vitaminas B₁₂ y D, ácidos grasos omega 3, hierro, calcio, zinc y, en menor medida, las proteínas y el iodo (Greco y Dyner, 2022). De estos nutrientes, sólo las bebidas vegetales indicaron ser fuente o estar fortificadas con calcio (n=9), zinc (n=4) y vitamina B₁₂ (n=10) y fortificadas con vitamina D (n=9). Al analizar el listado de ingredientes de

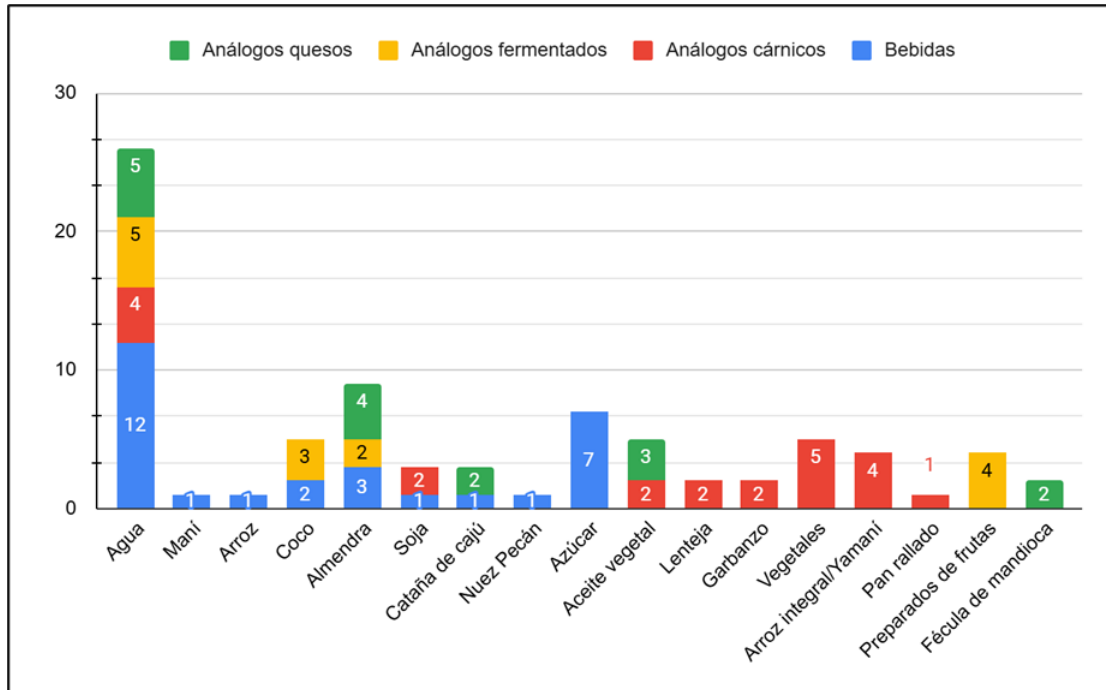
los alimentos comerciales, se identificaron los tres primeros en cada muestra; estos serían los que el alimento contiene en mayor cantidad. En el

gráfico 2 se muestra la frecuencia de aparición de estos ingredientes para cada una de las categorías analizadas.

Tabla 1. Denominación de venta y/o nombre de fantasía de los productos comerciales analizados, principales ingredientes de origen vegetal y declaración de "fuente" o fortificación.

	Denominación de venta y/o nombre de Fantasía	Ingredientes	Fuente/Fortificado
Bebidas vegetales (n=11)	"Bebida / Bebida analcohólica a base de..." (n=3)	Almendras, castañas de cajú, nuez pecán, maní, arroz, soja y coco	Fuente (n=7; 64 %) Calcio (n=4; 57 %) Zinc (n=3; 43 %) Vitaminas A, B ₂ , B ₉ , B ₁₂ , D y E (n=1; 14 %)
	"Alimento líquido a base de..." (n=5)		Fortificada (n=11; 100 %) Vitamina B ₁₂ (n=10; 91 %) Calcio y vitamina D (n=9; 82 %)
	"Alimento vegetal bebible a base de..." (n=1)		Vitamina E (n=7; 64 %) Vitamina A (n=5; 45 %) Vitamina B ₂ (n=4; 36 %) Zin y vitamina B ₉ (n=1; 9 %)
	"Preparado vegetal bebible con..." (n=2)		
Análogos cárnicos (n=8)	"Medallones" (n=4)	Lentejas, garbanzos, arvejas, vegetales, soja, arroz yamaní, avena y/o quinoa	Fuente (n=3; 38 %) Fibra (n=2; 67 %)
	"Hamburguesa" (n=1)		Proteínas (n=1; 33 %)
	"Alimento a base de ..." (n=3)		
Análogos fermentados (n=7)	"Producto vegetal a base de..." (n=2)	Crema de coco, almendras y frutas	No declaran ser fuente ni estar fortificados.
	"Producto fermentado/cultivado a base de..." (n=3)		
	"Bebida" (n=2)		
Análogos de quesos (n=5)	"Producto vegetal a base de..." (n=3)	Castaña de cajú y almendra	No declaran ser fuente ni estar fortificados.
	"Crema vegetal a base de..." (n=1)		
	"Producto untable a base de..." (n=1)		

Gráfico 2. Frecuencia relativa de aparición de ingredientes en bebidas vegetales, análogos cárnicos, análogos lácteos fermentados y análogos de quesos, considerando los tres primeros ingredientes del listado declarado en el rótulo de los alimentos comerciales.



Las bebidas comerciales presentaron como ingredientes principales agua, azúcar y la materia prima vegetal a partir de la cual se elaboraron, en tanto que la bebida casera fue preparada con castañas de cajú.

Los ingredientes con mayor frecuencia en los análogos cárnicos fueron vegetales (espinaca, cebolla, calabaza, zanahoria, morrón), arroz yamani o integral y agua; mientras que en menor proporción legumbres (lentejas, garbanzos, arvejas, soja) y aceite. En la elaboración de las tres muestras caseras de esta categoría se empleó texturizado de soja en dos de ellas y lentejas en la otra.

En los análogos de lácteos fermentados comerciales se destacaron aguay

preparados de fruta (arándanos, mango y maracuyá) como los ingredientes más frecuentes y eran a base de almendras o coco. Las preparaciones caseras fueron elaborados a base de bebida vegetal de almendras con agregado de fermento. Los principales ingredientes de análogos de quesos fueron semillas de girasol en la versión casera y en los comerciales, agua, almendra y aceite y, en menor medida, castañas de cajú y fécula de mandioca.

En las **tablas 2 a 5** se muestran los resultados obtenidos al analizar la composición de los alimentos comerciales, las preparaciones caseras y también se muestran los datos de composición de las muestras de origen

animal que se consideraron como referencia en cada categoría. La bebida casera aportó una cantidad significativamente mayor de proteína respecto de las comerciales y de la leche (3,0 vs 0,1-2,3 y 1,5 g %; $p < 0,05$). El contenido de materia grasa y carbohidratos fue variable en las comerciales y mayor en la casera en comparación con el análogo animal (1,3-3,9; 5,4; 3,0 g % grasa y 0,1-6,8; 5,4 y 2,2 g % carbohidratos). Al comparar las

bebidas comerciales con chocolate en su formulación, aportaron significativamente más carbohidratos respecto de la versión tradicional. La bebida casera presentó, respecto de las comerciales y la leche, un aporte energético significativamente mayor (82 vs 18-55 y 57 Kcal %; $p < 0,05$). Estos alimentos por su naturaleza y composición no fueron aportadores de FDT (0,3-1,5 g %) (Tabla 2).

Tabla 2. Composición centesimal (g %) y valor energético (Kcal %) de bebidas vegetales casera (BC) y comerciales (B) y leche entera (LE).

MUESTRA	Proteínas (g%)	Grasas totales (g%)	Fibra dietaria total (g%)	Carbohidratos (g%)	Valor Energético (Kcal%)	Humedad (g%)	Cenizas (g%)
BEBIDAS CASERAS							
BC1	2,97 ± 0,04	5,38 ± 0,66	0,10 ± 0,02	5,36	82	14,32 ± 0,23	0,50 ± 0,02
BEBIDAS COMERCIALES							
B1	0,51 ± 0,01	1,26 ± 0,04	0,65 ± 0,04	2,10	22	5,40 ± 0,01	0,88 ± 0,05
B2	0,43 ± 0,04	1,31 ± 0,03	1,12 ± 0,13	1,94	21	5,45 ± 0,21	0,65 ± 0,10
B3	0,05 ± 0,01	2,27 ± 0,39	0,52 ± 0,13	2,84	32	6,45 ± 0,07	0,77 ± 0,10
B4	2,34 ± 0,26	1,92 ± 0,01	1,50 ± 0,19	2,62	37	9,09 ± 0,10	0,72 ± 0,03
B5	0,85 ± 0,01	1,97 ± 0,05	1,49 ± 0,11	0,07	22	4,69 ± 0,04	0,32 ± 0,02
B6	1,34 ± 0,09	3,85 ± 0,22	1,1*	1,03	44	7,86 ± 0,01	0,54 ± 0,04
B7	1,58 ± 0,01	2,84 ± 0,15	1,5*	4,19	49	10,77 ± 0,01	0,66 ± 0,04
B8	0,59 ± 0,01	2,03 ± 0,07	0,3*	2,32	30	5,72 ± 0,01	0,48 ± 0,03
B9	0,76 ± 0,01	2,74 ± 0,08	0,45*	6,81	55	11,41 ± 0,01	0,56 ± 0,01
B10	0,15 ± 0,01	1,28 ± 0,10	0,89 ± 0,10	2,79	23	5,57 ± 0,01	0,45 ± 0,02
B11	0,33 ± 0,01	1,25 ± 0,35	0,5*	1,47	18	3,88 ± 0,01	0,32 ± 0,00
LE	1,5*	3,0*	NACS	2,25*	57*	ND	ND

BC1 y B5: a base de castaña de cajú; B1 y B8: a base de almendras; B2: a base de maní; B3: a base de arroz; B4: a base de soja; B6: a base de proteína de arveja; B10: a base de coco; B11: a base de nuez pecán; B7 y B9: a base de proteína de arveja y de almendras respectivamente, con chocolate.

*Valores declarados en el rótulo, dado que no pudieron determinarse experimentalmente. NACS: No aporta cantidades significativas. ND: No determinado experimentalmente

Tabla 3. Composición centesimal (g %) y valor energético (Kcal %) de análogos cárnicos caseros (MC), comerciales (M) y medallón de carne vacuna (MVC).

MUESTRA	Proteínas (g%)	Grasas totales (g%)	Fibra dietaria total (g%)	Carbohidratos (g%)	Valor Energético (Kcal%)	Humedad (g%)	Cenizas (g%)
ANÁLOGOS CÁRNICOS CASEROS							
MC1	9,59 ± 0,31	2,93 ± 0,19	19,02 ± 1,97	17,05	133	49,58 ± 0,84	1,83 ± 0,01
MC2	11,47 ± 0,13	4,10 ± 0,08	6,21 ± 0,40	5,90	106	70,49 ± 0,50	1,84 ± 0,01
MC3	9,47 ± 0,31	13,92 ± 1,01	5,01 ± 0,02	11,00	207	57,48 ± 0,12	3,13 ± 0,02
ANÁLOGOS CÁRNICOS COMERCIALES							
M1	5,85 ± 0,13	2,18 ± 0,04	8,62 ± 0,07	21,11	127	60,76 ± 0,42	1,49 ± 0,04
M2	12,12 ± 1,42	1,89 ± 0,04	8,79 ± 0,11	14,25	122	60,52 ± 0,85	2,44 ± 0,15
M3	7,66 ± 0,47	1,98 ± 0,23	8,64 ± 0,01	21,24	133	58,80 ± 0,30	1,69 ± 0,02
M4	6,51 ± 0,13	2,58 ± 0,11	10,22 ± 1,18	19,31	126	59,48 ± 0,10	1,91 ± 0,04
M5	9,57 ± 1,30	17,26 ± 0,71	3,66 ± 1,40	4,20	210	62,79 ± 0,09	2,52 ± 1,89
M6	17,08 ± 0,39	15,77 ± 1,03	7,93 ± 0,83	0,73	191	58,37 ± 0,21	1,89 ± 0,03
M7	5,17 ± 0,11	7,41 ± 0,02	4,25 ± 1,03	20,49	169	60,63 ± 0,46	2,07 ± 0,04
M8	12,12 ± 0,13	11,73 ± 0,17	7,93 ± 0,83	0,46	156	66,59 ± 0,12	2,14 ± 0,09
MVC	15,49 ± 0,30	10,91 ± 0,38	NACS	1,41	166	67,70 ± 1,26	2,32 ± 0,07

MC1: medallón de lentejas; MC2: símil pan de carne a base de texturizado de soja; MC3: símil pan de carne a base de texturizado de soja comercial sabor carne. M1: medallón espinaca y garbanzo; M2: medallón lentejas, zanahoria y girasol; M3: medallón lentejas y arroz yamaní; M4: medallón garbanzo y calabaza; M5: texturizado de soja sabor carne; M6: medallón a base de proteína vegetal; M7: medallón espinaca; M8: medallón soja.

NACS: No aporta cantidades significativas

Los análogos cárnicos comerciales y caseros presentaron, respecto del medallón de carne, menor contenido de proteínas (5,2-12,0 y 9,5-11,5 vs 15,5 g %; $p < 0,05$), a excepción de un medallón comercial a base de soja que presentó 17,1 g %. De igual manera, el contenido de grasa total fue mayor en el homólogo cárnico (1,9-7,4 y 2,9-4,1 vs 10,9 g %; $p < 0,05$). Sin embargo, tres medallones comerciales elaborados a base de texturizado de soja y uno casero que incluyó a este producto comercial como ingrediente principal, presentaron

los valores más altos de grasa (11,7-17,3 y 13,9 g %).

Debido a los ingredientes empleados, los análogos cárnicos caseros y comerciales presentaron carbohidratos y FDT superiores al medallón de carne (0,5-21,2 vs 1,4 g % carbohidratos; 3,7-19,0 vs 0 g % FDT; $p < 0,05$). Aquellos a base de soja presentaron menor contenido de carbohidratos en relación con los elaborados con legumbres y cereales. El análogo cárnico casero a base de lentejas fue el que más fibra aportó. En relación con el VE, las versiones vegetales comprendieron un amplio rango; el

medallón de carne presentó un valor intermedio (106-210 vs 166 Kcal %) (**Tabla 3**).

El yogur aportó 4 veces más proteína que los análogos lácteos fermentados comerciales (4,0 vs 0,2-1,1 g %; $p < 0,05$); en los caseros se observó un aporte intermedio en comparación con los anteriores (0,6-4,0 g %). El alimento lácteo presentó un menor contenido de carbohidratos (5,0 vs 5,1-15,1 g %; $p < 0,05$) y de grasa total al compararlo con los de origen vegetal (3,4 vs 4,1-11,3 g %), excepto por un casero y dos comerciales que tuvieron menor contenido graso. Se observó que los análogos de yogur comerciales a base de almendras aportarían mayor cantidad de grasas totales, en comparación con los que estaban formulados a base de crema de coco. El yogur y los alimentos análogos presentaron similar aporte energético (67 vs 48-163 Kcal %). Si bien el yogur no aportó FDT, los análogos lácteos fermentados caseros y comerciales

aportaron entre 1,2 y 6,2 g % (**Tabla 4**). Los análogos de quesos presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí y con sus homólogos lácteos. El alimento casero aportó más proteína respecto de los comerciales LQ1 y LQ3 y de QB y las muestras LQ2, LQ4 y LQ5 presentaron menos proteína, grasa total y energía respecto de sus homólogos ($p < 0,05$). Todos los untables aportaron contenido variable de grasa total y valor energético respecto de QB. En cuanto a los carbohidratos, QB y LQ1 aportaron un contenido de carbohidratos similar, pero muy diferente respecto de la preparación casera y el untable a base de almendras (6,6 y 6,3 vs 1,6 y 37,2 g %; $p < 0,05$). Los otros análogos de quesos se caracterizaron por un alto contenido al compararlos con sus homólogos ($p < 0,05$). En cuanto a la FDT, mientras que los quesos no son aportadores, la versión vegetal de mayor contenido fue la casera (12,6 vs 4,4-7,0 g %; $p < 0,05$) (**Tabla 5**).

Tabla 4. Composición centesimal (g %) y valor energético (Kcal %) de análogos lácteos fermentados caseros (LFC), comerciales (LF) y yogur entero sabor natural (Y).

MUESTRA	Proteínas (g%)	Grasas totales (g%)	Fibra dietaria total (g%)	Carbohidratos (g%)	Valor Energético (Kcal%)	Humedad (g%)	Cenizas (g%)
FERMENTADOS CASEROS							
LFC1	0,57 ± 0,05	2,80 ± 0,01	4,04 ± 0,32	8,84	62	83,35 ± 0,02	0,41 ± 0,02
LFC2	0,65 ± 0,01	6,83 ± 0,20	1,81 ± 0,11	12,69	115	77,63 ± 0,01	0,39 ± 0,01
LFC3	2,63 ± 0,04	6,45 ± 0,05	3,71 ± 0,20	1,72	75	85,18 ± 0,01	0,33 ± 0,02
LFC4	2,58 ± 0,06	7,83 ± 0,16	2,81 ± 0,25	5,07	101	81,49 ± 0,10	0,43 ± 0,01
LFC5	3,95 ± 0,05	9,32 ± 0,17	3,71 ± 0,18	10,48	142	72,02 ± 0,07	0,53 ± 0,02
LFC6	3,65 ± 0,35	9,32 ± 0,17	6,19 ± 0,14	10,58	141	69,78 ± 0,01	0,49 ± 0,03
FERMENTADOS COMERCIALES							
LF1	1,02 ± 0,03	4,59 ± 0,09	2,45 ± 0,08	9,60	84	82,20 ± 0,08	0,14 ± 0,02
LF2	1,07 ± 0,01	4,30 ± 0,07	2,24 ± 0,04	9,61	85	82,65 ± 0,01	0,14 ± 0,02
LF3	0,25 ± 0,01	0,97 ± 0,04	1,25 ± 0,05	11,30	55	86,07 ± 0,01	0,16 ± 0,01
LF4	0,17 ± 0,02	0,98 ± 0,01	2,20 ± 0,04	9,70	48	86,81 ± 0,01	0,15 ± 0,01
LF5	0,77 ± 0,01	11,03 ± 0,08	1,47 ± 0,09	15,10	163	69,79 ± 0,01	0,53 ± 0,01
LF6	0,75 ± 0,02	11,35 ± 0,66	1,42 ± 0,04	14,23	162	70,50 ± 0,14	0,48 ± 0,01
LF7	0,46 ± 0,06	4,10 ± 0,14	3,08 ± 0,23	8,65	73	83,39 ± 0,08	0,34 ± 0,02
Y	4,01 ± 0,09	3,41 ± 0,09	NACS	5,01	67	86,64 ± 0,30	0,93 ± 0,01

LFC1: símil yogur a base de bebida comercial de almendra; LFC2: símil yogur a base de bebida casera de almendra; LFC3 y LFC4: smoothie a base de bebida casera de almendra con frutos rojos y con mango; LFC5 y LFC6: símil yogur a base de bebida casera de almendra con colchón de frutos rojos y con mango. LF1 y LF2/LF7: símil yogur a base de coco sabor maracuyá y sabor arándanos; LF3 y LF4: smoothie a base de almendras y frutos rojos y a base de almendras y maracuyá; LF5 y LF6: símil yogur a base de almendras con pulpa de frutos del bosque y con pulpa de mango y maracuyá. NACS: No aporta cantidades significativas.

En relación con los minerales estudiados, en la **Tabla 6** se presentan los resultados obtenidos experimentalmente para sodio y potasio, así como la relación milimolar Na/K, para todos los grupos de muestras y los alimentos de referencia.

El contenido de sodio fue menor en la bebida casera en comparación con las comerciales y la leche ($p < 0,05$). Las bebidas comerciales presentaron un contenido de potasio intermedio entre la preparación casera y la leche. La relación milimolar sodio/potasio fue baja en la bebida casera y similar a la de la leche;

por el contrario, resultó elevada en las comerciales. La OMS ha formulado recomendaciones en torno al consumo de potasio y sodio para niños y adultos, dado que una baja ingesta de potasio o un consumo de sodio mayor a las recomendaciones (<2 g/día para adultos), se asocian con diversas ENT (OMS, 2012; OMS, 2014). Alcanzar una ingesta equilibrada y adecuada de ambos minerales se correlaciona con una relación milimolar en los alimentos Na/K= 1 (USDA, 2025).

Tabla 5. Composición centesimal (g %) y valor energético (Kcal %) de análogos de quesos caseros (LQC), comerciales (LQ), alimento lácteo a base de queso blanco (QB), mozzarella (QM), queso pasta dura (QPD) y queso pasta semidura (QPSD)

MUESTRA	Proteínas (g%)	Grasas totales (g%)	Fibra dietaria total (g%)	Carbohidratos (g%)	Valor Energético (Kcal%)	Humedad (g%)	Cenizas (g%)
ANÁLOGOS DE QUESOS CASEROS							
LQC1	14,04 ± 0,53	26,97 ± 0,74	12,55 ± 0,18	1,59	305	41,97 ± 0,75	2,88 ± 0,05
ANÁLOGOS DE QUESOS COMERCIALES							
LQ1	8,13 ± 0,21	12,78 ± 0,07	4,38 ± 0,35	6,28	173	66,37 ± 0,08	2,08 ± 0,07
LQ2	1,36 ± 0,02	20,75 ± 0,64	4,71 ± 0,47	17,92	264	53,53 ± 0,02	1,74 ± 0,11
LQ3	0,71 ± 0,01	20,60 ± 0,98	6,96 ± 0,06	37,21	337	34,53 ± 0,04	1,18 ± 0,18
LQ4	1,60 ± 0,11	18,34 ± 1,10	6,31 ± 1,51	28,39	285	45,36 ± 0,13	1,81 ± 0,01
LQ5	1,17 ± 0,01	16,55 ± 0,18	5,32 ± 0,01	28,27	267	48,70 ± 0,18	1,77 ± 0,01
QB	5,08 ± 0,05	18,42 ± 0,71	NACS	6,63	213	68,73 ± 0,02	1,14 ± 0,02
QM	24*	23*	NACS*	0*	307*	ND	ND
QPD	25,6**	26,6**	0**	2,1**	350**	ND	ND
QPSD	24,9**	27,4**	0**	2,2**	356**	ND	ND

LQC1: análogo untable casero a base de girasol; LQ1: análogo untable comercial a base de castañas de cajú; LQ2: símil queso a base de almendras sabor mozzarella; LQ3: análogo untable comercial a base de almendras; LQ4: símil queso a base de almendras y castañas sabor provolone; LQ5: hebras sabor mix de quesos (danbo, cheddar y provolone).

*Valores obtenidos de rótulo, dado que no pudieron determinarse experimentalmente.

**Valores obtenidos de tabla de composición de alimentos SARA para quesos pasta dura y pasta semidura promedio.

NACS: No aporta cantidades significativas.

ND: No determinado experimentalmente

Las versiones caseras y comerciales de los análogos cárnicos presentaron un contenido variable de sodio, pero menor respecto del medallón de carne ($p < 0,05$). En relación con contenido de potasio, los análogos vegetales tendrían un aporte similar en comparación con el homólogo de origen animal. La relación Na/K fue mayor a 2 tanto en los análogos como en el alimento de referencia.

El contenido de sodio y de potasio fue mayor en el yogur respecto de los análogos vegetales caseros y comerciales ($p < 0,05$). Sin embargo, sólo los análogos fermentados caseros mostraron una

relación Na/K menor a 1; en los análogos fermentados comerciales se duplicó la del yogur.

El contenido de sodio fue mayor en los análogos de quesos comerciales en comparación con el casero y con los lácteos QB y QM ($p < 0,05$). En tanto, el contenido de potasio fue mayor en la versión vegetal casera, respecto de las comerciales y los quesos. La relación Na/K fue alta en todas las muestras, excepto en el alimento de referencia QB.

Es importante también evaluar desde un perfil nutricional el aporte de macronutrientes, fibra alimentaria y

energía de los alimentos elaborados con ingredientes de origen vegetal versus sus

homólogos de origen animal (**Tabla 7**).

Tabla 6. Contenido de sodio (mg %) y de potasio (mg %) y relación milimolar Na/K en bebidas vegetales, análogos cárnicos, análogos lácteos fermentados y análogos de quesos, caseros y comerciales y homólogos de origen animal.

MUESTRA	Na (mg%)	K (mg%)	Na/K
BEBIDA CASERA	5,0 ± 2,0	28,0 ± 3,8	0,30
BEBIDAS COMERCIALES	58,5 ± 2,9	64,5 ± 5,5	4,71
LE	52,0 ± 3,0	168,0 ± 5,2	0,50
ANÁLOGOS CÁRNICOS CASEROS	322,3 ± 19,0	216,3 ± 9,3	2,44
ANÁLOGOS CÁRNICOS COMERCIALES	371,1 ± 5,0	207,1 ± 6,8	3,30
MVC	662,0 ± 19,0	229,0 ± 19,0	4,88
ANÁLOGOS FERMENTADOS CASEROS	15,7 ± 1,0	52,4 ± 2,5	0,71
ANÁLOGOS FERMENTADOS COMERCIALES	45,0 ± 7,8	92,8 ± 7,3	7,22
Y	391,0 ± 6,0	201,0 ± 14,8	3,30
ANÁLOGOS DE QUESOS CASEROS	411,0 ± 5,0	231,0 ± 15,0	3,00
ANÁLOGOS DE QUESOS COMERCIALES	630,6 ± 20,7	93,8 ± 3,5	12,85
QB	57,0 ± 2,0	196,0 ± 40,0	0,07
QM	111*	DN	DN
QPD	704**	126*	9,47
QPSD	819**	121*	11,48

LE: leche entera; MVC: medallón de carne vacuna; Y: yogur entero sabor natural; QB: alimento lácteo a base de queso blanco; QPD: queso pasta dura; QPSD: queso pasta semidura.

* Valores obtenidos de rótulo, dado que no pudieron determinarse experimentalmente.

**Valores obtenidos de tabla de composición de alimentos SARA para quesos pasta dura y pasta semidura promedio. DN: datos no disponibles. Los datos se expresan en media + DE.

En el análisis realizado a las bebidas y análogos fermentados se encontró que las alternativas comerciales a la leche no siempre presentan un perfil nutricional adecuado, debido principalmente a su bajo aporte de proteínas. Sin embargo, son promocionadas como saludables y por ello muchos consumidores las eligen. Diversos consumidores optan por hacer sus propias preparaciones. En las

caseras, se emplean generalmente soja y almendras destacándose por su sabor y fácil preparación. Las bebidas a base de soja, si bien aportan proteína de alto valor biológico, se caracterizan por la presencia de interferentes de la absorción de nutrientes (Fuentes Cuiñas, Vailati y Lazzatti, 2020).

Tabla 7. Porcentajes de valores diarios que aportan una porción de bebidas vegetales (BC y B), análogos cárnicos (MC y M), análogos lácteos fermentados (LFC y LF) y análogos de quesos (LQC y LQ), caseros y comerciales respectivamente y homólogos de origen animal, calculado en base a valores diarios capítulo V, CAA.

MUESTRA*	% VD Proteína	% VD Grasas	% VD Fibra dietaria total	% VD Carbohidratos	% VD Valor energético
BC	8	20	1	4	8
B	0 - 6	5 - 14	2 - 12	0 - 5	2 - 6
LE	8	11	0	3	6
MC	10 - 15	4 - 7	25 - 61	2 - 5	5
M	5 - 18	4 - 31	13 - 43	0 - 7	6 - 11
MVC	17	16	0	0	7
LFC	1 - 10	8 - 32	12 - 47	1 - 7	5 - 14
LF	0 - 2	3 - 39	10 - 20	5 - 10	5 - 16
Y	8	11	0	3	6
LQC	6	15	15	0	5
LQ	0 - 3	3 - 11	2 - 8	1 - 4	1 - 5
QB	2	10	0	1	3
QM	10	12	0	0	5
QPD	10	14	0	0	5
QPSD	10	15	0	0	5

* Porción bebidas y leche entera: 200 mL. Porción análogos cárnicos: una unidad, entre 75 y 105 g; medallón de carne vacuna: 80 g. Porción análogos lácteos fermentados: 160 a 200 mL; yogur firme entero: 200 mL. Porción análogos quesos: 10 a 30 g; quesos lácteos: 30 g.
Los valores se expresan como rango (mín-máx) o bien como único valor cuando n=1 en la categoría.

Asimismo, las bebidas caseras de almendras presentan un perfil de ácidos grasos saludable. Sin embargo, su bajo contenido de calcio podría resultar poco biodisponible por la presencia de fitatos (Dyner, Batista, Cagnasso, Rodríguez y Olivera Carrión, 2015). Otro aspecto por considerar en las bebidas vegetales es la naturaleza de su composición que podría incidir en la digestibilidad proteica (Fuentes Cuiñas, Vailati y Lazzatti 2020; Redecilla Ferreiro, Moráis López y Moreno Villares 2019).

Los análogos cárnicos son la categoría que mayor aporte de proteínas presenta en comparación con las otras categorías de alimentos. El perfil aminoacídico de las proteínas vegetales determina en parte su menor valor biológico respecto de las de origen animal. Además, la digestibilidad proteica podría verse reducida por el elevado contenido de fibra (Redecilla Ferreiro, Moráis López y Moreno Villares; 2019). No obstante, cuando la ingesta energética es adecuada y el aporte diario de proteína proviene de una variedad de

alimentos vegetales, se cubren las necesidades de aminoácidos esenciales (Vesanto, Craig y Levin, 2016).

La fibra dietaria se asocia a varios beneficios para la salud. Sin embargo, dietas muy ricas en fibra se asocian a una reducción de ingesta energética (mayor volumen y saciedad, con menor consumo de alimentos) y biodisponibilidad de ciertos nutrientes, por la presencia de fitatos. Un aspecto por destacar es el aporte natural de fibra alimentaria por parte de los productos elaborados a base de plantas, que no se encuentra de manera natural en los productos homólogos de origen animal. La categoría que evidenció mayor porcentaje de cobertura del valor diario fue la de los análogos cárnicos, seguida de los análogos de lácteos fermentados y del análogo de queso casero.

En cuanto al aporte energético, la alimentación vegana y/o vegetariana aporta menor cantidad de calorías respecto de la omnívora (Álvarez et al., 2021). En los alimentos de origen vegetal estudiados se observó un %VD del Valor energético similar al %VD de los alimentos de referencia, con excepción de los análogos fermentados que mostraron una tendencia a mayores %VD. El %VD correspondiente a grasas totales fue variable en todos los grupos y al compararlos con los homólogos de origen animal, en general estos mostraron valores intermedios. En este sentido,

resulta importante considerar que el perfil del componente graso variará según las materias primas que se empleen en la preparación/formulación.

Conclusiones

Las opciones de alimentos sustitutos a las carnes y lácteos representan un nicho de mercado cada vez más elegido por los consumidores, principalmente aquellos que eligen una alimentación vegetariana o vegana. Además, hay una mayor demanda de que tengan alto valor nutricional, sean saludables, de bajo impacto ambiental y sensorialmente atractivos. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que no siempre estos alimentos presentan un aporte adecuado de macronutrientes, ya sea por exceso o por bajas cantidades, al compararlos con sus homólogos de origen animal. Asimismo, requiere especial atención los altos valores observados en la relación Na/K, especialmente en las versiones comerciales de análogos cárnicos y de lácteos fermentados. En contraposición, resulta importante destacar su aporte de fibra dietaria. En consecuencia, el desarrollo de nuevos productos o bien la optimización de los existentes se presentan como desafíos actuales para las instituciones de ciencia y tecnología y la industria alimentaria, con el fin de acrecentar la diversidad de la oferta de los alimentos a base de plantas, con

alternativas que sean nutritivas y organolépticamente aceptables.

Referencias bibliográficas

AEND. Academia Española de Nutrición y Dietética y Consejo General de Colegios Oficiales de Dietistas-Nutricionistas. Baladía E., Moñino M., Russolillo G., Santaliestra A., Palau A. (2021). Postura de la Academia Española de Nutrición y Dietética y del Consejo General de Colegios Oficiales de Dietistas-Nutricionistas ante la controversia en torno al consumo de carne, salud y sostenibilidad. Recuperado de: <https://academianutricionydietetica.org/NOTICIAS/posicionamientocarnes.pdf>. Consulta: Julio 2025.

Agnoli C., Baroni L., Bertini I., Ciappellano S., Fabbr, A., Papa M., Pellegrini N., Sbarbati R., Scarino M., Siani V., Sieri, S. (2017). Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27 (12), 1037-1052.

Álvarez A., Brett C., Ganduglia M., Raspini M., Rey L., Rodríguez García V., Schuldberg J., Tassiolo, E. Grupo de estudio AADYND “Pediatria” (2021). Revisión bibliográfica:

alimentación vegetariana en la infancia y adolescencia. *DIAETA*, 39(174), 59-71.

AOAC. Association of Official Analytical Chemist International. (2016). Official methods of analysis of AOAC International. AOAC International. 20th Edition.

AOAC. Association of Official Analytical Chemist International. (2000) Official Method of Analysis of AOAC International. AOAC International, 17th Edition.

Código Alimentario Argentino (CAA), Capítulo V. (2025). Normas para la Rotulación y Publicidad de los Alimentos. Recuperado de: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/capitulo_v_rotulacion_actualiz_2025-06.pdf. Consulta: Agosto 2025.

Código Alimentario Argentino, Capítulo XII. (2025). Bebidas Hídricas, Agua y Agua Gasificadas. Recuperado de: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/capitulo_xii_aguas_actualiz_2024-04.pdf. Consulta: Agosto 2025.

Código Alimentario Argentino, Capítulo XVII. (2025). Alimentos de Régimen o Dietéticos. Recuperado de: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/capitulo_xvii_dietetico_sactualiz_2025-07.pdf. Consulta:

- Agosto 2025.
- CNN. Comité Nacional de Nutrición. (2020). Dietas vegetarianas en la infancia. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118 (4), 130-41.
- Dyner L., Batista M., Cagnasso C., Rodríguez V., Olivera Carrión M. (2015). Contenido de nutrientes de bebidas artesanales a base de almendras. *Actualización en Nutrición*, 16 (1), 12-17.
- FAO (2002). Food energy—methods of analysis and conversion factors. Recuperado de: <https://openknowledge.fao.org/items/86e608ac-a1bf-47f2-832c-6a702e603cd3>. Consulta: Junio 2025.
- Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C., Domellöf M., Embleton N., Fidler Mis N., Hojsak I., Hulst J., Indrio F., Lapillonne A., Molgaard C. (2017). Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64 (1), 119-32.
- Fuentes Cuiñas A., Vailat, P., Lazzatti G. (2020). Vegetarianismo y Veganismo: percepciones en el consumo de bebidas de origen vegetal en el Área Metropolitana de Buenos Aires. *RIVAR*, 7 (21), 124-35.
- Greco C. y Dyner L. (2023). Nuevos paradigmas en la alimentación: los vegetales como protagonistas de una tendencia que crece y gana cada vez más adeptos. *En Foco*. Recuperado de: <https://enfoco.ffyb.uba.ar/nuevos-paradigmas-en-la-alimentacion-los-vegetales-una-tendencia-que-gana-cada-vez-mas-adeptos/>. Consulta: Julio 2025.
- MSN. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. (2023). Documento de revisión sobre Alimentación Basada en Plantas, Vegetariana y Vegana. Recuperado de: <https://bancos.salud.gob.ar/recursos/documento-de-revision-sobre-alimentacion-basada-en-plantas-vegetariana-y-vegana>. Consulta: Julio 2025.
- OMS. Global sodium benchmarks for different food categories. World Health Organization. (2021). Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341081/9789240025097-eng.pdf>. Consulta: Julio 2025.
- OMS. Potassium intake for adults and children. World Health Organization. (2014). Recuperado de: <https://www.who.int/publications/i/i>

- tem/9789241504829. Consulta:
Julio 2025.
- OMS. Sodium intake for adults and children. World Health Organization. (2012). Recuperado de:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241504836>.
Consulta: Julio 2025.
- Polesel J., Di Maso M., Esposito G., Vitale S., Palumbo E., Porciello G., Calabrese I., Minopoli A., Grilli B., Cavalcanti E., Serraino D., Celentano E., D Jenkins D., Augustin L. (2024). Una dieta basada en plantas para reducir el colesterol se correlaciona con los niveles séricos de colesterol LDL; *Nutrients*, 16(4), 495. doi: 10.3390/nu16040495. Redecilla Ferreiro S., Moráis López A., Moreno Villares J. (2019). Recomendaciones del Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría sobre las dietas vegetarianas. *Anales de Pediatría*. 20, 92 (5), 306.e1-306.e6.
- SAN. Sociedad Argentina de Nutrición (2014). Alimentación Vegetariana. Posición de la Sociedad Argentina de Nutrición. Recuperado de:
<https://sanutricion.org.ar/wp-content/uploads/2021/11/Posicion-SAN-Alimentacion-Vegetariana-2014-Resumen.pdf>. Consulta: Junio 2025.
- Sanchis Chordà J., Redondo Cuevas L., Codoñer Franch P. (2016). Dieta vegana en la infancia: beneficios y riesgos. *Revista Española de Pediatría*, 72, 299-303.
- SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos. Consulta de Composición Química de los Alimentos. Dirección Nacional de Abordaje por Curso de Vida, Ministerio de Salud, Argentina. Recuperado de:
<https://sses.msal.gov.ar/sara/>.
Consulta: Agosto de 2025.
- Schimidel Oliveira L., Schade Coelho J., Herzog Siqueira J., Miguel Teixeira Santana N., Silva Pereira T. Bisi Molina MdelC. (2019) Relación sodio/potasio urinario y consumo de condimentos industrializados y alimentos ultraprocesados. *Nutrición Hospitalaria*, 36 (1),125-132. doi: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02101>
- USDA. (2025). Scientific Report of the 2025 Dietary Guidelines Advisory Committee. United States Department of Health and Human Services United States Department of Agriculture. Recuperado de:
<https://www.dietaryguidelines.gov/>

sites/default/files/2024-
12/Scientific_Report_of_the_2025
_Dietary_Guidelines_Advisory_Co
. Consulta: Agosto de 2025.

Vesanto M., Craig W., Levin S. (2016).
Position of the Academy of
Nutrition and Dietetics: Vegetarian
Diets. *Journal of the Academy of
Nutrition and Dietetics*, 116(12),
1970-80. Weder S., Hoffmann M.,
Becker K., Alexy U., Keller M.
(2019). Energy, Macronutrient
Intake and Anthropometrics of
Vegetarian, Vegan and
Omnivorous Children (1–3
Years) in Germany (VeChi Diet
Study). *Nutrients*, 11 (4), 832-50.

Financiamiento

Parcialmente financiado por: UBACYT
20020220400298BA.

35. Medio Ambiente y contaminación ambiental

Racionalidades curriculares ante la crisis ambiental: análisis de casos en la formación en diseño de indumentaria y textil en Argentina.

Autor: Crespi, Gina; gcrespi@unnoba.edu.ar

Orientador/a: Morelli Gasó, Silvia; silviatmorelli@gmail.com

Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires/ Departamento de Afines y Complementarias/ Escuela de Tecnología/ Facultad de Humanidades y Artes/ Universidad Nacional de Rosario

Resumen

La industria de la indumentaria y textil es uno de los sectores de mayor impacto ambiental a nivel global, siendo la segunda industria más contaminante después de la petrolera. Esta situación demanda un perfil profesional con sólida conciencia ecológica.

Esta investigación parte de la hipótesis de que los paradigmas hegemónicos y las lógicas curriculares de índole técnica, insertas en las lógicas productivas capitalistas, inciden en el diseño y contenido del currículum de las carreras universitarias de Diseño de Indumentaria y Textil en Argentina. Esto podría definir un perfil profesional que acentúa la falta de conciencia ambiental, funcional al modelo extractivo dominante y alejado de las perspectivas de cambio críticas y sostenibles.

El objetivo principal del estudio es analizar planes de estudio de carreras universitarias de Diseño de Indumentaria y Textil en Argentina para determinar en cuál racionalidad curricular (técnica, práctica o crítica se insertan. La metodología empleada es el análisis documental de los planes de estudio, enfocándose en la estructura, los nombres de las asignaturas, sus contenidos mínimos y los perfiles de egreso.

Los hallazgos preliminares indican que los diseños curriculares analizados responden a una combinación de racionalidades. Si bien predomina la racionalidad práctica, las tensiones con la racionalidad técnica persisten. Esta última, proyecta una organización curricular diseñada para perpetuar el modelo económico-productivo extractivista. Esto evidencia carencias en las propuestas formativas para abordar la realidad de la problemática ambiental, y plantea desafíos para la formación de los futuros diseñadores.

Palabras clave: Curriculum, Contaminación ambiental, Diseño de indumentaria y textil

Introducción

La industria de la indumentaria y los textiles, núcleo principal de esta investigación, se encuentra en el centro de una problemática ambiental global que hace ya varias décadas. Con el uso y abuso de los recursos naturales que devienen en un escenario con graves consecuencias sanitarias, ecológicas y climáticas, esta industria ha sido identificada como la segunda más contaminante del mundo, después de la industria petrolera. Factores como la contaminación del aire y el suelo, los desechos textiles, el uso intensivo del agua y la alta toxicidad de los químicos utilizados contribuyen y aceleran esta crisis (Gardetti y Torres, 2013; Fletcher, 2015). Si este complejo industrial continúa operando con su sistema actual, los recursos se agotarían en cuestión de décadas, afectando no solo el plano ambiental, sino también el social, cultural y económico (Godart, 2012).

Este contexto de crisis ambiental es la manifestación de un proceso civilizatorio—el sistema de la moda (Saulquin, 1999)—que forma parte de una cultura capitalista global. En este sentido, el capitalismo no tuvo un único nacimiento, sino que fue un proceso histórico que se consolidó a partir del siglo

XVI en Europa, evolucionando desde el capitalismo comercial hacia el capitalismo industrial con la Revolución Industrial en el siglo XVIII. Este modelo productivo funciona como uno de los principales instrumentos de explotación ambiental desde sus inicios, derivando en un colapso ecológico que, como refiere Salcedo (2014), se debe a que "los humanos consumimos los recursos de la naturaleza a un ritmo más alto del que la naturaleza es capaz de reponerlos y, por otro lado, generamos residuos y polución a un ritmo más alto del de la naturaleza para absorberlos" (p. 17). En este escenario, la institucionalización del diseño, intrínsecamente ligada a la producción de bienes y servicios, también tiene un papel crucial en esta problemática. Tal como afirmó Papanek (1977), "los diseñadores están comprometidos, al menos en parte, en todos los casos de contaminación" (p. 25), una afirmación que resalta la responsabilidad inherente al rol profesional y que se mantiene tan relevante hoy como en el tiempo que el autor lo escribió, la década del setenta. Esta misma capacidad de intervención convierte al diseño en un instrumento valioso para promover la sostenibilidad. Por lo tanto, la educación, entendida como

una práctica política y pedagógica (Freire, 2012), se convierte en un recurso fundamental para formar diseñadores capaces de tomar decisiones informadas y actuar de manera responsable.

Por su parte, el currículum se define como una construcción cultural, un instrumento de la sociedad que plasma y estructura el conjunto de presupuestos teóricos, metodológicos y prácticos que orientan la actividad académica. Este plan de formación, o porque no, proyecto institucional, es un campo de prácticas discursivas, tensiones y negociaciones que refleja la manera de ver y construir la realidad del grupo hegemónico de la sociedad en la que se inserta, expresando sus intereses, valores y preferencias en relación a la formación. En este trabajo, el foco se pone en el currículum formal o explícito, aquel que está declarado y escrito en los planes de estudio de las instituciones educativas. El análisis documental de estos textos, haciendo foco en la estructura, los nombres de las asignaturas, sus contenidos mínimos y los perfiles de egreso, se convierte en la herramienta principal para develar las lógicas subyacentes que orientan la formación profesional. La elección de este enfoque permite analizar las racionalidades curriculares propuestas por Grundy (1991), quien a su vez se basa en los intereses del conocimiento de Habermas (1982). Se distinguen tres tipos

de racionalidad: la técnica, la práctica, y la crítica.

A fin de desarrollar una caracterización y comparación de las racionalidades curriculares existentes se retoma lo comentado anteriormente en palabras de Da Silva (1999) "El currículo es siempre el resultado de una selección" (p.5), es decir, una selección no azarosa, sino una elección que evidencia mecanismos y cuestiones de poder e imposiciones de perspectivas subjetivas, pensamientos e ideologías que tienden a asignar valores inherentes a conocimientos que deben prevalecer y privilegiarse por sobre otros en las prácticas educativas.

En este sentido, la racionalidad denominada tecnocrática o técnica (Grundy, 1991) responde a perspectivas teóricas tradicionales que ven al currículum como un "proceso industrial y administrativo" (Da Silva, 1999, p.4). Los autores que se encuentran en estrecha relación con este tipo de racionalidad son: Bobbit, Tyler, Bloom y Mager. Cada uno de ellos aluden a este tipo de modelo institucional que puede compararse/analogarse con el modelo fabril.

Este tipo de racionalidad, como su nombre lo indica, se enfoca en cuestiones técnicas del currículum, como son las cuestiones metodológicas para abordar los

contenidos en el aula, considerando las mejores formas de organizarlos y transmitirlos en pos de obtener resultados medibles de forma precisa al momento de las evaluaciones sistematizadas a los estudiantes.

La racionalidad técnica posee como referencia deseable el sostenimiento del status quo. Nacida bajo el proceso de industrialización creciente del modelo capitalista, la organización curricular en esta racionalidad se proyecta en pos de continuar este tipo de modelo económico-productivo. En este sentido, en las instituciones educativas, sobre todo en la escuela, la organización de sus curricula, su infraestructura y las relaciones de sus actores son un reflejo de la fábrica del modelo capitalista, del puesto de trabajo, "Ese reflejo, a su vez, garantiza que, [...] el puesto de trabajo capitalista reciba justamente el tipo de trabajador que necesita" (Da Silva, 1999, p.15) educado bajo este tipo de racionalidad curricular.

En este sentido, Bobbit (1918) considera que la finalidad de la práctica educativa se relaciona y se organiza con las exigencias de la vida profesional. Este autor propone un modelo curricular fuertemente vinculado a la economía en relación con el modelo propuesto por Taylor (1911). De esta manera, el autor sostiene que la práctica educativa debe responder a una

serie de objetivos "basados en un examen de aquellas habilidades necesarias para ejercer con eficiencia las ocupaciones profesionales de la vida adulta" (Da Silva, 1999, p.9).

Como refiere Da Silva (1999) "La atracción e influencia de Bobbit se deben probablemente al hecho de que su propuesta parecía permitir volver científica a la educación. No era necesario discutir abstractamente las finalidades últimas de la educación: estaban dadas por la propia vida ocupacional adulta" (p.10). Por lo tanto, al tener conocimiento de las habilidades necesarias para los puestos de trabajo se puede precisar sobre qué contenidos trabajar y cómo ordenarlos en el curriculum para posibilitar el desarrollo, la enseñanza y el aprendizaje de esas habilidades, como así también, bajo qué técnicas de evaluación se mide lo aprendido.

En este orden de ideas, Tyler (1973) con una orientación de tipo conductista, continúa la idea de Bobbit en relación a la cuestión técnica del curriculum y considera que los objetivos educativos que las instituciones escolares pretenden conseguir "deben ser claramente definidos y establecidos. Los objetivos deben ser formulados en términos de comportamiento explícito" (Da Silva, 1999, p.11). De esta manera, el curriculum se piensa y ordena en torno a la idea de

organización y desarrollo orientada a los resultados.

Esta cuestión de la formulación precisa de objetivos puede verse también en Bloom (1956) quien propone un sistema jerárquico de identificación de objetivos, a través de una técnica clara mediante una descripción del desempeño que se desea de los aprendizajes adquiridos.

Algunos años después, Mager (1961) retoma con fuerza esta idea tecnicista de la educación y reanuda la necesidad de una formulación clara de objetivos para propiciar la organización de las experiencias educativas, como así también, la evaluación metódica y sistemática de los estudiantes. En relación a esto último, para este tipo de racionalidad, como refiere Da Silva (1999) “es imposible evaluar, como lo adelantara Bobbit, sin que se establecieron con precisión cuáles son los patrones de referencia” (p.11).

Al mismo tiempo en que Mager revitaliza el modelo tecnocrático, comienzan a sucederse movimientos y protestas que trajeron aparejadas agitaciones y transformaciones en todos los aspectos de la vida social, político y económica de muchos países a nivel mundial. Estos cambios, acontecidos en la década de los 60, se dieron en estrecha relación con las reacciones a las concepciones

burocráticas y administrativas del curriculum. Por este motivo, en varios países en simultáneo comienzan a surgir nuevos aportes, pensamientos y teorías que discurrían del pensamiento y la estructura educativa tradicional.

Una de las nuevas racionalidades que surge en este momento de agitación, se denomina racionalidad práctica o praxiológica (Grundy, 1991). Esta sitúa su interés en el currículum real, vivido, en lo que realizan día a día los docentes. El currículum desde esta racionalidad pone el énfasis en el “carácter situacional, singular, único y concreto de la experiencia vivida” en el aula (Da Silva, 1999, p.21), en la cual docentes y estudiantes dejan al descubierto su subjetividad e intersubjetividad, y llegan a cuestionar la experiencia personal vivida y construida.

Para Stenhouse (1975), autor que se enmarca en este tipo de racionalidad, es necesario que el curriculum permanezca abierto a discusión crítica, donde cada docente se implique y analice la propia práctica. Este autor señala la importancia del carácter no sancionador de la evaluación, al contrario de la racionalidad técnica. Pone énfasis en que el momento de evaluar sea una oportunidad que dé lugar a perfeccionar los procesos educativos.

Asimismo, la racionalidad práctica ya no ve la situación educativa como una mera aplicación de recetas sino como algo dinámico, donde se privilegia la interpretación y la comprensión del contexto en el cual se lleva a cabo, es decir, pone énfasis en la comprensión del proceso educativo (Valdés Vera, M. y O. Turra-Díaz, 2017).

En esta misma línea, Schwab (1969) sostiene que lo que acontece en el aula es complejo, único e irrepetible, por esta razón los problemas curriculares son de índole práctica, no teórica. En este sentido, según este autor los problemas curriculares deben resolverse por deliberación, se debe abordar cada situación desde su casuística particular, es decir, es necesario que todos los actores implicados estén comprometidos, reflexionen y negocien soluciones situadas y contextualizadas. Por tanto, como ya se mencionó, el interés de este tipo de racionalidad radica en la necesidad de buscar los mecanismos que permitan comprender la práctica educativa en su contexto, de manera que posibilite a los sujetos interactuar y accionar en él (Valdés Vera, M. y O. Turra-Díaz, 2017). Aquí puede verse una de las diferencias con la racionalidad técnica que pretende controlar metódicamente la situación educativa y todo lo que la rodea.

Alineado con el tipo de racionalidad práctica, Elliot (1990) en su libro *La investigación-acción en educación* expone la necesidad del uso de un currículum flexible y abierto, donde se ponga a prueba el uso de la capacidad crítica al abordar contenidos problemáticos que abran al debate y la reflexión en el estudiantado.

Por otra parte, en los años 60, además de surgir este tipo de teorías enmarcadas dentro de la racionalidad práctica que suponen una crítica al tipo de educación y organización del currículum tradicional y consideran estrategias interpretativas de investigación para formular nuevas teorías, comienzan a surgir otras teorías que enfatizan el papel de las estructuras económicas y políticas en la reproducción cultural y social a través de la educación y el currículum. Estas teorías son reunidas por Grundy (1991) bajo el nombre de racionalidad crítica o emancipadora, “las teorías críticas son teorías de desconfianza, cuestionamiento y transformación radical” (Da Silva, 1999, 13). Entre los autores que destacan en esta racionalidad se encuentran: Freire, Giroux y Kemmis, entre otros.

Estos autores cuestionan los presupuestos sociales y educativos del *status quo*, responsabilizándolo de las desigualdades e injusticias. Ven al currículum tradicional como un

instrumento ideológico de reproducción social, y proponen un modelo emancipador, centrado en la praxis, donde el aprendizaje se da a través de una apropiación crítica de la realidad. Freire (2012) critica la "educación bancaria" y propone una "educación problematizadora" que destaca la participación activa y el diálogo entre docentes y estudiantes para la construcción horizontal del conocimiento. Giroux (1983) considera el currículum como un lugar de producción de significados sociales ligados a las relaciones de poder. Para él, una teoría crítica de la educación debe preguntarse por el papel de esta en el proceso de reproducción cultural y social. Kemmis (1986), por su parte, aboga por promover situaciones pedagógicas democráticas que impliquen el diálogo y la discusión para que los sujetos no sean pasivos ante la reproducción social. En esta racionalidad, la educación es un acto político cuyo fin es la emancipación y la transformación social.

Por otro lado, en cuanto a la disciplina específica que abarca esta investigación, es importante mencionar el comienzo del diseño de indumentaria y textil como campo profesional instituido por la academia en Argentina. Este acontecimiento sucede a finales de la década de 1980, y se dio en el marco de la vuelta a la democracia y el renacimiento

de las disciplinas artísticas y humanísticas (Joly, 2007, 2014; Saulquin, 1999). Este inicio, que integraba el pensamiento crítico con aspectos humanísticos y técnicos, ocurrió en un momento posterior a la visibilidad que la problemática ambiental ya había adquirido a nivel global (Carson, 1962; Meadows et al. 1972; Fundación Bariloche, 1977). Asimismo, la UNESCO ya advertía desde 1998 sobre la importancia de que las universidades asumieran un papel de liderazgo en la creación de programas educativos interdisciplinarios que permitieran a los estudiantes desarrollar soluciones éticamente orientadas a los problemas del desarrollo sostenible (UNESCO, 1998). A pesar de estas advertencias y de que la industria comenzó a adoptar la sostenibilidad de forma más visible en el siglo XXI, con el surgimiento de la 'moda ética' y 'moda consciente' (Saulquin, 2010; Gardetti, 2017), se plantea la necesidad de investigar si la formación académica ha logrado responder de manera efectiva a este desafío.

Por lo tanto, esta investigación parte de la hipótesis de que los paradigmas hegemónicos y las lógicas curriculares de índole técnica, insertas en las lógicas productivas capitalistas, inciden en el diseño y contenido del currículum de las carreras universitarias de Diseño de Indumentaria y Textil. Esto podría definir un perfil profesional que acentúa la falta

de conciencia ambiental, funcional al modelo extractivo dominante y alejado de las perspectivas de cambio críticas y sostenibles. Este enfoque busca llenar un vacío en la investigación argentina, ya que los estudios existentes se enfocan en la enseñanza o en la práctica profesional, pero no en la relación entre el currículum y la formación académica.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es analizar planes de estudio de carreras universitarias de Diseño de Indumentaria y Textil para determinar en cuál racionalidad curricular (técnica, práctica o crítica) se insertan, buscando identificar la lógica subyacente en la formación.

Materiales y Métodos

La investigación se basa en una metodología cualitativa que emplea el análisis de contenido documental de los planes de estudio como su técnica principal. El estudio se centra en las racionalidades curriculares propuestas por Grundy (1991), que se detallan en la introducción, para analizar los planes de estudios a través de sus tres lentes.

Se empleó un muestreo no probabilístico por cuotas, seleccionando planes de estudio actualizados después del año 2010 de universidades nacionales ubicadas en polos productivos de la

provincia de Buenos Aires. Esta selección se enmarca en la región del Consejo de Planificación Regional de la Educación Superior (CPRES) bonaerense, lo que garantiza la pertinencia de la muestra al contexto geográfico y productivo.

Asimismo, se selecciona ese año en particular debido a que comienza a darse una proliferación de artículos, libros, congresos y otras formas de divulgación sobre la temática ambiental y su relación con la industria de la moda a partir de la primera década del siglo XXI, por lo tanto se asume que estas actualizaciones pueden haber incorporado los nuevos conocimientos y debates en torno a la problemática ambiental.

Los casos de estudio son:

- UNNOBA (Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires): Se analizan los planes de estudio 2010 y 2023. Esta universidad, ubicada en Pergamino, se sitúa en un polo clave para la industria del denim.

- UNMdP (Universidad Nacional de Mar del Plata): Se analiza el plan de estudio de 2017. Mar del Plata es un centro neurálgico para la industria del tejido de punto.

El análisis se enfocó en las justificaciones y los fundamentos de los planes, los perfiles del graduado, la estructura de las mallas y los contenidos mínimos de las

asignaturas para desentrañar las lógicas curriculares subyacentes.

Resultados y Discusión

Los hallazgos sugieren que los diseños curriculares analizados responden a una combinación de racionalidades, con una predominancia de la racionalidad técnica en la proyección del perfil del egresado. El análisis de cada caso revela cómo estas lógicas se manifiestan en el currículum formal.

En el caso del plan 2010 de la UNNOBA, los fundamentos del plan dan cuenta de un cruce entre la racionalidad práctica y la racionalidad crítica. Sin embargo, el perfil profesional y los contenidos se orientan hacia una racionalidad técnica. Se observa una clara distinción entre el perfil de Licenciado, con orientación práctico y crítica y el perfil del Técnico con características de una racionalidad estrictamente técnica. Se evidencia una segmentación del currículum que prioriza el saber hacer, enfocado en procesos y productos, lo que encaja con la concepción del currículum como un "proceso industrial y administrativo" (Da Silva, 1999). La formación está diseñada para responder a las demandas del polo productivo de *denim*, lo que perpetúa la noción de que la educación debe formar trabajadores que encajen en el modelo económico- productivo actual.

Por su parte, el plan de estudios del año 2023 de la UNNOBA evidencia una transición hacia un enfoque que incorpora elementos de la racionalidad práctica. Se observa un lenguaje más orientado a la reflexión sobre la disciplina y un perfil profesional que promueve la resolución de problemas. La intencionalidad de este plan se ancla en el territorio, buscando conectar al estudiantado con los problemas reales de la región para formar profesionales capaces de responder a los desafíos locales. No obstante, las tensiones con la racionalidad técnica persisten, dado que los contenidos se mantienen en una estructura que, aunque renovada, sigue respondiendo a la necesidad de habilidades técnicas específicas. La introducción de asignaturas con un enfoque más holístico y problematizador sobre la disciplina del diseño sugiere un esfuerzo por moverse hacia una perspectiva más crítica.

En cuanto la UNMdP, el plan de estudios aprobado en el año 2017 se alinea con una racionalidad predominantemente práctica. Los fundamentos del plan, así como el perfil del graduado, hacen hincapié en la capacidad de los estudiantes para reflexionar sobre su entorno y sus procesos creativos. El enfoque está en la comprensión del contexto y en la deliberación, lo que concuerda con la noción de que el currículum es un espacio para cuestionar

la experiencia vivida (Da Silva, 1999). Este plan, al estar en un polo textil neurálgico, busca formar un profesional que no solo responda a la demanda del mercado, sino que también actúe de manera reflexiva ante los desafíos específicos de su entorno y región.

En conjunto, estos hallazgos demuestran que, a pesar de las actualizaciones curriculares acontecidas del año 2010 en adelante, existe una tensión constante entre las distintas racionalidades. Mientras que la racionalidad técnica perpetúa el modelo extractivo, las racionalidades práctica y crítica, aunque con distintos posicionamientos y fundamentos, buscan generar una conciencia ambiental y un perfil profesional que sea un agente de cambio. La falta de un enfoque puramente crítico en la mayoría de los casos analizados sugiere que el perfil del diseñador aún no se está formando con una perspectiva de transformación radical, sino que se encuentra en un punto intermedio entre la eficiencia productiva y la reflexión contextualizada.

Conclusiones

La presente investigación adquiere relevancia al analizar las lógicas subyacentes en la formación. Los hallazgos confirman la hipótesis inicial de que la predominancia de racionalidades de índole técnica, funcional al sistema

productivo, incide en el perfil del graduado. El estudio demuestra que, en la mayoría de los casos analizados, se forma un profesional que reproduce el modelo extractivo en lugar de actuar como un agente de cambio.

En este sentido, los hallazgos de este trabajo tienen el potencial de impulsar a las instituciones educativas a repensar el curriculum, fomentando una educación que posibilite a los futuros diseñadores ser agentes activos en la creación de una industria más justa, ética y sostenible. El análisis de las racionalidades curriculares es una herramienta clave para la reflexión crítica, abriendo un diálogo sobre cómo las universidades pueden liderar la transformación de la industria de la indumentaria y textil a través de una formación consciente y responsable.

De este modo, la intencionalidad que guía esta investigación es la de poder contribuir a la construcción del debate sobre el currículum en una disciplina particular, el diseño de indumentaria y textil, bajo una mirada crítica, compleja e interdisciplinar. Los resultados de este estudio permiten comprender el grado en que las instituciones educativas de nivel superior seleccionadas están respondiendo a los desafíos ambientales actuales y contribuyen a diseñar estrategias para fortalecer la formación de profesionales capaces de liderar la transición hacia un

futuro más sostenible. En última instancia, esta investigación busca aportar al campo del diseño y la educación, ofreciendo interpretaciones, herramientas y conocimientos para posibilitar el planteo de nuevas investigaciones comprometidas con la construcción de un futuro más sostenible para esta y las próximas generaciones, y para todas las formas de vida en el planeta.

Bibliografía

- Carson, R. (1962) *Primavera Silenciosa*. Mariner books. Houghton Mifflin Harcourt. Boston New York.
- Fletcher K. (2015) *Other fashions systems*. En K. Fletcher y M. Tham, Routledge Handbook of Sustainability and Fashion". New York, Roudledge, 15-24.
- Freire, P. (2012) *Pedagogía de la indignación. Cartas pedagógicas en un mundo revuelto*. Siglo Veintiuno Editores, Buenos Aires.
- Gardetti, et al. (2013) *Textiles y moda ¿Qué es ser sustentable?*. Editorial LID. Buenos Aires.
- (2018) *Vestir un mundo sostenible. La moda de ser humanos en una industria polémica*. Editorial LID. Buenos Aires.
- (2023) *América Latina Alternativa: la voz que el diseño y la moda no escuchan*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Otra-Otro. Libro digital, PDF.
- Godart, F. (2012). *Sociología de la moda*. Edhasa. Buenos Aires. olémica. Editorial LID. Buenos Aires.
- Joly, V. (2007). *Sociedad, diseño y campo cultural. El caso de la formación y profesionalización del campo del diseño de indumentaria en la UBA*. IV Jornadas de Jóvenes Investigadores. Instituto de Investigaciones Gino Germani, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.
- Meadows, D.H.; Meadows, D.L.; Randers, J; Behrens, W. (1972) *Los límites del crecimiento: informe al Club de Roma sobre el predicamento de la Humanidad*. Fondo de Cultura Económica. España.
- Papanek, V. (1977) *Diseñar para el mundo real*. Sociología humana y cambio social. Pollen ediciones (2da edición, 2014).
- Salcedo, E. (2014) *Moda ética para un futuro sostenible*. Editorial Gustavo Gili. Barcelona.
- Saulquin, S. (1999) *La moda en Argentina*. Buenos Aires: Emecé.
- (2010) *La muerte de la moda, el día después*. Buenos Aires. Paidós.
- Bobbit, J. (1918) *The Curriculum*. Cornell University Library's.
- Da Silva, T. (1999) *Documentos de Identidad. Una introducción a las teorías del currículo*. Auténtica Editorial. Belo Horizonte, Brasil.
- Gimeno Sacristán, J. (comp.) (2010) *Saberes e incertidumbres sobre el*

curriculum. Ediciones Morata. Madrid, España.

Grundy, S. (1991). *Producto o praxis del curriculum*. Ediciones Morata. Madrid, España.

Habermas, J. (1982) *Conocimiento e interés*. Taurus. Madrid, España.

Kemmis, S. (1986) *El currículum: más allá de la teoría de la reproducción*. Ediciones Morata. Madrid, España.

Malagón, L. (2008) *El currículo: perspectivas para su interpretación (fragmentos)*. Invest Educ Enferm. Nro.

Valdés Vera, M. y O. Turra-Díaz (2017) *Racionalidades curriculares en la formación del profesorado de Historia en*

Chile, Santiago de Chile: Diálogo Andino Nro. 53.

Vera, M. T. (1997) *El curriculum como proyecto integrador*. Homo Sapiens. Rosario, Argentina.

Tyler, R. (1973) *Principios básicos del currículum*. Editorial Troquel, S.A. Buenos Aires.

UNESCO (1998) *Declaración Mundial sobre la Educación Superior en el siglo XXI: Visión y Acción*. UNESDOC.

Biblioteca digital.

35. Medio Ambiente y Contaminación Ambiental

“Extractivismo y resistencia social en Chubut: la paradoja entre rechazo a la minería y dependencia del petróleo”

Autor: Krumecadyk , Denise Belén

Orientador/a: de Monserrat Llairo, Maria; mmlairo@gmail.com

Universidad de Buenos Aires / Facultad de Ciencias Economicas , CEINLADI

Resumen

El objetivo de este trabajo es examinar las particularidades del modelo extractivo en Chubut, considerando simultáneamente la resistencia social a la minería metalífera y la dependencia económica del petróleo. A partir de un enfoque cualitativo, se realizó un análisis de fuentes académicas, documentos oficiales y estadísticas públicas con el fin de identificar los principales hitos del conflicto y las dinámicas productivas provinciales. Los resultados muestran que, mientras la minería metalífera ha enfrentado un rechazo social sostenido desde el plebiscito de Esquel en 2003, el petróleo de la Cuenca del Golfo San Jorge constituye la base fiscal y exportadora de la provincia. Esta dualidad evidencia una tensión estructural entre rechazo ciudadano y dependencia económica que limita las posibilidades de transformación productiva y abre interrogantes sobre alternativas de desarrollo más diversificadas y sostenibles para el futuro provincial.

Palabras clave: Chubut, extractivismo , petróleo

Introducción:

En las últimas décadas, Argentina se ha caracterizado por un modelo de desarrollo extractivista, basado en la exportación de recursos naturales. Diversos autores sostienen que el país ha oscilado entre formas de intervención estatal y apertura al capital extranjero, manteniendo una alta dependencia de los commodities. Dentro

de este esquema, la minería metalífera fue promovida especialmente a partir de los años noventa con la sanción de la Ley 24.196 de Inversiones Mineras, que ofreció estabilidad fiscal y beneficios impositivos durante treinta años a los capitales privados.

La provincia del Chubut presenta una economía históricamente ligada a la explotación de recursos naturales. El 13 de diciembre de 1907 se descubrió en Comodoro Rivadavia la existencia de hidrocarburos a 539 metros de profundidad, por lo que se comunicó oficialmente el descubrimiento de un yacimiento de petróleo, iniciando así un proceso que convirtió a la provincia en una de las principales productoras de hidrocarburos de Argentina. Chubut se ha consolidado como una provincia de gran relevancia de la matriz productiva argentina. En el plano hidrocarburífero, aporta cerca del 21 % del petróleo crudo del país y forma parte de la Cuenca del Golfo San Jorge, responsable de alrededor del 30 % de la producción nacional de petróleo convencional. Otro sector tradicional de la economía provincial ha sido la ganadería ovina, mientras que la pesca industrial ocupa un rol central: los puertos de Rawson, Puerto Madryn y Comodoro Rivadavia concentran aproximadamente el 27 % de los desembarques pesqueros del país, con preponderancia de langostino y merluza. En el ámbito industrial, destaca la presencia en Puerto Madryn de Aluar, la mayor planta de aluminio de Sudamérica, cuya producción se destina en un 70 a 80 % a la exportación. En cuanto a la minería, su desarrollo ha sido hasta ahora limitado y enfocado en minerales no metálicos como arcillas, calizas y caolín, aunque en

la Meseta Central se identifican yacimientos de plata, plomo, cobre y uranio.

En el plano de la actividad minera metalífera y a raíz de la década del 90 emergió un fuerte rechazo local a la actividad. La movilización comenzó en Esquel en 2002, cuando la población cuestionó la falta de información y transparencia en torno al proyecto aurífero de la empresa Meridian Gold. El punto culminante fue el plebiscito del 23 de marzo de 2003, en el cual el 81 % de los votantes rechazó la instalación del emprendimiento minero. Aunque el resultado no era vinculante, tuvo un enorme peso político y social: pocas semanas después la Legislatura sancionó la Ley 5001, que prohíbe en todo el territorio provincial la minería metalífera a cielo abierto y el uso de cianuro. Ese hecho convirtió a Chubut en un caso paradigmático de resistencia social frente a los proyectos extractivos y colocó la noción de “licencia social” en el centro del debate nacional sobre minería. Desde entonces, la conflictividad se ha mantenido. Durante las últimas dos décadas se sucedieron intentos de reformar la legislación mediante proyectos de zonificación minera, que buscaban habilitar la explotación en la Meseta Central, pero todos fracasaron debido a la oposición ciudadana. Movilizaciones como el denominado “Chubutazo” en 2021, que logró derogar una ley de zonificación apenas una semana después de su

aprobación, muestran que la resistencia no solo es persistente sino también intergeneracional y transversal.

El presente trabajo se inscribe en este debate y analiza el modelo extractivo de minería metalífera en Chubut desde la década de 1990 hasta la actualidad. A lo largo del análisis se abordarán el conflicto minero metalífero, los cambios ocurridos en el sector metalífero durante los años noventa, los movimientos sociales en contra de la minería, las iniciativas populares y el rol del petróleo como pilar de la economía provincial, así como su influencia en las decisiones de desarrollo productivo.

Objetivos:

El presente trabajo tiene como objetivo principal analizar el modelo extractivo de minería metalífera en Chubut desde la década de 1990 hasta la actualidad y su relación con la economía provincial. Para ello, se abordarán el conflicto minero metalífero y los cambios ocurridos en el sector durante los años noventa, los movimientos en contra de la minería y las iniciativas populares surgidas en torno a este conflicto, así como el rol del petróleo como pilar de la economía provincial y su influencia en las decisiones de desarrollo productivo.

Materiales y Métodos:

El presente trabajo se desarrolló con un enfoque cualitativo y documental,

destinado a examinar procesos complejos que abarcan dimensiones normativas, políticas, económicas y sociales en Chubut. Se relevaron fuentes primarias, como la Ley Nacional 24.196 de Inversiones Mineras, la Ley 24.585 de Protección Ambiental y la Ley Provincial 5001, así como informes del Ministerio de Economía y del INDEC sobre el peso del petróleo y otras actividades económicas provinciales. Entre las fuentes secundarias se incluyeron investigaciones académicas sobre extractivismo y conflictos socioambientales y estudios sobre movimientos sociales y plebiscitos locales, complementados con informes de organizaciones como “No a la mina”. El método histórico-comparativo permitió relacionar momentos clave, desde las reformas neoliberales de los años noventa hasta la persistencia del petróleo y la evolución del conflicto minero en la provincia.

1.1 Legado Minero Menemista: Beneficios al Capital Transnacional y Emergencia de la Conflictividad Socioambiental:

El menemismo (1989-1999) se inscribe en un modelo económico neoliberal caracterizado por la apertura comercial, la desregulación del mercado y la reducción del rol estatal en la economía, en línea con las recomendaciones del Consenso de Washington. Heredando una situación de hiperinflación y elevada deuda externa, el gobierno de Carlos Menem impulsó un

paquete de reformas estructurales. Entre ellas, la Ley de Reforma del Estado N.º 23.696 (1989) permitió la privatización de empresas públicas y sentó las bases para la apertura al capital extranjero.

En materia minera, la Ley N.º 24.196 (1993) de Inversiones Mineras fue un hito central: otorgó estabilidad fiscal, cambiaria y arancelaria por treinta años, fijó un tope máximo de 3% a las regalías provinciales sobre el “valor boca de mina” y permitió la deducción de hasta un 5% de costos operativos bajo el rubro de “alteraciones ambientales”. Esto implicó un marco de beneficios extraordinarios para el capital transnacional, con exenciones impositivas y mecanismos de depreciación acelerada. En paralelo, se sancionaron leyes complementarias: la Ley 24.224 (1993) fortaleció al SEGEMAR y creó el COFEMIN; la Ley 24.227 (1993) instituyó una Comisión Bicameral de Seguimiento con competencias sobre procesos de privatización y actividades estratégicas, que incluyó la minería; y la Ley 24.228 (1993) ratificó el Acuerdo Federal Minero, que consolidó el dominio provincial sobre los recursos naturales, principio reforzado en la reforma constitucional de 1994 a través del artículo 124.

El andamiaje normativo se completó con la Ley 24.402 (1994), que creó un régimen de financiamiento anticipado del IVA para inversiones mineras; el Decreto 456 (1997), que reglamentó disposiciones de la Ley 24.585 y procedimientos del Código de

Minería; y la Ley 25.161 (1999), que modificó el cálculo de regalías provinciales, ampliando las deducciones permitidas y reduciendo en la práctica los ingresos fiscales. En materia ambiental, la Ley 24.585 (1995) estableció la obligatoriedad de Estudios de Impacto Ambiental, aunque al delegar la implementación a las provincias y carecer de organismos de control federal autónomos, su aplicación resultó fragmentaria y débil.

En provincias como Chubut, este marco normativo atrajo proyectos de gran escala. A mediados de los noventa, la Comisión Nacional de Energía Atómica impulsó en Gastre un repositorio de residuos nucleares, defendido como proyecto “seguro” pero cuestionado por el riesgo sobre el acuífero Sacanana. La movilización social —en especial del Movimiento Antinuclear del Chubut (MACH)— logró frenar la iniciativa en 1996. Esta experiencia sentó precedentes de organización comunitaria frente al extractivismo.

A inicios de los 2000, cuando la canadiense Meridian Gold avanzó con el proyecto Cordón Esquel bajo los beneficios de la Ley 24.196 y el Acuerdo Federal Minero, la resistencia fue inmediata. El plebiscito del 23 de marzo de 2003, con un 81% de votos en contra, derivó en la sanción de la Ley provincial 5001, que prohibió la minería metálica a cielo abierto y el uso de cianuro en toda la provincia. Paradójicamente, Chubut pasó de ser un

territorio clave en la apertura extractiva de los noventa a constituirse en un emblema de resistencia socio-ambiental a nivel nacional y regional.

1.2 El Efecto Esquel: El Plebiscito que Transformó la Política Minera en Argentina

El plebiscito de Esquel del 23 de marzo de 2003 —no vinculante pero políticamente decisivo— rechazó con el 81% el proyecto Cordón Esquel (Meridian Gold) y volvió al caso un hito nacional de participación socioambiental. Además de la votación, se generó un repertorio de acción (asambleas, movilizaciones, litigios, producción de información técnica) que la literatura identifica como “la cuestión Esquel”.

En ese contexto, la provincia de Chubut sancionó la Ley 5001 que prohíbe la minería metalífera a cielo abierto y el uso de cianuro en todo el territorio, con la posibilidad de una futura zonificación por ley; esta cláusula de “zonificación” sería, años después, el núcleo del conflicto provincial.

El “efecto Esquel” se proyectó a otras jurisdicciones y se tradujo en normativa restrictiva. Río Negro aprobó la Ley 3981 (2005), que prohibía el uso de cianuro y mercurio (derogada en 2012 por la Ley 4738, un dato relevante para comprender la dinámica pendular de la política minera provincial). Tucumán dictó la Ley 7879 (2007); Mendoza la Ley 7722 (2007), que además exige control legislativo de los

estudios ambientales; La Pampa la Ley 2349 (2007); Córdoba la Ley 9526 (2008); y La Rioja la Ley 8137 (2007), luego derogada en 2008. En conjunto, estas leyes muestran la centralidad que adquirieron el principio precautorio, la protección del agua y la desconfianza social frente a sustancias como cianuro y mercurio en el procesamiento de minerales.

Lejos de un “no” puramente negativo, desde Esquel y la comarca andina se promovieron propuestas productivas alternativas. El Foro de Actividades Productivas a Escala Humana (2012) visibilizó iniciativas como horticultura, senderismo, artesanías, vitivinicultura, cooperativas y reciclaje, ligadas a empleo local, identidad territorial y diversificación económica; es una referencia recurrente en la documentación y la prensa regional de la época.

En Chubut, la participación ciudadana escaló mediante el uso del mecanismo de Iniciativa Popular previsto en la Constitución provincial (1994): el artículo 263 habilita a presentar proyectos de ley con un piso de firmas del 3% del padrón electoral, con requisitos de autenticación y auditoría de rúbricas. Este diseño institucional dio al movimiento un anclaje jurídico-formal más allá de la protesta.

La 1ª Iniciativa Popular (2014), impulsada por la Unión de Asambleas Ciudadanas de Chubut (UACCh), ingresó con más de 13.000 firmas y buscó cerrar grietas

interpretativas de la Ley 5001 frente a eventuales excepciones. El trámite legislativo derivó en fuertes controversias: la comisión modificó sustancialmente el texto original y el episodio fue denunciado por organizaciones y medios locales como irregular, lo que motorizó masivas movilizaciones y reforzó la desconfianza social.

La 2ª Iniciativa Popular (2020) se presentó con unas 30.000 firmas y fue tratada durante la crisis fiscal y la pandemia; en mayo de 2021 la Legislatura la rechazó por estrecho margen, dejando habilitada la discusión de la “zonificación”. Ese proceso desembocó a fines de 2021 en el “Chubutazo”: el 15 de diciembre se sancionó la Ley XVII-N° 149 de zonificación minera para Telsen y Gastre; tras protestas masivas en toda la provincia, el 21 de diciembre se derogó por la Ley XVII-N° 150 y se publicó en el Boletín Oficial. Este giro en una semana es difícil de hallar en la historia normativa argentina y expresa la centralidad de la legitimidad social en materia extractiva.

El 21 de enero de 2022, la UACCh lanzó la 3ª Iniciativa Popular “Chubut Sin Megaminería”, continuando la estrategia de canalizar el consenso social en instrumentos legales y de memoria colectiva; diversas organizaciones documentaron el inicio de recolección de firmas y el articulado de protección de cuencas hídricas.

1.3 La era del petróleo en Chubut.

La provincia de Chubut se erige como una entidad económica cuya estructura productiva está intrínsecamente ligada al sector hidrocarburífero, una relación que define su perfil en el contexto regional y nacional. Esta dependencia no es solo una característica coyuntural, sino el resultado de una tradición de más de 100 años de explotación en la cuenca del Golfo San Jorge, un factor que ha modelado su desarrollo histórico y sus desafíos actuales. La contribución de Chubut al Valor Agregado Bruto (VAB) nacional, que en 2021 se situó en aproximadamente el 2,2%, puede parecer modesta en términos absolutos, pero representa una participación significativa del 22,3% dentro de la región patagónica, lo que subraya la concentración económica en la provincia.

La relevancia de la industria petrolera se magnifica al analizar su rol en la producción nacional y en el comercio exterior. En 2021, Chubut se posicionó como la segunda provincia productora de petróleo del país, extrayendo el 27% del total nacional. Su primacía es aún más notable en el ámbito del crudo convencional, donde su producción representó el 40% del total país. Este liderazgo en una tecnología de extracción tradicional es un dato crucial, ya que los campos de Chubut son yacimientos “maduros” con un declive natural de la producción, una tendencia que ha sido evidente desde 2010 y que diferencia fundamentalmente la dinámica económica de esta cuenca de la de yacimientos

emergentes como Vaca Muerta. El declive estructural, con una extracción en 2021 un 14,5% inferior a la de 2010, se traduce directamente en una menor recaudación por regalías y una rentabilidad decreciente, lo que genera una presión fiscal constante sobre las arcas provinciales.

La vulnerabilidad económica de Chubut se manifiesta de forma más aguda en su patrón de exportaciones. En 2021, el sector hidrocarburífero fue responsable del 50,3% del total de las exportaciones provinciales, lo que se tradujo en US\$ 1.462 millones en ingresos. Esta cifra es una señal de la casi total falta de diversificación dentro de la industria exportadora, ya que el crudo de petróleo por sí solo ha representado el 99,8% de las ventas externas del sector durante la última década. Esta dependencia extrema del mercado internacional hace que cualquier fluctuación en el precio del barril o en los volúmenes de producción tenga un efecto magnificado en las finanzas de la provincia. Por ejemplo, la caída de la producción, sumada a una leve baja en el precio del crudo Escalante, resultó en una pérdida de US\$ 31 millones en ingresos por regalías durante los primeros ocho meses de 2023 en comparación con el mismo período de 2022. Esta dependencia no es solo teórica; es una realidad fiscal que impacta directamente en la capacidad del estado provincial para sostener sus gastos. La economía de la provincia, por lo tanto, opera en un entorno de alta volatilidad

donde el precio internacional del crudo se convierte en una variable determinante de la salud fiscal y productiva.

Conclusión:

El caso de Chubut revela una profunda tensión en torno a los modelos de desarrollo basados en la explotación de recursos naturales. Por un lado, la provincia se constituyó en un emblema de resistencia a la minería metalífera a partir del plebiscito de Esquel en 2003, experiencia que marcó un hito en la participación ciudadana frente a proyectos extractivos. Desde entonces, la conflictividad en torno a la minería se ha mantenido como una constante, expresándose en movilizaciones, iniciativas populares y una activa vigilancia social sobre cualquier intento de reforma normativa. En este marco, Chubut se consolidó como un caso paradigmático en el debate sobre extractivismo y licencia social en Argentina y América Latina.

Por otro lado, la economía provincial presenta una marcada dependencia de la explotación hidrocarburífera. El petróleo de la Cuenca del Golfo San Jorge constituye el principal motor económico y fiscal, representando un porcentaje significativo de las exportaciones y de los ingresos públicos. Esta especialización productiva ha reforzado un esquema fuertemente concentrado y expuesto a la volatilidad de los precios internacionales, reproduciendo dinámicas de dependencia y

condicionando la capacidad de planificación de largo plazo. La centralidad del petróleo en la estructura productiva y en la organización social y territorial de la provincia contrasta con la férrea oposición ciudadana a la minería metalífera, poniendo en evidencia una relación ambivalente con el extractivismo.

La coexistencia de rechazo a un sector extractivo y de dependencia de otro plantea interrogantes sustantivos sobre los límites y las posibilidades de transformación de la matriz productiva provincial. ¿De qué manera puede Chubut diversificar su economía sin caer en nuevas formas de dependencia? ¿Es posible compatibilizar la defensa del ambiente y del agua con un esquema productivo capaz de sostener empleo, ingresos fiscales y divisas? ¿Qué rol deberían desempeñar el Estado provincial y nacional en el diseño de estrategias alternativas de desarrollo? ¿Hasta qué punto la experiencia histórica de resistencia social puede convertirse en un motor para imaginar modelos productivos diferentes?

En definitiva, el caso chubutense no se limita a la oposición entre minería y petróleo, sino que expone las tensiones más amplias de los territorios dependientes de actividades extractivas. El desafío consiste en pensar un horizonte que supere la dicotomía entre aceptación y rechazo, y que permita discutir alternativas de desarrollo que contemplen

simultáneamente la sostenibilidad ambiental, la justicia social y la estabilidad económica.

Bibliografía:

- Aluar. (2020). Informe de sostenibilidad 2020. Aluar Aluminio Argentino S.A.
- Cifuentes Valenzuela, S. (2013). La renta petrolera y el desarrollo provincial en Chubut [Tesis de pregrado]. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco.
- El Extremo Sur. (2023, 23 de diciembre). Chubut se achica como provincia petrolera: recaudó US\$ 31 millones menos por regalías en todo 2023. El Extremo Sur.
- Gil, A., Gajardo, R., & González, M. (2011). Las políticas mineras en la Argentina de los 90: actores, discursos y conflictos. *Revista de Estudios Sociales*, (41), 133–146.
- Gobierno de Chubut. (2022). Informe económico provincial. Ministerio de Economía y Crédito Público de Chubut.
- Gómez-Lende, S. (2019). Extractivismo, territorio y conflicto en Argentina. *Revista Theomai*, (39), 25–45.
- Gómez Lewis, A. (2024). El Chubutazo: análisis de un movimiento social en alerta Universidad Nacional de La Plata.
- Legislatura de la Provincia de Chubut. (2003, 10 de octubre). Ley 5001 – Prohibición de la minería metalífera

- a cielo abierto y del uso de cianuro. Boletín Oficial.
- Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. (2021). Informe anual pesquero. MAGyP.
- Ministerio de Economía. (2022). Informe productivo provincial: Chubut. Ministerio de Economía de la Nación.
- Murguía, D. (2020). Minería metalífera, impacto económico y conflictividad: El proyecto de plata Navidad en la Patagonia argentina. *Revista Desarrollo y Sociedad*, (85), 193–232.
- OCMAL (Observatorio de Conflictos Mineros de América Latina). (2021). Informe sobre conflictos mineros en Argentina: el Chubutazo.
- Oroz, J. (2022). La minería de litio en Argentina: entre la transición energética y los conflictos territoriales. *Revista Ecología Política*, (63), 45–52.
- Polizzotto, M. (2021). Recursos minerales y transición energética en América Latina. *Revista Nueva Sociedad*, (293), 98–113.
- Redacción Chubut. (2023, 15 de marzo). "Estamos muy dependientes del precio internacional del petróleo", dijo un economista de Chubut. *Diario El Chubut*.
- Secretaría de Política Económica | Subsecretaría de Programación Regional y Sectorial. (2022). Chubut: Informe Productivo Provincial. Ministerio de Economía de la Nación.
- Svampa, M. (2019). Las fronteras del neoextractivismo en América Latina: conflictos socioambientales, giro ecoterritorial y nuevas dependencias. *Siglo XXI*.
- Weinstock, A. (2006). El plebiscito de Esquel: minería, política y ciudadanía. *Revista Estudios del Ambiente*, 4(2), 55–72.

34.- Águas

**Uso de Dados Swot e Imagens PlanetScope para Estimativa do Nível da Água via
Aprendizado de Máquina na Represa do Broa, Itirapina-SP**

Autora: Zanetti, Ingrid Vitoria Bispo; bispoingrid0910@gmail.com

Co-autor: Bourscheidt, Vandoir

Orientador: Bourscheidt, Vandoir; vandoir@ufscar.br

Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Ciências Ambientais

Resumo

O monitoramento hidrológico por sensoriamento remoto tem avançado, especialmente com a combinação de altimetria orbital e imagens ópticas em regiões com escassez de dados in situ. Este trabalho apresenta resultados de uma abordagem que integra dados do satélite SWOT (Surface Water and Ocean Topography) com imagens da constelação PlanetScope, utilizando informações da Represa do Broa, em Itirapina (SP), Brasil. O objetivo principal é aprimorar a estimativa do nível da água obtido pelo SWOT, empregando técnicas de aprendizado de máquina e incorporando a área inundada derivada das imagens do PlanetScope. As elevações da superfície da água foram obtidas a partir do produto SWOT Level 2 Lake Single-Pass Vector Prior, enquanto as áreas inundadas foram extraídas por limiarização binária da banda do infravermelho próximo, processadas em ambiente SIG. Como referência, foram utilizados dados da estação fluviométrica 62760043 (ANA/SNIRH). Três algoritmos de regressão foram testados em linguagem R (regressão linear múltipla, Random Forest e SVM), com validação cruzada ($k = 10$), utilizando como variáveis predictoras o nível fornecido pelo SWOT e a área das imagens PlanetScope. Os resultados mostraram que, em comparação ao nível da hidro-telemetria, o uso isolado dos dados do SWOT apresentou desempenho bom, mas limitado ($R^2 = 0,786$; $RMSE = 3,73$ m). Em contraste, os valores preditos com o modelo Random Forest mostraram resultados superiores ($R^2 = 0,925$ e $RMSE = 0,031$ m), demonstrando maior correlação com os dados reais. A significância estatística da diferença foi confirmada por meio de um teste t pareado ($p < 2,2 \times 10^{-16}$), evidenciando a relevância da integração multissensorial com aprendizado de máquina para aprimorar estimativas hidrológicas.

Palavras-chave: Monitoramento Hidrológico, Aprendizagem de Máquina, Dados SWOT.

1. Introdução

A intensificação das mudanças climáticas e da variabilidade hidrológica tem aumentado a frequência de eventos extremos, como secas prolongadas e inundações repentinas, tornando a disponibilidade de água cada vez mais instável, mesmo em países com abundantes recursos hídricos, como o Brasil (Mello et al., 2021). Essas alterações comprometem o abastecimento, a geração hidrelétrica e a integridade dos ecossistemas aquáticos, o que reforça a necessidade de sistemas de monitoramento precisos e contínuos (Fekete et al., 2021). Contudo, a escassez de séries históricas consistentes, sobretudo em reservatórios de pequeno porte, dificulta o planejamento e a resposta a mudanças nas condições hidrológicas (Andrade et al., 2020).

Entre as alternativas para superar essas limitações, o sensoriamento remoto destaca-se por fornecer dados espaciais e temporais de forma sistemática. Nesse contexto, o satélite Surface Water and Ocean Topography (SWOT), fruto da cooperação entre a National Aeronautics and Space Administration (NASA) e o Centre National d'Études Spatiales (CNES), representa um marco tecnológico. É o primeiro instrumento orbital capaz de medir simultaneamente a elevação da superfície da água e a

extensão de áreas alagadas, viabilizando estimativas indiretas de volume e uma visão mais abrangente da dinâmica hídrica continental (Biancamaria et al., 2016; NASA, 2022).

Apesar do seu potencial, a aplicação prática dos dados SWOT requer validações regionais que considerem aspectos geomorfológicos e hidrológicos locais. Elementos como a posição do corpo d'água na faixa de observação do satélite (swath) e a frequência das passagens orbitais influenciam diretamente a precisão das medições (Fernandez, 2017). Assim, combinar essas informações com outras fontes de alta resolução espacial, como imagens ópticas, amplia a confiabilidade das estimativas e favorece seu uso na gestão de recursos hídricos.

Nesse sentido, as imagens da constelação PlanetScope, com resolução espacial de 3 metros e aquisição quase diária, oferecem capacidade superior para mapear variações na superfície hídrica (Planet, 2025). A integração dessas imagens com dados altimétricos do SWOT, associada a algoritmos de aprendizado de máquina como Random Forest e Support Vector Machines (SVM), possibilita modelagens mais precisas, especialmente em contextos em que as relações entre variáveis são complexas e não lineares (Breiman, 2001).

A Represa do Broa, situada em Itirapina (SP) no Brasil, foi escolhida como área de estudo por sua relevância socioambiental, presença de dados hidrométricos e histórico de uso múltiplo das águas. A proposta de integrar informações altimétricas e ópticas por meio de técnicas de aprendizado de máquina busca aprimorar a estimativa do nível da água, reduzindo erros e aumentando a utilidade operacional desses dados. Essa abordagem oferece subsídios técnicos valiosos para a gestão de reservatórios em regiões com lacunas de monitoramento, fortalecendo a tomada de decisão e ampliando a aplicação de métodos multissensoriais no manejo sustentável dos recursos hídricos.

2. Objetivos

Este estudo tem como principal objetivo aprimorar a estimativa do nível da água na Represa do Broa, Itirapina (SP), por meio da integração de dados altimétricos do satélite SWOT e informações de área inundada derivadas de imagens PlanetScope, utilizando técnicas de aprendizado de máquina. De forma mais específica, o trabalho foca na obtenção e processamento de dados altimétricos da superfície da água a partir do produto SWOT Level 2 Lake Single-Pass Vector Prior para a Represa do Broa. Com a posterior implementação e comparação de modelos de regressão,

incluindo Regressão Linear Múltipla, Random Forest e Support Vector Machines (SVM), para integração dos dados SWOT e PlanetScope, avaliando o desempenho dos modelos utilizando métricas estatísticas e validação cruzada ($k = 10$). Além disso, o trabalho visa ainda delimitar e quantificar a área inundada do reservatório com base em imagens PlanetScope, aplicando técnicas de processamento digital de imagens;

3. Materiais e Métodos

3.1 Área de estudo

A Represa do Lobo, popularmente chamada de Represa do Broa, situa-se entre os municípios de Brotas e Itirapina, no interior do estado de São Paulo, Brasil, nas coordenadas aproximadas 22,22°S e 47,86°W (WGS 84). O reservatório está inserido na sub-bacia do rio Itaqueri, que integra a bacia do rio Jacaré-Guaçu — afluente da margem direita do rio Tietê (Argenton, 2004). Sua principal fonte de alimentação é o rio Itaqueri, complementado pelos aportes do ribeirão do Lobo, córrego Perdizes e córrego do Geraldo (Campregher & Martins, 2017).

Com área superficial média estimada em 5,5 km², a represa foi implantada em 1936, inicialmente para fins de geração de energia hidrelétrica (Tundisi & Matsumura-Tundisi, 1995). Ao longo das décadas, sua função passou a priorizar atividades de recreação, turismo

e lazer, embora a produção energética ainda ocorra em pequena escala. O entorno do reservatório integra a Área de Proteção Ambiental (APA) Corumbataí-Botucatu-Tejupá, o que lhe confere importância estratégica para a conservação de recursos naturais.

Apesar da proteção legal, a represa enfrenta pressões antrópicas crescentes, resultantes do avanço urbano e da intensificação do turismo. Entre os principais impactos observados estão a

ocupação irregular das margens, a supressão de matas ciliares e alterações na qualidade da água, evidenciando a necessidade de ações de monitoramento e gestão integrada (Campregher & Martins, 2017). Essas características tornam o local um ambiente propício para estudos que integrem dados de sensoriamento remoto e aprendizado de máquina voltados ao monitoramento de parâmetros hidrológicos.

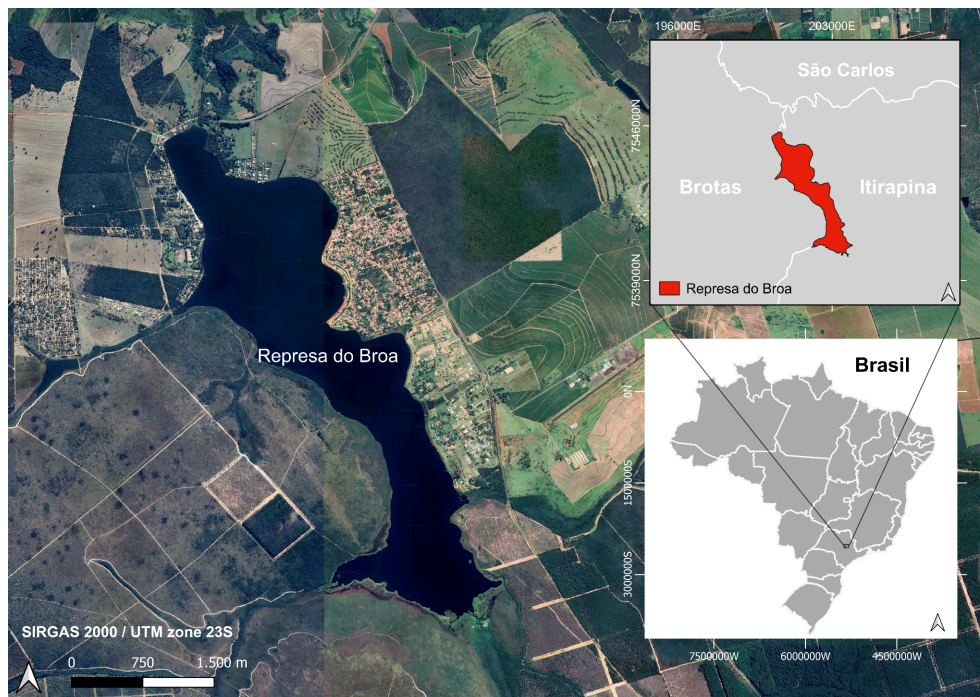


Figura 1. Localização da Represa do Broa, Itirapina (SP). Fonte: Elaborado pela autora, via Google Satellite (2025).

3.2 Dados SWOT

Os dados altimétricos utilizados neste estudo foram obtidos a partir do satélite Surface Water and Ocean Topography (SWOT). O sensor principal

da missão, o radar interferométrico KaRIn, fornece estimativas de altura da superfície da água em corpos hídricos continentais, permitindo a análise de variações de nível em escala regional (NASA, 2022). Para

este trabalho, foi utilizado o produto SWOT Level 2 Lake Single-Pass Vector Prior, versão C, referente ao período de dezembro de 2023 a novembro de 2024.

Especificamente para a Represa do Broa, foram extraídos os dados das passagens correspondentes aos identificadores 436 e 505, que cruzam diretamente a área de estudo. O SWOT possui uma resolução temporal média de 21 dias entre passagens consecutivas sobre a mesma região, o que possibilita um monitoramento eficaz das variações no nível da água.

Após a extração, os dados foram organizados em uma tabela no Excel, facilitando a posterior análise no software R, onde foram aplicadas as técnicas de aprendizado de máquina para modelagem e interpretação dos resultados.

3.3 Imagens PlanetScope

Para complementar os dados altimétricos do satélite SWOT e aprimorar a estimativa da área inundada, foram utilizadas imagens multiespectrais da constelação PlanetScope. A escolha dessas imagens se justifica pela sua alta resolução espacial de 3 metros e pela frequência de aquisição (quase) diária, que permite um monitoramento detalhado das variações da superfície hídrica na Represa do Broa (Planet, 2025).

O processamento das imagens PlanetScope foi realizado em ambiente de

Sistema de Informações Geográficas (SIG), utilizando o software QGIS 3.34.11. A metodologia para a delimitação da mancha d'água baseou-se na reclassificação binária da banda do infravermelho próximo (NIR). Esta banda é particularmente sensível à presença de água, que absorve a radiação NIR, resultando em valores digitais significativamente mais baixos em comparação com outras feições da paisagem, como vegetação ou solo exposto.

As etapas desse processo de extração dos polígonos de área inundada estão ilustradas na Figura 2. Após a reclassificação, aos pixels com reflectância compatível com corpos d'água foram atribuídos o valor 1, enquanto os demais receberam o valor 0. O raster resultante foi então convertido para o formato vetorial (polígonos), permitindo a identificação e delimitação precisa da área inundada da Represa do Broa. A área em quilômetros quadrados (km²) de cada polígono foi obtida utilizando a calculadora de campo do QGIS.

Para garantir a qualidade dos dados, foram selecionadas apenas imagens com condições adequadas de visibilidade, ou seja, sem cobertura de nuvens, sombras ou distorções atmosféricas que pudessem comprometer a detecção da superfície aquática. A área de superfície hídrica assim obtida foi

utilizada como uma das variáveis predictoras nas análises de aprendizado de máquina.

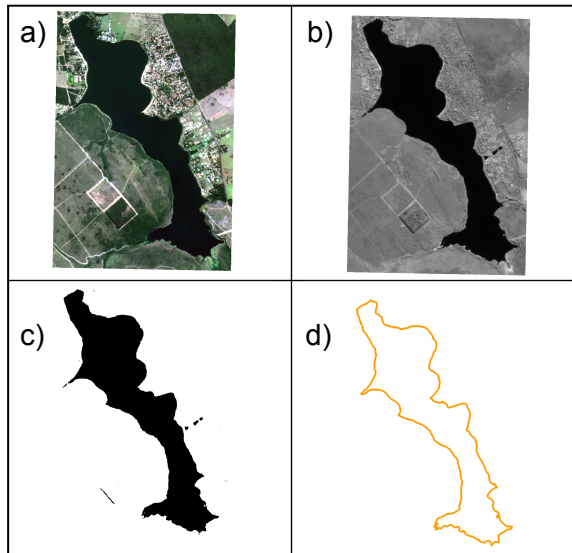


Figura 2. Processamento da imagem no QGIS para extração da área da Represa do Broa. (a) imagem original do PlanetScope; (b) banda NIR; (c) reclassificação binária destacando áreas com reflectância de água; (d) vetor final representando o contorno do reservatório. Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

3.4 Dados de referência hidrológica

Para a validação e calibração das estimativas de nível da superfície da água obtidas pelo satélite SWOT, foram utilizados dados de referência hidrológica provenientes da Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA), por meio do Sistema Nacional de Informações sobre Recursos Hídricos (SNIRH).

Especificamente, foram empregados os registros de nível da água da estação fluviométrica 62760043, localizada na Represa do Broa. Esses

dados in situ são cruciais para avaliar a acurácia das medições orbitais e servem como base para o treinamento e validação dos modelos de aprendizado de máquina. A seleção das amostras de dados de referência foi realizada considerando a coincidência temporal com as passagens do satélite SWOT sobre a área de estudo, garantindo a comparabilidade entre as diferentes fontes de informação.

3.5 Modelagem de aprendizado de máquina

A etapa de modelagem teve como objetivo avaliar diferentes abordagens preditivas para estimar o nível da água na Represa do Broa a partir da integração entre dados altimétricos do satélite SWOT e informações de área inundada derivadas das imagens PlanetScope. Os modelos foram implementados no ambiente estatístico R (versão 4.5.1), utilizando o pacote Caret para padronização do processo de treino e avaliação. Para cada algoritmo, foram testadas duas formulações: uma considerando exclusivamente os dados altimétricos do SWOT e outra integrando também as estimativas de área inundada do PlanetScope.

O treinamento foi realizado com validação cruzada do tipo k-fold ($k = 10$), a fim de reduzir o risco de sobreajuste e garantir maior confiabilidade nos resultados. Três modelos foram testados:

Regressão Linear (LM), Random Forest (RF) e Support Vector Machine (SVM).

3.5.1 Regressão Linear

A Regressão Linear foi utilizada como modelo de referência, representando uma abordagem simples baseada em relações lineares entre variáveis. Sua inclusão é fundamental para verificar se a complexidade adicional de métodos mais sofisticados é justificada por ganhos de desempenho. Modelos lineares ainda são amplamente aplicados em hidrologia por sua transparência interpretativa e facilidade de implementação, além de fornecerem um baseline robusto para comparação com técnicas não lineares (Mosavi, Ozturk, & Chau, 2018).

3.5.2 Random Forest

O Random Forest foi selecionado por sua robustez em lidar com conjuntos de dados com ruído, correlações complexas e possível multicolinearidade. Como é baseado em múltiplas árvores de decisão, o RF melhora a estabilidade das previsões e reduz o risco de sobreajuste (Breiman, 2001). Diversos estudos apontam para sua aplicabilidade em estimativas hidrológicas a partir de dados orbitais, demonstrando acurácia superior em comparação a métodos paramétricos tradicionais (Almikaael, Čubanová, & Šoltész, 2022).

3.5.3 Support Vector Machine

O Support Vector Machine foi empregado por sua capacidade de construir funções de regressão robustas em espaços de alta dimensão, utilizando funções kernel para representar padrões não lineares nos dados (Mountrakis, Im, & Ogole, 2011). Esse algoritmo é especialmente adequado para problemas em que as amostras disponíveis são limitadas, mas a relação entre variáveis apresenta alta complexidade. Trabalhos recentes têm evidenciado seu desempenho promissor na modelagem hidrológica com sensoriamento remoto, sobretudo em séries temporais curtas (Mosavi, Ozturk, & Chau, 2018).

3.6 Avaliação de desempenho dos modelos

O desempenho dos algoritmos foi avaliado por meio de métricas estatísticas amplamente empregadas em modelagem hidrológica e sensoriamento remoto. Foram utilizados o coeficiente de determinação (R^2), o Erro Quadrático Médio da Raiz (RMSE) e o Erro Médio Absoluto (MAE), por refletirem a capacidade de ajuste, a precisão e a magnitude média dos erros. Além dessas, também foram calculados o viés médio, o desvio padrão dos resíduos e o coeficiente de variação (CV), empregados como indicadores complementares de tendência e estabilidade.

A validação dos modelos foi conduzida pelo método de validação cruzada do tipo k-fold ($k = 10$), a fim de reduzir o risco de sobreajuste e garantir maior robustez estatística. Essa abordagem permitiu uma comparação justa entre os diferentes algoritmos, assegurando consistência na avaliação de suas estimativas.

4. Resultados e Discussões

A Tabela 1 apresenta as métricas de desempenho obtidas para os diferentes modelos de aprendizado de máquina aplicados à estimativa do nível da água na

Represa do Broa. O modelo de referência (SWOT isolado) obteve coeficiente de determinação ($R^2 = 0,786$), com erro médio absoluto (MAE) de 3,736 m e viés de +3,736 m, indicando superestimação sistemática dos níveis em relação à telemetria in situ. Ou seja, em média, os valores derivados diretamente do SWOT se mantêm cerca de 3,7 m acima do valor real registrado, o que reforça a necessidade de estratégias de correção (para efeitos de ondulação geoidal, por exemplo).

Tabela 1. Métricas de desempenho dos modelos aplicados à estimativa do nível da água na Represa do Broa.

Comparação de desempenho dos modelos					
Métricas aplicadas ao nível da Represa do Broa					
Modelo	R^2	RMSE	MAE	Viés	DP
SWOT isolado	0.786	3.736	3.736	3.736	0.051
RF (sem área)	0.914	0.032	0.025	-0.002	0.033
RF + Área	0.926	0.031	0.024	-0.001	0.032
Regressão (sem área)	0.786	0.050	0.038	0.000	0.051
Regressão + Área	0.792	0.049	0.035	0.000	0.050
SVM (sem área)	0.851	0.043	0.032	0.004	0.044
SVM + Área	0.881	0.038	0.027	0.005	0.039

Fonte: Elaborado pela autora.

Entre os modelos supervisionados, o Random Forest com a variável área apresentou o melhor desempenho, atingindo $R^2 = 0,926$ e erros

substancialmente reduzidos (MAE = 0,024 m; RMSE = 0,031 m), com viés próximo de zero (+0,001 m). Isso indica que o modelo praticamente eliminou o erro

sistemático do SWOT, mantendo elevada acurácia e precisão. Em termos percentuais, o Random Forest reduziu o erro absoluto médio em 99,35% em relação ao SWOT isolado.

O modelo SVM com área também apresentou resultados satisfatórios, com $R^2 = 0,881$, $MAE = 0,027$ m e viés de $-0,005$ m, o que indica uma leve subestimação do nível da água. Apesar de não alcançar o mesmo desempenho do Random Forest, obteve melhorias expressivas em relação ao SWOT isolado, reduzindo o erro em cerca de 99,3%.

A Regressão Linear com área, por sua vez, apresentou desempenho inferior ($R^2 = 0,792$; $MAE = 0,035$ m), ainda que tenha corrigido parcialmente o viés do SWOT. O modelo mostrou tendência a subestimar os valores observados, com viés de $-0,005$ m. Isso sugere que,

embora simples, o modelo linear não consegue capturar adequadamente as relações não lineares entre as variáveis preditoras.

Esses resultados estão ilustrados nos gráficos de dispersão (Figura 3), nos quais observa-se que:

- O Random Forest + Área apresenta alinhamento quase perfeito dos valores observados e preditos, confirmando sua robustez;
- O SVM + Área mostra alta aderência à linha de referência, mas com dispersão levemente maior em relação ao Random Forest;
- A Regressão Linear + Área apresenta dispersão mais acentuada, principalmente nos extremos da série.

Desempenho dos modelos na estimativa do nível de água

Níveis de água estimados em comparação aos dados observados

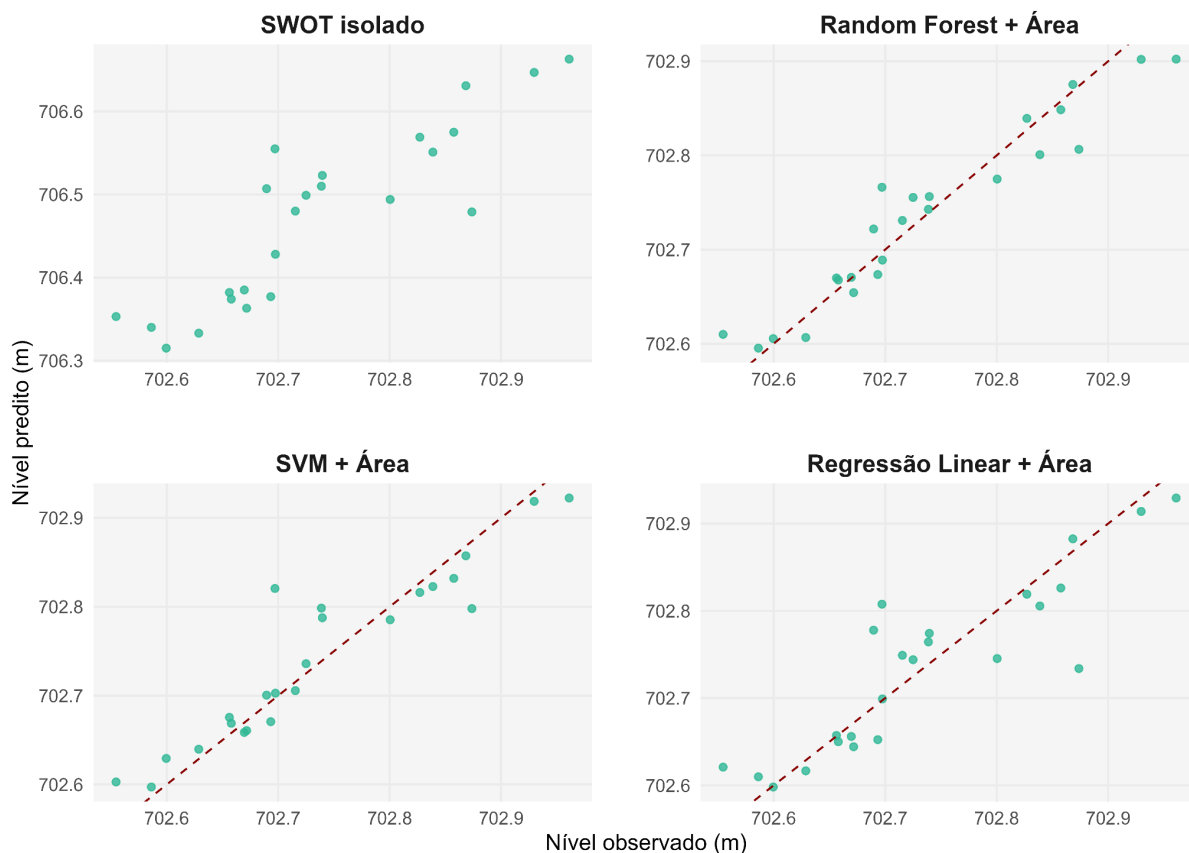


Figura 3. Gráficos de dispersão entre valores observados (telemetria in situ) e preditos (modelos). A linha tracejada vermelha representa a linha 1:1 (perfeita concordância). Fonte: Elaborado pela autora com uso do software R (R CORE TEAM, 2025).

Complementarmente, a análise dos resíduos (Figura 4) reforça esses achados. O SWOT isolado exibe resíduos deslocados positivamente, evidenciando a superestimação sistemática. Em contraste, os modelos de aprendizado de máquina apresentam distribuições de resíduos centradas em torno de zero, com baixa variabilidade. O Random Forest é o

que apresenta menor amplitude e maior simetria, indicando maior confiabilidade nas previsões. O SVM também mostra distribuição concentrada, embora ligeiramente mais dispersa que o Random Forest. A Regressão Linear, por outro lado, apresenta maior variabilidade e outliers mais pronunciados, confirmando seu desempenho inferior.

Comparação de Resíduos por Modelo

Distribuição dos erros

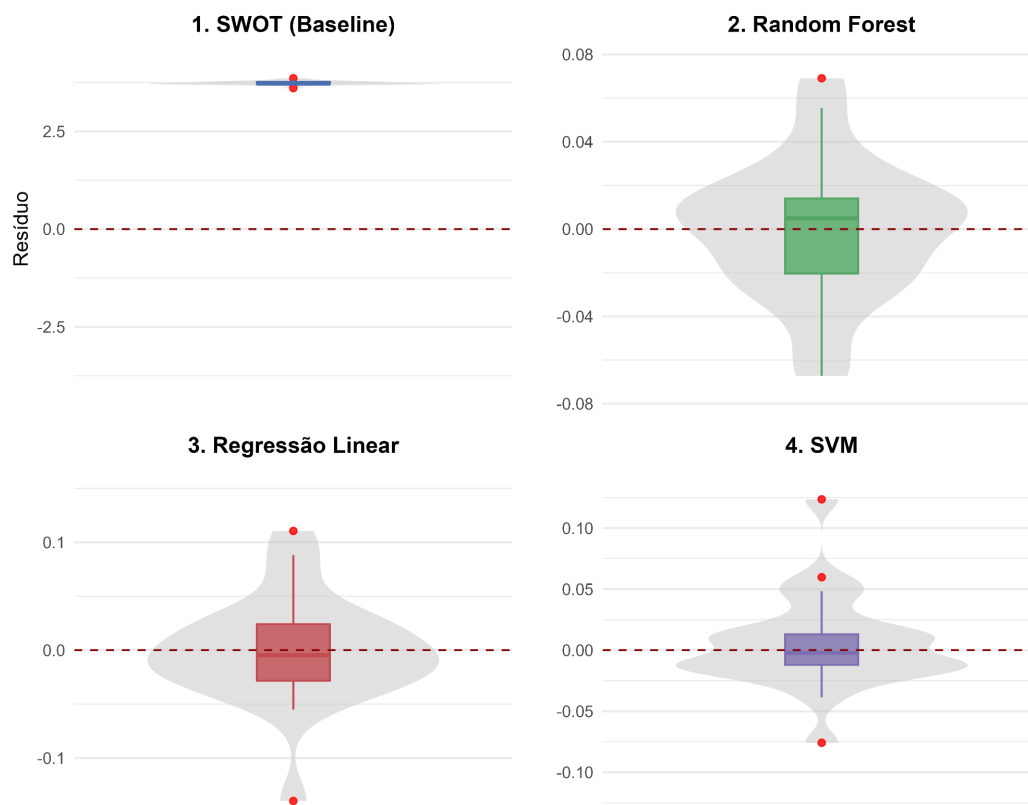


Figura 4. Distribuição dos resíduos (predito – observado) para cada modelo. Fonte: Elaborado pela autora com uso do software R (R CORE TEAM, 2025).

Essa interpretação é fortalecida pelos resultados do teste t pareado, que comparou os erros absolutos do SWOT isolado com os obtidos pelos modelos de aprendizado de máquina. Em todos os casos, a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$), confirmando que a inclusão da área inundada como variável preditora melhora substancialmente o desempenho das estimativas. O Random Forest + Área apresentou diferença média de $-3,71$ m em relação ao SWOT, $t(23) = -335,39$, $p < 0,001$, IC95% $[-3,73, -3,69]$. A Regressão

Linear + Área obteve diferença de $-3,70$ m, $t(23) = -300,58$, $p < 0,001$, IC95% $[-3,73, -3,68]$. Já o SVM + Área apresentou diferença de $-3,71$ m, $t(23) = -352,96$, $p < 0,001$, IC95% $[-3,73, -3,69]$.

Em termos práticos, os modelos reduziram os erros absolutos em aproximadamente 3,7 metros em comparação ao SWOT isolado. Embora a diferença média tenha sido semelhante entre os algoritmos, a magnitude do valor de t variou, refletindo diferenças na dispersão dos resíduos. O SVM apresentou a maior magnitude ($|t| =$

352,96), indicando menor variabilidade nas diferenças, enquanto a Regressão Linear teve o menor valor ($|t| = 300,58$), confirmando sua maior dispersão residual. Dessa forma, os testes estatísticos reforçam a análise gráfica: todos os modelos superaram significativamente o SWOT isolado, sendo o Random Forest o de melhor equilíbrio entre precisão e consistência.

5. Conclusões

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que a utilização de algoritmos de aprendizado de máquina, utilizando a área inundada como variável preditora, demonstrou-se uma estratégia extremamente eficaz para a correção sistemática dos erros presentes nas estimativas de nível de água derivadas exclusivamente do satélite SWOT. O modelo de referência (SWOT isolado) apresentou um viés positivo considerável, superestimando os níveis de água em aproximadamente 3,7 metros, possivelmente em razão de diferentes modelos geoidais adotados nos dados in situ e nas estimativas por satélite, que acabam limitando significativamente sua aplicação prática para monitoramento preciso.

Dentre os modelos testados, o algoritmo Random Forest emergiu como o mais robusto e eficiente, ao modelar a relação não linear entre área e nível

d'água, praticamente eliminando o viés sistemático (viés de +0,001 m) e alcançando excelentes métricas de precisão ($R^2 = 0,926$, MAE = 0,024 m). Seu desempenho, visualmente confirmado pelo alinhamento quase perfeito entre valores previstos e observados, o consolida como o método preferencial para a pós-processamento dos dados do SWOT na Represa do Broa.

O modelo de SVM também apresentou um desempenho altamente satisfatório com a variável de área, com uma melhoria de 99,3% em relação ao SWOT isolado. Por outro lado, a Regressão Linear mostrou-se inadequada para capturar a complexidade não linear da relação entre área e nível, resultando no pior desempenho entre os modelos supervisionados.

A significância estatística comprovada pelo teste t pareado confirma que a correção via aprendizado de máquina com a incorporação da área inundada representa uma melhoria substantiva e confiável. Portanto, a principal conclusão deste estudo é que a integração da variável "área" é relevante, e que o modelo Random Forest parece ser a ferramenta mais adequada para explorar essa relação e gerar estimativas de nível de água mais confiáveis e acuradas para o corpo hídrico em estudo.

6. Referências Bibliográficas

- Almikaael, W., Čubanová, L., & Šoltész, A. (2022). Hydrological drought forecasting using machine learning - Gidra River case study. *Water*, 14(3), 387. <https://doi.org/10.3390/w14030387>.
- Andrade, C. W. L., Oliveira, T. H., Montenegro, S. M. G. L., & Singh, V. P. (2020). Climate change impact assessment on water resources under RCP scenarios: A case study in Mundaú River Basin, Northeastern Brazil. *International Journal of Climatology*, 40(3), 1517–1534. <https://doi.org/10.1002/joc.6751>.
- Argenton, É. C. (2004). *Limnologia, balneabilidade e impactos ambientais: Uma análise temporal e espacial na represa do Lobo (Broa), Itirapina/Brotas - SP* [Dissertação de mestrado, Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo]. Repositório da USP. <https://doi.org/10.11606/D.18.2016.tde-24052016-143033>.
- Biancamaria, S., Lettenmaier, D. P., & Pavelsky, T. M. (2016). The SWOT mission and its capabilities for land hydrology. *Surveys in Geophysics*, 37(2), 307–337. <https://doi.org/10.1007/s10712-015-9346-y>.
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
- Campregher, R., & Martins, R. C. (2017). O “Modelo Broa” e a produção de conhecimento científico sobre o meio ambiente. *Desenvolvimento e Meio Ambiente*, 40, 329–344. <https://doi.org/10.5380/dma.v40i0.49243>.
- Fekete, B. M., Birkett, C., Andreu, A., Choulga, M., Crétaux, J. F., et al. (2021). Observations, monitoring and data management. In J. Martinez, R. Esteves, & J. S. Pereira (Eds.), *Handbook of water resources management: Discourses, concepts and examples* (pp. 385–442). Cham: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60147-8_13.
- Fernandez, D. E. (2017). *SWOT mission performance and error budget* (JPL D-79084) [Relatório técnico]. NASA Jet Propulsion Laboratory.
- Mello, C. R., Norton, L. D., Curi, N., & Avelar, A. S. (2021). Climate change impacts on water resources of the largest hydropower plant reservoir in Southeast Brazil. *Water*, 13(11), 1560.

- <https://doi.org/10.3390/w13111560>. Limnological Society.
- Mountrakis, G., Im, J., & Ogole, C. (2011). Support vector machines in remote sensing: A review. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*, 66(3), 247–259. <https://doi.org/10.1016/j.isprsjprs.2010.11.001>.
- Mosavi, A., Ozturk, P., & Chau, K. W. (2018). Flood prediction using machine learning models: Literature review. *Water*, 10(11), 1536. <https://doi.org/10.3390/w10111536>.
- NASA. (2022). *Surface Water and Ocean Topography (SWOT)*. Retrieved August 22, 2025, from <https://swot.jpl.nasa.gov/>.
- Planet Labs. (2025). *PlanetScope imagery product specifications*. Planet Labs PBC. Retrieved from <https://www.planet.com/>.
- R Core Team. (2025). *R: A language and environment for statistical computing* (Version 4.5.1). R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.r-project.org>.
- Tundisi, J. G., & Matsumura-Tundisi, T. (1995). The Lobo-Broa ecosystem research. In J. G. Tundisi, C. E. M. Bicudo, & T. Matsumura-Tundisi (Eds.), *Limnology in Brazil* (pp. 219–243). Brazilian Academy of Sciences and Brazilian



**Asociación de Universidades
GRUPO MONTEVIDEO**



**UNIVERSIDAD
NACIONAL ✦
DE TUCUMÁN**



