

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

REVISTA FARMACÉUTICA

Rev. Farm. 167 — N° 1 — 2025



BUENOS AIRES – ARGENTINA

ISSN 0034-9496

REVISTA FARMACÉUTICA

ISSN 0034-9496

Editada por la
Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
Personería Jurídica Resol. N° 1762-30/8/1968

CONSEJO DIRECTIVO 2024-2026

Presidente

Acad. Virginia Martino

Vice-Presidente

Acad. Norma Sterin de Speziale

Secretario General

Acad. Pablo Quiroga

Prosecretario

Acad. Rolando Rossi

Tesorero

Acad. José Oyhamburu

Protesorero

Acad. Nélida Mondelo

Vocales Titulares

Acad. Gabriel Gutkind
Acad. Juan Pablo F.C. Rossi

Vocales Suplentes

Acad. Nilda E. Fink
Acad. Marcelo C. Nacucchio

Revisores de Cuentas

Acad. María Cristina Añon
Acad. Carlos Alberto Fosatti
Acad. Francisco J. E. Stefano

Volumen 167 N° 1 Año 2025

Fundada en 1858

**COMITÉ DE PUBLICACIÓN
EDITORIAL BOARD**

Coordinador

Acad. Marcelo L. Wagner

Co-coordinador

Acad. Alberto Gurni

Acad. Juan Pablo F.C. Rossi

Miembros

Acad. Gabriel Gutkind

Acad. Silvia Hajos

Acad. Marcelo C. Nacucchio

Acad. Maria Luz Pita Martín de Portela

Acad. Rolando Rossi

Editada por la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
Junín 956 P.P. C1113AAD, Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: acad@ffyb.uba.ar

Página web: <http://www.anfyb.com.ar>

La presente edición se terminó de imprimir en Julio de 2025

Las ideas que se exponen en la Revista son de exclusiva responsabilidad de los autores
y no reflejan necesariamente la opinión de la **Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica**.

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ACADEMICOS TITULARES

Acad. Daniel Allemandi
Acad. María Cristina Añón
Acad. Claudio Bernal
Acad. José María Delfino
Acad. Alberto Díaz
Acad. Jorge Errecalde
Acad. Nilda Fink
Acad. Carlos A. Fossati
Acad. Andrea Gamarnik
Acad. Jorge Geffner
Acad. Alberto Gurni

Acad. Gabriel O. Gutkind
Acad. Silvia Hajos
Acad. Ricardo Kratje
Acad. Manuel Limeres
Acad. Rubén H. Manzo
Acad. María Luz Martínez
Acad. Virginia Martino
Acad. Nélide Mondelo
Acad. Rafael Mora
Acad. Marcelo C. Nacucchio
Acad. José Oyhamburu
Acad. Santiago D. Palma

Acad. María Luz Pita Martín de Portela
Acad. Marco Pizzolato
Acad. Pablo Quiroga
Acad. Victor Romanowski
Acad. Juan Pablo F.C. Rossi
Acad. Rolando Rossi
Acad. Ángela R. Solano
Acad. Francisco J. E. Stefano
Acad. Norma Sterin de Speziale
Acad. Dora Tombari
Acad. Marcelo Luis Wagner

ACADEMICOS EMÉRITOS

Acad. Sem M. Albonico
Acad. Arnaldo L. Bandoni
Acad. Carlos M. Baratti
Acad. Nestor O. Caffini

Acad. Clyde N. Carducci
Acad. Ricardo A. Caro
Acad. Miguel A. Caso
Acad. Mateo Chekherdeman
Acad. Héctor I. Giuliani

Acad. Gabriel Mato
Acad. Edgardo Poskus
Acad. Modesto C. Rubio
Acad. Marta M. Salseduc

ACADEMICOS HONORARIOS

Acad. Juan Carlos Bagó
Acad. Ramón A. de Torres

Acad. Benito del Castillo García
Acad. Mirtha Flawiá

Acad. Federico Mayor Zaragoza
Acad. Juana María Pasquini

ACADEMICOS CORRESPONDIENTES

Acad. Carlos Bregni
Acad. Marcelo O. Cabada
Acad. Oscar H. Fay
Acad. Raul C. Fazio
Acad. Silvia Gold

Acad. Elsa M. Nadalin
Acad. Santiago D. Palma
Acad. Ana Maria Pechen D'Angelo
Acad. Gabriela del Valle Perdigón
Acad. Clelia M. Riera

Acad. Daniel O. Sordelli
Acad. Marcelo D. Squassini
Acad. Alejandro Vila
Acad. María Guillermina Volonté

ACADEMICOS CORRESPONDIENTES EN EL EXTERIOR

Alemania

Acad. Pablo Steinberg

Chile

Acad. Aquiles Arancibia Orrego

Acad. Rosa I. Morán Gana

Colombia

Acad. Fleming Martinez Rodríguez

Cuba

Acad. Ricardo Galvis

Acad. Héctor Zayas Bazán y Perdomo

Ecuador

Acad. Julio E. Aráoz

Acad. Eduardo Goetchel

España

Acad. María Jose Alonso Fernández

Acad. M. del Carmen Francés Causapé

Acad. Eduardo Mariño Hernámdez

Acad. Ángel Montero Carcaboso

Acad. Antonio M. Rabasco Álvarez

Acad. Alberto Ramos Cormenzana

Acad. Bartolomé Ribas Ozonas

Acad. Miguel Ylla Catalá Genis

Acad. Francisco Zaragoza García

Estados Unidos

Acad. Jorge R. Barrio

Acad. Jorge D. Brioini

Acad. Silvio Gutkind

Acad. Fernando Muzzio

Francia

Acad. Jean Marc Aïache

Acad. Paul Fleury

Acad. Carlos Soto

Acad. Natalio Vita

Italia

Acad. Stefano Govoni

Panamá

Acad. Ceferino Sánchez

Uruguay

Acad. Jorge Ares Pons

Acad. Pietro Fagiolino

Acad. Raquel Lombardo de Bertolaza

Acad. Patrick Moyna

Acad. Anibal A. Olmos Ferreira

Acad. Oscar Polla Bermúdez

Acad. Joaquín E. Royer Meicoso

SUMARIO

Investigación, desarrollo y producción de biofármacos Un recorrido que desafía el vínculo entre lo público y lo privado Research, development and production of biopharmaceuticals A path that challenges the link between the public and the private Ricardo Kratje	9
Certezas e incertidumbres del efecto bioquímico-nutricional de los isómeros de ácidos grasos sobre el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles Certainties and uncertainties of the biochemical-nutritional effects of fatty acid isomers on the non-communicable chronic diseases risk Carolina D. Gerstner, Juliana Sain, Ignacio G. Scanarotti, Claudio A. Bernal	33
Detección de problemas relacionados con el uso de bisacodilo comprimidos por sonda nasogástrica en un hospital de rehabilitación Detection of bisacodyl use related problems when administered through a nasogastric tube in a rehabilitation hospital Karin F. Costa, Gabriela E. Constante, Daniela R. Espada, Karina P. Szydlowski, Ana N. Philippi, Marcela A. Romero	45
Memoria de la creación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica Memory of the creation of the Pharmacy and Biochemical College Rafael A. Mora	51

INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y PRODUCCIÓN DE BIOFÁRMACOS UN RECORRIDO QUE DESAFÍA EL VÍNCULO ENTRE LO PÚBLICO Y LO PRIVADO

Ricardo Kratje

Laboratorio de Cultivos Celulares, Centro Biotecnológico del Litoral, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB), Universidad Nacional del Litoral (UNL), Ciudad Universitaria – Edificio FBCB 3° Piso (Ala Norte), Ruta Nacional N° 168, km 472 C.C. 242, CPA S3000ZAA, Santa Fe, Pcia. de Santa Fe, República Argentina. rkratje@fbc.unl.edu.ar

Conferencia de incorporación como Académico Titular de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, que tuvo lugar el día 25 de abril de 2024 en la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA).

<https://www.youtube.com/watch?v=qi97XnnZ2hg>

RESUMEN

En líneas generales, un biofármaco es una proteína empleada con fines terapéuticos o de diagnóstico in vivo producida por células modificadas genéticamente (células recombinantes); es decir, un biofármaco no se obtiene tan solo mediante su extracción directa de una fuente biológica nativa. Los primeros productos se obtuvieron a partir de microorganismos recombinantes, principalmente *Escherichia coli*, tales como la insulina en 1982 y la somatotropina en 1985. La primera glicoproteína recombinante aprobada para terapia humana fue el activador tisular del plasminógeno, obtenido en 1987 a partir de células recombinantes derivadas del ovario de un hámster chino adulto (Chinese hamster ovary, CHO). La segunda fue la eritropoyetina humana dos años más tarde, también producida en células CHO recombinantes. Hasta junio de 2022, existían 443 productos bioterapéuticos con licencias activas en la Unión Europea y en EE.UU., siendo la mayoría de ellos proteínas recombinantes, excepto 37. De estos últimos, 26 son productos basados en ácidos nucleicos (entre ellos, 4 corresponden a vacunas anti-COVID-19), y los restantes 11 son productos basados en células genéticamente modificadas: de ellas, 10 usan células autólogas principalmente para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, y la restante emplea células T alogénicas para evitar la enfermedad de injerto contra huésped durante el trasplante de células madre hematopoyéticas. Por otro lado, 118 productos biosimilares están aprobados y alrededor de 7.800 productos innovadores están actualmente en desarrollo, de los cuales más de 1.000 ya han alcanzado la última etapa de evaluación (fase clínica III). En esta conferencia se exponen los siguientes aspectos: i) Biofármacos: productos innovadores y biosimilares; ii) el desarrollo de procesos de producción de productos biosimilares y su vinculación con la *spin-off* Zelltek; iii) el desarrollo de candidatos a productos innovadores, encarado por la *spin-off* BioSynaptica, y iv) el impacto de la vinculación público-privada en el grupo de trabajo del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL).

SUMMARY

RESEARCH, DEVELOPMENT AND PRODUCTION OF BIOPHARMACEUTICALS A PATH THAT CHALLENGES THE LINK BETWEEN THE PUBLIC AND THE PRIVATE

A biopharmaceutical is –in general– a protein, used for therapeutic or diagnostic purposes in vivo, and produced by genetically modified cells (recombinant cells); that is, a biopharmaceutical is not obtained solely by direct extraction from a native biological source. The initial products were derived from recombinant microorganisms, particularly *Escherichia coli*, including insulin in 1982 and somatotropin in 1985. The first recombinant glycoprotein approved for human therapy was tissue plasminogen activator in 1987, obtained from recombinant cells derived from the ovary of an adult Chinese hamster (CHO). The second was human erythropoietin in 1989, also produced in recombinant CHO cells. As of June 2022, there were 443 licensed biotherapeutic products in the EU and USA, mostly recombinant proteins, with 37 exceptions. Of the latter, 26 are products based on nucleic acids (among them, 4 correspond to anti-COVID-19 vaccines), and the remaining 11 are products based on genetically modified cells: of them, 10 use autologous cells mainly for the treatment of different types of cancer, and the remaining one uses allogeneic T cells to avoid graft-versus-host disease during hematopoietic stem cell transplantation. Currently, 118 biosimilar products are approved, and about 7,800 innovative products are in development, with over 1,000 in clinical phase III. This conference covers: i) Biopharmaceuticals: innovative and biosimilar products; ii) the development of production processes for biosimilar products, and its link with the spin-off. Ittek; iii) the development of innovative product candidates, undertaken by the *spin-off* BioSynaptica, and iv) the impact of public-private linkage on the working group of the Litoral Biotechnology Center (FBCB-UNL).

Palabras clave: biofármaco, *spin-off* universitaria, vinculación público-privada

Key words: biopharmaceutical, university spin-off, public-private linkage

INTRODUCCIÓN

En líneas generales, un biofármaco es una proteína empleada con fines terapéuticos o de diagnóstico *in vivo* producido por células modificadas genéticamente (células recombinantes); es decir, un biofármaco no se obtiene tan solo mediante su extracción directa a partir de una fuente biológica nativa (Walsh, 2002).

Los primeros productos –aprobados a comienzos de la década de 1980– se obtuvieron a partir de microorganismos recombinantes, principalmente *Escherichia coli*, tales como la insulina y la hormona de crecimiento humanas. La primera glicoproteína recombinante aprobada para terapia humana fue el activador tisular del plasminógeno en 1986 [Activase®; Genentech (San Francisco, California, EE. UU.); actualmente perteneciente a Roche (Basilea, Suiza)], obtenido a partir de células recombinantes derivadas del ovario de un hámster chino adulto (Chinese hamster ovary, CHO). La segunda fue la eritropoyetina humana (hEPO) en 1989 [Epogen®; Amgen (Thousand Oaks, California, EE.UU.)], también producida en células CHO recombinantes (Pavlou & Reichert, 2004).

Hasta junio de 2022, existían 443 productos bioterapéuticos con licencias activas en la Unión Europea y EE. UU. [541 biofármacos aprobados, conteniendo 435 ingredientes farmacéuticos activos (IFA) diferentes; 98 retirados], siendo la mayoría de ellos proteínas recombinantes [$n = 406 = 91,6\%$; y de ellos 223 (54,9 %) corresponden a anticuerpos monoclonales recombinantes), excepto 37. De estos 37 biofármacos –que no son proteínas recombinantes–, 26 son productos basados en ácidos nucleicos (entre ellos, 4 corresponden a vacunas anti-COVID-19), y los restantes 11 son productos basados en células genéticamente modificadas: de ellas, 10 usan células autólogas (es decir, células provenientes del propio paciente, que son modificadas genéticamente *in vitro* y luego, transfundidas nuevamente a dicho paciente) principalmente para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, y la restante, emplea células T alogénicas para evitar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH, o GVHD por las siglas en inglés de *Graft Versus-Host-Disease*) durante el trasplante de células madre hematopoyéticas. Por otro lado, 118 productos biosimilares están aprobados [83 biosimilares en la Unión Europea (de ellos, 10 fueron posteriormente retirados) y 35 biosimilares en EE.UU.). Cabe destacar que alrededor de 7.800 productos innovadores están actualmente en desarrollo, de los cuales más de 1.000 ya han alcanzado la última etapa de evaluación (fase clínica III). Respecto a la enfermedad *target* a la cual están dirigidos estos desarrollos, el cáncer sigue siendo la indicación más común, junto con otras que incluyen trastornos genéticos, enfermedades cardiovasculares, así como trastornos neurológicos, oculares y sanguíneos. Y, con respecto a la clase de los productos biofarmacéuticos en desarrollo, casi un tercio [$n = 2.533$]; corresponde a anticuerpos monoclonales recombinantes, por lo que cabe esperar que continúen siendo la categoría más destacada de biofármacos genuinamente nuevos que lleguen al mercado. Y, si bien actualmente es sustancialmente menor el número de biofármacos en desarrollo que no son de naturaleza proteica, es notable su incremento: se están evaluando 348 productos para terapias con células modificadas genéticamente, y 546 productos basados en ácidos nucleicos. En resumen, la industria biofarmacéutica conserva una sólida cartera de productos experimentales (Walsh & Walsh, 2022).

Por otro lado, es notable el formidable crecimiento del segmento de los biofármacos con respecto al mercado global de la industria farmacéutica, tendencia que se sostiene desde 2004. Ya entonces, las empresas sin una sólida cartera de productos biofarmacéuticos tenían dificultades para mantener su posición en el mercado (Aitken & Gray, 2005). Para 2023, el 35,7 % del mercado global farmacéutico corresponde al de biofármacos, ya que el mercado farmacéutico mundial total se estimó en alrededor de 1,60 billones de dólares estadounidenses (Mikulic, 2024), mientras que el segmento de los productos biofarmacéuticos fue de 5,72 mil millones de dólares estadounidenses (Fortune Business Insights, 2024).

En esta presentación se expondrán los siguientes aspectos referidos exclusivamente a biofármacos de naturaleza proteica:

- Biofármacos: productos innovadores y biosimilares.
- El desarrollo de procesos de producción de productos biosimilares y su vinculación con la *spin-off* Zelltek.
- El desarrollo de candidatos a productos innovadores, encarado por la *spin-off* BioSynaptica.
- El impacto de la vinculación público-privada en el grupo de trabajo del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL).

Biofármacos: productos innovadores y biosimilares

El desarrollo de los métodos de biología molecular abrió la puerta a posibilidades prácticamente ilimitadas para la producción de proteínas recombinantes. Se define como biofármaco innovador a aquel producto medicinal que

–a nivel mundial– por primera vez está autorizado para su comercialización por parte de la autoridad sanitaria de un determinado país y se considera como el producto medicinal de referencia. La gran mayoría de los biofármacos innovadores se introdujeron en el mercado europeo y estadounidense. Su comercialización está protegida mediante patentes de producto.

Actualmente, los anticuerpos monoclonales recombinantes (mAb) son la categoría más destacada de productos biofarmacéuticos innovadores que salen al mercado. En 2021 el valor de ventas globales anuales de mAb, expresado como porcentaje del total de ventas globales de biofármacos basados en proteínas, fue superior al 80 % (Walsh & Walsh, 2022). Los primeros productos biofarmacéuticos aprobados en Europa y EE. UU. corresponden a comienzos de la década de 1980. La mayoría de esta primera generación de biofármacos puede clasificarse como “proteínas de reemplazo simple”; es decir, proteínas que muestran una secuencia de aminoácidos idéntica a la de una proteína humana nativa y se administran para reemplazar o aumentar los niveles de esa proteína (Walsh, 2004). El primer desarrollo de un biofármaco fue llevado a cabo en 1978 por investigadores de la empresa Genentech (San Francisco, California, EE. UU.; actualmente perteneciente a Roche de Basilea, Suiza), que prepararon la primera insulina humana expresada en *Escherichia coli*. Posteriormente, Genentech firmó un acuerdo con la empresa Eli Lilly (Indianápolis, Indiana, EE. UU.) para su comercialización, que fue aprobada por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) en 1982 con el nombre registrado de Humulin® (Quianzon & Cheikh, 2012).

Comenzando a mediados de la década de 1990, una proporción cada vez mayor de productos biofarmacéuticos se han diseñado de alguna manera para mejorar su eficacia terapéutica. Se los define como biofármacos innovadores de segunda generación (Walsh, 2004), y comprenden tanto a los productos biomejorados o biobetters como a los así llamados “biofármacos de continuación” (*me-too biopharmaceuticals*), biofármacos independientes (*standalone biopharmaceuticals*), y más recientemente también a los “productos biofarmacéuticos derivados” (*spin-off biopharmaceuticals*):

- El “producto biomejorado” o *biobetter* es una adaptación mejorada del biofármaco innovador, que busca mejorar su eficacia en uno o más aspectos en comparación con la molécula de referencia, basándose en su misma estructura, y destinado al mismo objetivo terapéutico (Torres-Obreque *et al.*, 2022).
- El “biofármaco de continuación” o *me-too biopharmaceutical* también comparte el mismo objetivo terapéutico que un biofármaco innovador, pero no necesariamente está estructuralmente basado en él (Aronson & Green, 2020). Por ejemplo, los productos bioterapéuticos anti-factor de necrosis tumoral alfa (*anti-TNFα*, *anti-tumor necrosis factor alpha*) son un grupo de *me-too biopharmaceuticals*, que comparten el mismo objetivo terapéutico para el tratamiento de diferentes enfermedades de tipo inflamatorio, como artritis reumatoidea y artritis psoriásica, entre otras, aunque no son idénticos en estructura; como -por ejemplo- el anticuerpo quimérico infliximab [*Remicade*®; Centrocort, que es una filial de Johnson & Johnson (Malvern, Pensilvania, EE.UU.)], el anticuerpo humanizado certolizumab pegol [*Cimzia*®; Union Chimique Belge (Bruselas, Bélgica), y el anticuerpo humano adalimumab [*Humira*®; AbbVie (North Chicago, Illinois, EE.UU.)].
- El biofármaco independiente o *standalone biopharmaceutical* corresponde estrictamente de acuerdo con la etimología de su nombre a cualquier biofármaco innovador. No obstante, suele aplicarse esta definición particularmente cuando el biofármaco en cuestión es similar a uno ya aprobado y utilizado terapéuticamente, pero para su aprobación se aplicó las mismas normativas de la de un nuevo medicamento; y, por ello, no se trata de un biofármaco biosimilar (Gámez-Belmonte *et al.*, 2018). Por ejemplo, la epoetina theta, que se inició originalmente como un biosimilar de la rhEPO, pero que finalmente se desarrolló y comercializó como un producto independiente [*Biopoin*®, Teva (Petaj Tikva, Israel)], presumiblemente debido a diferencias en la glicosilación (Jelkmann, 2010).
- El “biofármaco derivado” o *spin-off biopharmaceutical* es un producto que contiene una droga o principio activo que deriva de otro compuesto; es decir, con una estructura similar a otro compuesto, pero con un objetivo terapéutico diferente (Aronson & Green, 2020).

Para el caso de los *biobetters*, la modulación de las propiedades de las proteínas afecta principalmente su estabilidad, solubilidad, especificidad, inmunogenicidad y farmacocinética (Marshall *et al.*, 2003). Existen diferentes estrategias útiles para la optimización racional de candidatos terapéuticos; entre ellas, cabe mencionar:

- I. Estrategia de estabilización mediante el reemplazo de las cisteínas libres (en general, por serina), evitando así la formación de enlaces disulfuro intermoleculares o intramoleculares no deseados, que genera una disminución de la agregación y mejora de la biodisponibilidad. Por ejemplo, la aldesleucina, una proteína muy similar a la interleucina-2 (IL-2), que fue aprobada en 1992 por parte de la FDA de EE. UU. [*Activase*®;

Chiron (Emeryville, California, EE. UU.; actualmente perteneciente Novartis (Basilea, Suiza)).

- II. Estrategia de mejora de las propiedades farmacocinéticas que puede conducir a una eficacia mejorada y una disminución de los efectos secundarios. De hecho, las mejoras en las propiedades farmacocinéticas pueden ser tan vitales para la eficacia de un fármaco proteico que a menudo se logran a expensas de su actividad específica. Para proteínas de bajo peso molecular, su *clearance* plasmático está dominado por la filtración renal, por lo que las estrategias para mejorar la farmacocinética consisten mayoritariamente en el aumento del tamaño efectivo del producto recombinante. Ello puede lograrse mediante:

- **PEGilación:** consiste en el agregado de polietilenglicol (PEG), unido covalentemente a la proteína recombinante. El primer producto fue peginterferón alfa-2a, aprobado en 2001 en Suiza [*Pegasys*®; Hoffmann La Roche (Basilea, Suiza)].
- **Glicosilación:** consiste en la incorporación específica de sitios de glicosilación. El primer producto fue darbeopetina alfa, aprobado en 2001 por parte de la FDA de EE. UU. [*Aranesp*®; Amgen (Thousand Oaks, California, EE. UU.)], que contiene dos cadenas adicionales de *N*-glicosilación respecto a la hEPO.
- **Productos de fusión:** consisten en dos (o potencialmente más) polipéptidos naturales (o, más habitualmente, fragmentos de ellos) unidos directamente o mediante una secuencia conectora corta. En general, uno de esos fragmentos cumple una función de reconocimiento molecular mientras que el segundo cumple una función efectora. El primer producto fue etanercept, aprobado en 1998 por parte de la FDA de EE. UU. [*Enbrel*®; Amgen (Thousand Oaks, California, EE. UU.)], que es una proteína homodimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano unido al dominio Fc de la IgG1 humana.

La expiración de las primeras patentes de biofármacos tuvo lugar a comienzos de la década de 2000, convirtiéndose así estos productos ahora sin protección de patentes -denominados *off-patent biopharmaceuticals* (Schellekens & Riff, 2002)- en un objetivo cada vez más atractivo para las empresas farmacéuticas, ya que queda habilitada la comercialización de copias de dichos productos en todos aquellos países cuya regulación en materia de propiedad intelectual incluía el reconocimiento de patentes de producto. Más adelante se hará una breve referencia a la situación de la aprobación y comercialización de copias de biofármacos innovadores en todos aquellos países -incluida la Argentina- durante el período en la cual no regía legalmente el reconocimiento de patentes de productos farmacéuticos en dichos países.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency) fue la primera agencia a nivel mundial en introducir la normativa que define y regula la aprobación de esta clase de productos. En efecto, de acuerdo con la guía N° 437/04 del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) de EMA, se define como **producto medicinal biosimilar** a aquel biofármaco que es similar a un producto medicinal que ya está autorizado; es decir, similar al producto innovador o producto medicinal de referencia. Este documento, que entró en vigor el 30 de octubre de 2005, establece los principios generales aplicables a los productos biofarmacéuticos similares, también conocidos simplemente como **biosimilares**. Desde el 30 de abril de 2015 está vigente la revisión 1 de esta guía (EMA-CHMP, 2014).

En el caso de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Comité de Expertos en Normalización Biológica (ECBS, Expert Committee on Biological Standardization) adoptó la primera guía para biosimilares en 2009. Desde el 22 de abril de 2022 está vigente la última revisión de esta guía (WHO-ECBS, 2022).

En el caso de EE. UU., la promulgación de la Ley de Innovación y Competencia de Precios de Productos Biológicos (BPCIA, Biologics Price Competition and Innovation Act) en marzo de 2010 fue un primer paso crucial en la creación de una vía abreviada viable para la concesión de licencias de biosimilares, definiendo las líneas generales de las categorías de terapias biológicas biosimilares e intercambiables. En esos momentos, ambos términos “biosimilar” e “intercachable”, eran nuevos en el contexto de los productos biológicos y el Congreso de EE. UU. ha dejado a la FDA y a los tribunales una libertad considerable para definirlos en forma más precisa (Koyfman, 2013). El documento N° FDA-2011-D-0602 es la primera guía para la industria que aborda las consideraciones de calidad para demostrar la biosimilitud de un producto proteico terapéutico con un producto de referencia. Entró en vigencia en abril de 2015 (FDA, 2015).

Curiosamente, la definición de biosimilar no es el resultado de un consenso de armonización entre las autoridades sanitarias regulatorias de cada país, adoptando cada una la suya. Así, para mencionar algunos ejemplos, resultan los siguientes términos: *similar biological medicinal product* o *biosimilar* (EMA, Unión Europea), *follow-on protein product* o *follow-on biological* (FOPP/FOB; FDA, EE.UU.), *subsequent entry biologic* (SEB; Canadá), ‘medicamento biotecnológico comparable’ de acuerdo con la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS; México), *produto biológico* o *produto biossimilar* de acuerdo con la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, Brasil), y en

nuestro país se acuñó el término ‘medicamento biológico con antecedente’ por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, Argentina).

Con posterioridad a la vigencia de la guía N° 437/04 de EMA-CHMP, el primer biosimilar aprobado fue la somatotropina (hormona de crecimiento) –producida en *Escherichia coli*– en 2006 [Omnitrope®; producida por Sandoz (Kundl, Austria)]; y el primer biosimilar producido en células CHO fue la eritropoyetina en 2007 [Binocrit®, Epoetin alfa hexal® y Abseamed®; producidas por Rentschler (Laupheim, Germany) y por Lek-BioPharm (Menges, Eslovenia); y Silapo®; producida por Norbitec (Ütersen, Alemania)]. En cambio, en EE.UU. se demoró alrededor de 10 años la aprobación de productos biosimilares, principalmente debido al lobby de las empresas farmacéuticas locales productoras de los biofármacos innovadores. Así, el primer biosimilar aprobado fue el filgrastim (rhG-CSF, recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) –producido en *Escherichia coli*– en 2015 [Zarxio®; producida por Sandoz (Kundl, Austria)]; y el primer biosimilar producido en células CHO fue el anticuerpo monoclonal quimérico infliximab en 2016 [Inflectra®; producido por Celltrion (Incheon, Corea)].

Hasta mediados de 2022, y teniendo en cuenta el nombre comercial del producto, un total de 94 biosimilares fueron aprobados en la Unión Europea o EE.UU., aunque posteriormente 10 de ellos han sido retirados por razones comerciales. Los productos autorizados se basan en 72 ingredientes activos distintos (Walsh & Walsh, 2022). De acuerdo con el informe realizado por IQVIA Holdings (oficina central en Durham, Carolina del Norte, EE.UU.) se estima que el mercado europeo total de biosimilares alcanzó los 8.800 millones de euros en 2021, representando un ahorro de 5.700 millones de euros, calculado como gasto real frente al costo del producto original (es decir, previo a la comercialización de los biosimilares). Además, el informe revela que los biosimilares lanzados recientemente en Europa lograron una penetración del 50 % en el mercado de productos originales en menos de un año, mientras que los biosimilares anteriores normalmente tardaban más de dos años en alcanzar una posición equivalente. Según la EMA, los biosimilares aprobados en la Unión Europea se consideran automáticamente intercambiables desde un punto de vista médico, aunque las decisiones relativas a la sustitución real (o sea, dispensar un medicamento en lugar de otro sin consultar al prescriptor) se toman a nivel de cada estado miembro de la Unión Europea (Troein *et al.*, 2021). En el mercado de productos biofarmacéuticos de EE. UU., la comercialización de biosimilares alcanzó el ahorro de 6.500 millones de dólares en 2020, con precios de venta promedio de biosimilares hasta un 45 % menor que el precio de los productos innovadores. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la Unión Europea, la aprobación de biosimilares y la penetración en el mercado de los EE. UU. debe superar diferentes barreras regulatorias, legales y de costos de desarrollo. En efecto, cuando la FDA aprueba la entrada al mercado de un producto biológico innovador, prohíbe a otros fabricantes de medicamentos vender biosimilares competidores durante 12 años. Durante este período, la FDA exige que las compañías farmacéuticas que deseen vender un biosimilar competidor realicen largos ensayos comparativos de eficacia para demostrar que su medicamento “no tiene ninguna diferencia clínicamente significativa” con respecto al biofármaco innovador. Y, además, el estatus de biosimilar no equivale automáticamente a la intercambiabilidad y, por lo tanto, a la sustitución del producto de referencia sin la participación del prescriptor (Katebi, 2023). Es por ello que el autor mencionado a continuación denuncia que el ahorro esperado a partir de la comercialización de biosimilares en EE.UU. es actualmente insuficiente:

Los formuladores de políticas deberían introducir más competencia y hacer que los productos biológicos sean más asequibles reformando el proceso de aprobación de la FDA para medicamentos biosimilares. Después de años de aumentos exorbitantes de los precios de los biofármacos está claro que la FDA no ha aprobado suficientes biosimilares para ofrecer una competencia sólida contra los productos biofarmacéuticos innovadores. Décadas de investigación muestran que los estándares de la ley BPCIA para aprobar biosimilares no protegen la salud y la seguridad de los pacientes estadounidenses. En cambio, han empeorado la salud de las familias al hacer que los biofármacos sean cada vez más inasequibles y fuera del alcance financiero de los pacientes que los necesitan (Katebi, 2014: 8).

Cuando en los países centrales se aprobaron los primeros biofármacos, en la mayoría de los países del mundo las regulaciones en materia de propiedad intelectual no contemplaban el reconocimiento de patentes de productos farmacéuticos. En particular, en la Argentina regía la Ley N° 111/1864 aprobada por el Honorable Congreso de la Nación Argentina (HCNA) el 28 de septiembre de 1864, y que justamente en su Artículo N° 4 establece que no son susceptibles de patentes las composiciones farmacéuticas (HCNA, 1864). Esta ley rigió hasta la promulgación de la Ley N° 24.481 con fecha 30 de marzo de 1995; y que fue observada parcialmente, sin promulgación, por el Decreto N° 548 de fecha 18 de abril de 1995 del Poder Ejecutivo Nacional, publicado en la edición

del Boletín Oficial del 21/04/1995, y finalmente la Ley N° 24.481/95 fue aprobada por el Honorable Congreso de la Nación Argentina con fecha 20 de septiembre de 1995 (HCNA, 1995). Si bien esta ley fue modificada en diferentes oportunidades, siempre se mantuvo el reconocimiento de patentes de invención para cualquier producto (incluido los productos farmacéuticos). En particular, en el Artículo N° 91 de la Ley N° 24.572 (sancionada con fecha 28/09/1995 y promulgada con fecha 18/10/1995), se prorrogó el plazo de reconocimiento de patente de invención de producto hasta el 1° de enero de 2000 (OMPI, 1995).

Este marco regulatorio beneficioso permitió la creación y consolidación de numerosas empresas farmacéuticas de capital nacional en la Argentina durante el siglo pasado. Este hecho, sumado al adecuado grado de desarrollo de la biotecnología de algunas instituciones académico-científicas de nuestro país, hizo posible que ya a fines de la década de 1980 y comienzos de la de 1990 –cuando comenzaron a aparecer en el mercado los países centrales los primeros productos biotecnológicos innovadores aplicados a la salud humana– nuestro país contaba con algunos desarrollos comerciales exitosos en base a copias de dichos biofármacos (Gutman & Lavarello, 2010, 2014). En ese entonces, la ANMAT exigía sólo ensayos de bioequivalencia para su aprobación; es decir, sólo se requería demostrar que los ensayos físicoquímicos y los de valoración de la potencia biológica del biofármaco copiado fueran equivalentes al del producto innovador. Esta normativa referida a la bioequivalencia es más sencilla y menos costosa que el desarrollo de biosimilares recomendado por el Comité de Expertos en Normalización Biológica de la Organización Mundial de la Salud mencionado *ut supra*, y que –en líneas generales– fue adoptado por la ANMAT según la Disposición N° 7129 del 14 de noviembre de 2011 (ANMAT, 2011), y modificaciones posteriores.

Actualmente se acuñó el término de “copias previstas” (*intended copies*) para los biofármacos aprobados únicamente por ensayos de bioequivalencia, y que corresponden a copias de proteínas recombinantes humanas que no se alinean con las pautas establecidas por la EMA, FDA o OMS. Por lo tanto, no son accesibles en mercados fuertemente controlados, pero se promueven en países menos regulados. Debido a que son más baratos, la accesibilidad a los productos biológicos en estos países ha aumentado. No se ha demostrado que los productos denominados *intended copies* ofrezcan la misma eficacia, calidad y nivel de seguridad que el medicamento de referencia, dada la falta de ensayos clínicos (Mascarenhas-Melo, 2024). En los últimos años, las autoridades sanitarias de un gran número de países sólo autorizan la aprobación de biofármacos biosimilares, en detrimento de los así denominados *intended copies*.

Desarrollo de un producto biosimilar

Para los productos farmacéuticos tradicionales el desarrollo y producción de copias de los productos innovadores, que se denominan productos genéricos, es relativamente sencillo. Sus ingredientes activos son compuestos producidos mediante procesos de síntesis química, y corresponden generalmente a moléculas de bajo peso molecular. Sólo se requiere demostrar que la composición química del producto genérico es idéntica a la del producto innovador y contar con un estudio de biodisponibilidad, que demuestre que las propiedades farmacocinéticas de los productos genéricos y de referencia son similares (Schellekens & Riff, 2002).

Por el contrario, la copia del biofármaco innovador no puede considerarse como equivalente genérico, dado que su principio activo no es idéntico al del producto innovador y, en consecuencia, no se emplea el término de “producto biogénico” para designarlo, sino el de producto biosimilar. Ello se debe a la complejidad inherente de los principios activos de los productos biofarmacéuticos, que se producen en células vivas mediante procesos de fabricación multifacéticos. En comparación con los fármacos constituidos por moléculas de bajo peso molecular sintetizados químicamente, los biofármacos son más sensibles a los cambios en las condiciones de fabricación. La coherencia de los procesos y productos debe basarse en un diseño y control riguroso de los procesos de fabricación, pero en última instancia la consistencia se garantiza a través de sistemas de calidad robustos. Incluso un cambio menor en cualquier componente de un sistema de calidad puede ser responsable de provocar un desvío, evolución y divergencia del producto, lo que podría afectar la calidad, seguridad, eficacia o intercambiabilidad de los productos biofarmacéuticos (Ramanan & Grampp, 2014).

En la Figura 1 se muestra en forma esquemática un típico proceso de producción de un producto biofarmacéutico, que comprende por un lado el proceso biotecnológico de producción de la proteína humana recombinante (IFA), incluyendo la generación del clon productor (Prieto, 2021), la etapa del upstream processing (Fontana & Kratje, 2021) y la del downstream processing (Amadeo, 2021); y por otro lado la etapa galénica de formulación del biofármaco.

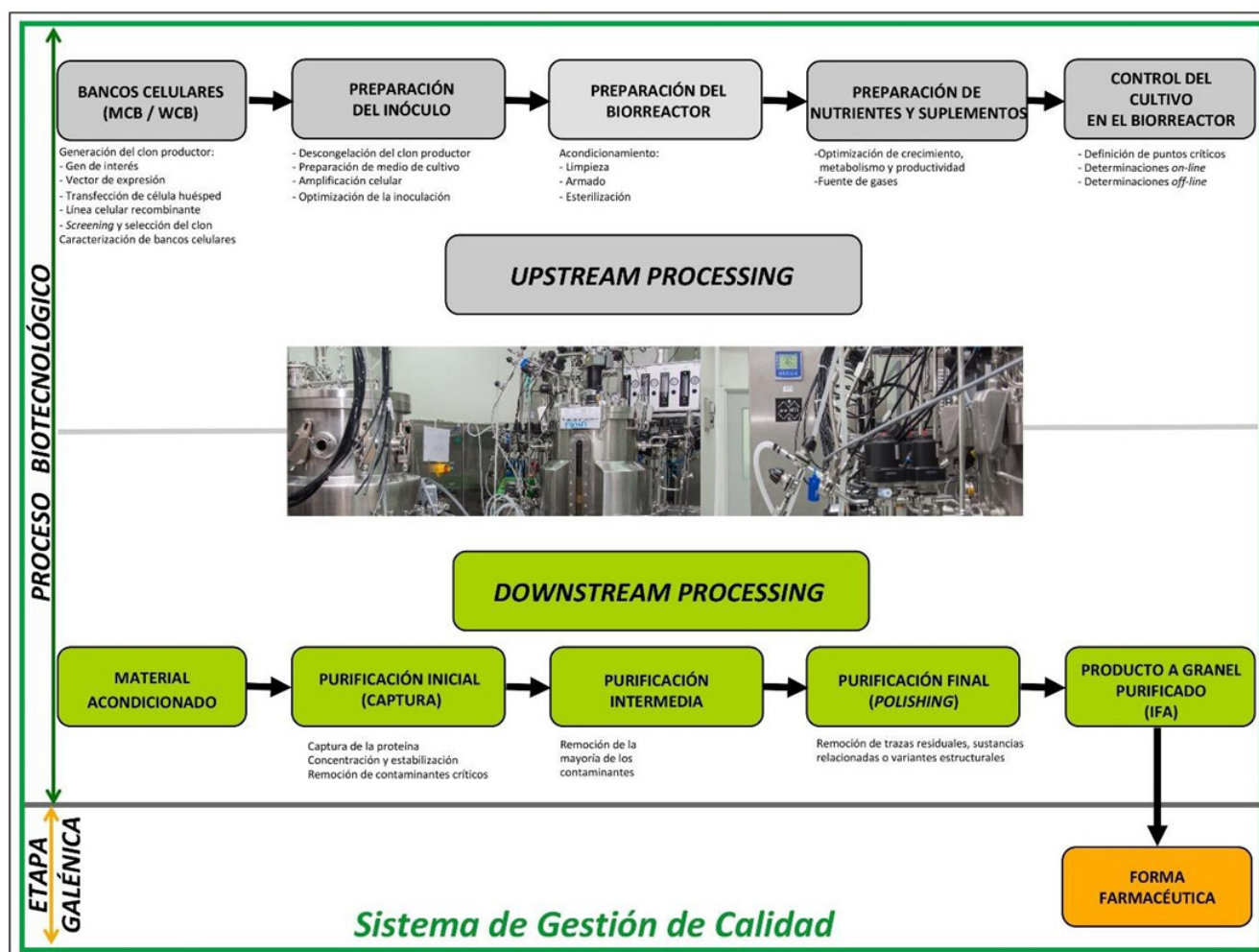


Figura 1. Esquema de un típico proceso de producción de un biofármaco.

El proceso global de producción de un biofármaco incluye el proceso biotecnológico de producción de la proteína humana recombinante o ingrediente farmacéutico activo (IFA) y la etapa galénica de formulación del medicamento.

La verdadera "fábrica" de la (glico)proteína es la célula recombinante, y es por ello que el cultivo celular ocupa un rol central en el proceso biotecnológico, que se divide en dos etapas: el proceso que ocurre "aguas arriba" del cultivo en el biorreactor (upstream processing) y el proceso de purificación o downstream processing.

Para el upstream processing se indican las subetapas referidas a la generación de los bancos del clon productor, la preparación del inóculo, acondicionamiento del biorreactor, la preparación del medio y suplementos del cultivo, el control del cultivo y el cultivo en el biorreactor.

El downstream processing se inicia con el acondicionamiento del material de partida, y suele dividirse en tres subetapas (cada una de las cuales suele incluir diferentes tipos de cromatografías como operaciones unitarias):

- 1) La purificación inicial, cuyo principal objetivo es la captura de la proteína recombinante, su concentración y estabilización y la remoción de los contaminantes críticos.
- 2) La purificación intermedia, en la cual se remueven la mayoría de los contaminantes.
- 3) La purificación final o polishing, en la cual se busca remover las trazas residuales, sustancias relacionadas o variantes estructurales de la proteína recombinante, que no deben estar presentes en el ingrediente farmacéutico activo purificado.

El proceso completo de producción de un biofármaco debe cumplir con un sistema de gestión de calidad de carácter obligatorio, que corresponden a la Buenas Prácticas de Manufactura (o también conocidas como guías GMP, por sus siglas de Good Manufacturing Practice). En la Argentina, la Disposición 2819/2004 del ANMAT fue la primera en establecer los requerimientos que se deben cumplir para la elaboración de biofármacos; actualmente está vigente la Disposición 4159/2023 (ANMAT, 2023).

Cada fabricante es responsable de su propio proceso de fabricación, y debe tenerse en cuenta que el elaborador de los productos biosimilares no tendrá acceso a los procesos de fabricación de los productos innovadores porque, en general, dicha información se resguarda como secreto industrial. Por lo tanto, será imposible para los fabricantes de biosimilares replicar con precisión el proceso de elaboración del producto innovador. Este concepto de complejidad del bioproceso fue oportunamente empleado en forma tendenciosa por las empresas que ostentan el producto innovador, pretendiendo imponer la falsa idea de que no se pueden generar copias del mismo con la misma eficacia (Kratje, 2012). A pesar de las limitaciones mencionadas, hoy en día los medicamentos biosimilares están diseñados para igualar la estructura, función y desempeño clínico de su biofármaco de referencia. El desarrollo de biosimilares es posible porque la tecnología ha avanzado hasta el punto de que se puede diseñar un nuevo biofármaco con mucha precisión. Además, los métodos analíticos son mucho más sensibles y específicos que hace unas décadas, lo que supuso una revolución en la capacidad para analizar las estructuras de las proteínas (Mascarenhas-Melo, 2024).

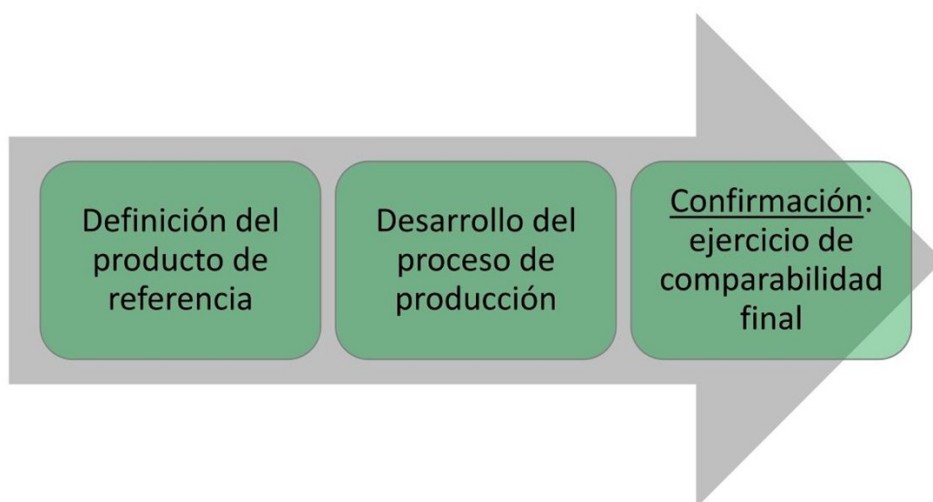


Figura 2. Desarrollo de un producto biosimilar

El desarrollo de biofármacos biosimilares conlleva desafíos interesantes, que se pueden resumir en estos tres pasos:

- 1) Definir el producto de referencia.
- 2) Desarrollar el proceso de producción.
- 3) Confirmar su biosimilitud; es decir, confirmar la comparabilidad entre un biosimilar y el producto de referencia mediante el así llamado “ejercicio de comparabilidad final”.

En resumen, los biofármacos innovadores y los productos biosimilares son conocidos por sus características complejas y su alta heterogeneidad. Por lo tanto, se reconoce que puede haber cierta variabilidad entre los productos de referencia y los biosimilares. Sin embargo, pequeñas variaciones entre el producto de referencia y el biosimilar no tienen un impacto significativo en la calidad y seguridad del producto debido al estricto proceso de desarrollo y aprobación de los biosimilares. Los biosimilares se someten a extensos estudios de comparabilidad para demostrar su alta similitud con el producto de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad. Estos estudios abarcan análisis detallados de las características fisicoquímicas y biológicas de los productos, junto con ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en humanos. A su vez, la consistencia de los procesos de producción de un producto biosimilar y del producto de referencia son análogos, ya que rigen las mismas exigencias de garantía de calidad para su producción (Halimi *et al.*, 2020).

En la Figura 2 se muestran los tres pasos que involucran el desarrollo de un producto biosimilar.

En cuanto a la definición del producto de referencia, se deberá:

- Conocer exactamente la secuencia de aminoácidos del producto innovador. Si bien ello ocurre para la mayoría de los biofármacos proteicos, para el caso de los anticuerpos monoclonales recombinantes, a veces –en las bases de datos– pueden existir ciertas incertidumbres en la secuencia de las zonas variables del anticuerpo, y para ello se la debe confirmar previamente, ya que podría darse el caso de generar un producto que tuviese la misma eficacia. Pero si en su secuencia existiera tan solo un aminoácido cambiado, se trataría de un producto innovador y su tratamiento regulatorio sería mucho más extenso y costoso.
- Algunas veces, en las farmacopeas no figuran las monografías de materia prima para determinados biofármacos. Para estos casos, y especialmente para las glicoproteínas recombinantes, se debe conocer el rango de variación de los atributos de calidad críticos del producto innovador. Como para muchos productos innovadores, éste es un dato desconocido y se debe estimar a partir del medicamento que se encuentra en el mercado. Así, a partir de la caracterización de varios lotes del producto de referencia, los cambios ocurridos en el tiempo determinan la distribución aceptable de sus variables. Este aspecto del desarrollo de un biosimilar se comprende más fácilmente mediante el ejemplo descrito en la Figura 3.

Se observa que durante todo el período de tiempo evaluado entre 2007 y 2011, el 50 % de las moléculas de etanercept del medicamento innovador Enbrel® contaban en promedio con la presencia de una molécula de fucosa proximal. Y, a su vez, a partir de mediados del año 2009, se registraron productos en el mercado que tenían un nivel disminuido (de alrededor del 30 %). Los autores conjeturan que este cambio puede ser atribuido a modificaciones en el proceso de producción de la glicoproteína recombinante. Esta información es útil para fijar el rango en que puede variar este atributo de calidad en el producto biosimilar. ¿Por qué? Porque un cambio

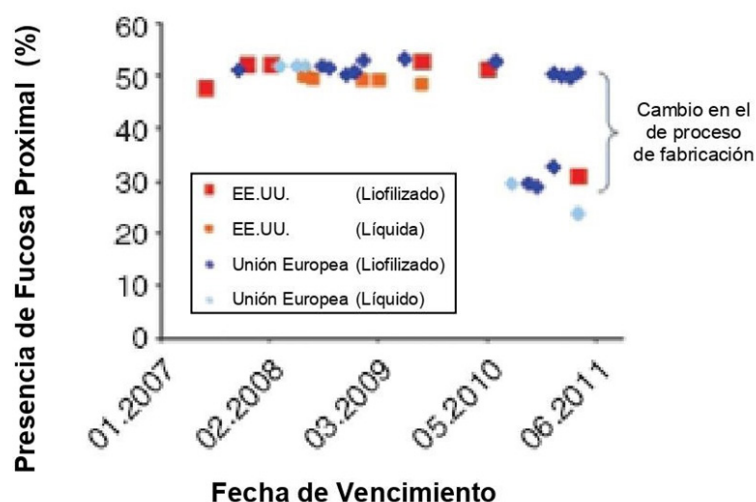


Figura 3. Variabilidad de los productos innovadores. Caso de etanercept

El etanercept es una proteína homodimérica con un peso molecular de aproximadamente 150 kDa. Cada subunidad tiene 3 sitios potenciales de N-glicosilación y 18 sitios potenciales de O-glicosilación. Para el producto innovador Enbrel® (tanto en su forma liofilizada como líquida) se muestra cómo fue variando un atributo de calidad crítico de este producto, que está relacionado con la microheterogeneidad de la estructura glicoproteica -la presencia o no de la fucosa proximal en las estructuras de N-glicosilación de la molécula- durante un determinado lapso de disponibilidad del producto en el mercado de EE.UU. y de la Unión Europea (adaptado de McCamish & Woollett, 2012). Este trabajo corresponde al desarrollo del producto biosimilar Erelzi® de Sandoz (escindido de Novartis en 2023).

de esta magnitud de un atributo de calidad debe ser denunciado por el propio fabricante a la autoridad sanitaria (en este caso, a la FDA). La información brindada por la empresa farmacéutica a la autoridad sanitaria es estrictamente confidencial, y raramente es publicada por la empresa. Es decir, no se sabe cuál es la información específica solicitada por parte de la FDA para evaluar que este cambio en la molécula de etanercept no tiene un cambio significativo en la eficacia del medicamento. No obstante, dado que, a partir de mediados del año 2009, el producto etanercept continuó siendo comercializado con el mismo nombre inicial –o sea Enbrel®– se deduce que la reducción del nivel de fucosa proximal desde 50 % a 30 % no tiene un impacto significativo (esto no es ni disminuido ni aumentado) sobre la eficacia del medicamento. Y, consecuentemente, en el producto biosimilar desarrollado, dicho atributo de calidad puede variar entre 30 % y 50 %. Claramente, se debe contar con el rango de variación del mayor número posible de los atributos de calidad del producto innovador para definir el rango que debe cumplir el producto biosimilar que se pretende desarrollar.

El segundo paso en el desarrollo de un producto biosimilar corresponde a la puesta a punto del proceso de producción a escala de laboratorio de la proteína recombinante o IFA (ver Figura 1), que se realiza a partir del *know-how* propio del fabricante del producto biosimilar, recomendándose que se emplee la misma célula hospedadora que la utilizada para la producción del producto innovador. Se debe alcanzar el grado de pureza exigido por la autoridad sanitaria (en general, mayor al 99 %) para el ingrediente farmacéutico activo. Y este IFA debe caracterizarse exhaustivamente para evaluar si cada atributo de calidad de la proteína recombinante está comprendido dentro del rango de variación permitido, y que está definido para el producto innovador. Por ello, el desarrollo del proceso de producción del biosimilar implica una optimización iterativa de varias de las operaciones unitarias de cada etapa hasta lograr que todos los atributos de calidad del IFA resultante cumplan con el rango preestablecido en el producto innovador.

Para la caracterización exhaustiva del IFA se dispone de una enorme batería de técnicas analíticas de acuerdo con lo indicado en la Figura 4, que deben estar previamente validadas (Forno, 2012), y que se encuentran especificadas en las guías de armonización técnica para productos farmacéuticos de uso humano, más conocidas como especificaciones ICH (del inglés, *International Conference on Harmonization*), que buscan unificar criterios de registro entre regiones. Se accede a esas guías desde el sitio web de la organización (<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>). Entre ellas, la guía ICH Q5B sobre la calidad de productos biotecnológicos, referida al análisis del constructo de expresión en células utilizadas para la producción de proteínas recombinantes (ICH, 1995), y la guía ICH Q6B sobre los procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos (ICH, 1999).

Por último, el tercer paso en el desarrollo de un producto biosimilar corresponde a la confirmación de la biosimilitud mediante el así llamado “ejercicio de comparabilidad final”. En la década de 1990, muchas empresas productoras de biofármacos escalaron sus procesos de manufactura o los transfirieron a otros sitios de producción para satisfacer el aumento de la demanda. Se aceptó que estos cambios en el proceso de manufactura

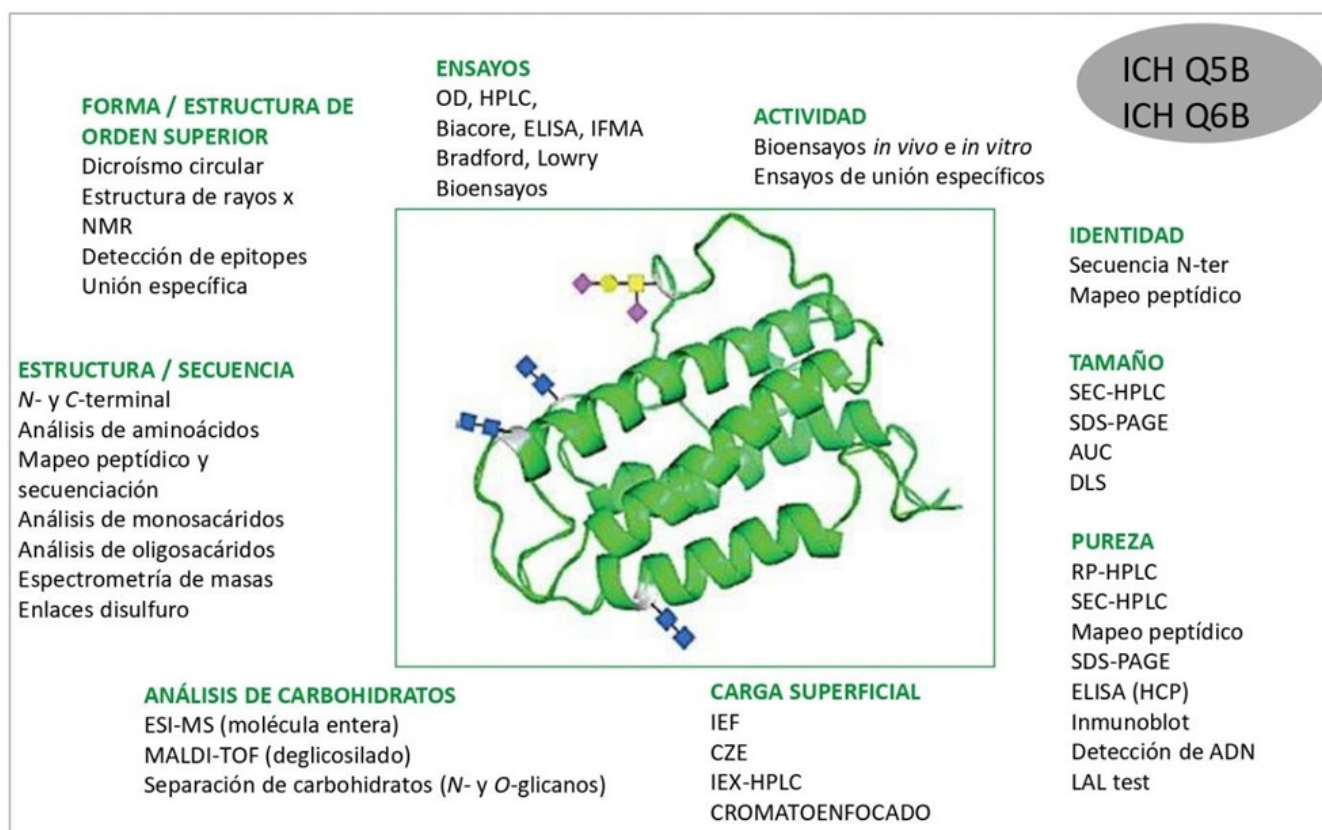


Figura 4. Técnicas analíticas de evaluación de calidad

pueden producir cambios en los atributos del producto. La *FDA* acuñó el término ‘comparabilidad’ para comparar productos bioterapéuticos; de manera que, si se demuestra que un producto es comparable antes y después de introducir el cambio en el proceso de manufactura, los productos son intercambiables. Este concepto fue aceptado tanto por la industria como por las autoridades regulatorias en EE. UU. y Europa. Al introducir la *EMA* la guía N° 437/04 sobre biosimilares, amplió este concepto con una mínima extrapolación: el término ‘comparabilidad’ que anteriormente se refería al productor que introduce un cambio en el proceso de fabricación de su propio producto se extiende ahora a productos de diferentes productores (productos innovadores vs. biosimilares).

En primera instancia, se realiza el desarrollo del proceso a escala de laboratorio; luego, el bioproceso debe ser escalado para satisfacer la demanda de acuerdo con las expectativas de venta del producto biosimilar. Cabe destacar que todo este ejercicio de confirmación de biosimilitud, también debe ser llevado a cabo *a posteriori* del escalamiento del proceso.

En la Figura 5 se resumen los estudios que debe cumplir el producto biosimilar para su aprobación como medicamento. En primer lugar, deberán ser caracterizados exhaustivamente en un proceso iterativo para que coincidan estrechamente con el producto bioterapéutico de referencia. Una vez comprobada la biosimilitud mediante la caracterización fisicoquímica y biológica del biosimilar con respecto al producto de referencia, se deben completar los ensayos preclínicos. En general, el programa clínico para el desarrollo del biosimilar consistirá en estudios para demostrar un perfil farmacocinético y farmacodinámico comparable en una población sensible, que a menudo son voluntarios sanos. La confirmación de un perfil comparable en los estudios farmacocinético/farmacodinámico justifica que se emplee la misma posología para el producto biosimilar que para el producto innovador, sin la necesidad de realizar estudios adicionales para ajustar las dosis. La eficacia y seguridad comparativas se demuestran mejor en estudios directos en una población de estudio que sea lo suficientemente sensible como para detectar diferencias entre los productos, si es que dichas diferencias existen. No obstante, no cabe esperar que en el ensayo clínico aparezcan diferencias, si se ha demostrado la comparabilidad fisicoquímica, biológica no clínica y farmacocinética/farmacodinámica entre el producto biosimilar y el producto de referencia (Berghout, 2011). Finalmente, la conclusión de biosimilitud estará dada por la totalidad de la evidencia; es decir, por los estudios de calidad, los ensayos preclínicos y los datos clínicos (Cohen, 2019).

Cabe destacar que para estos los ensayos clínicos, el tamaño de población es mucho más reducida que la que originalmente se empleó para la aprobación del producto innovador. Así, el menor costo de los biosimilares se

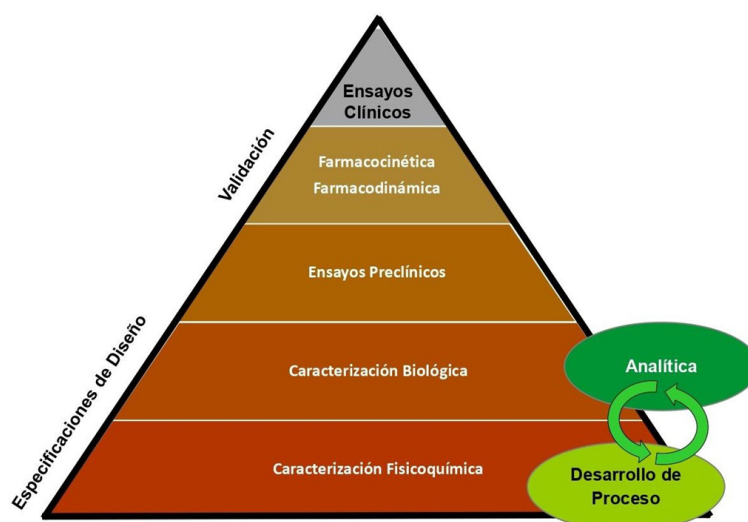


Figura 5. Resumen del diseño de los biosimilares

atribuye principalmente a la menor inversión en ensayos clínicos, y dependiendo de los casos, a la mejor eficiencia del proceso global de producción. Por ejemplo, el aumento del nivel de expresión de glicoproteínas en cultivos celulares mediante avances en biología molecular es formidable: desde 10 pg/cél./día (1986) hasta 70 µg/cél./día (presente); ello implica un factor de 7×10^6 . En términos de volumen de cultivo resulta que la producción alcanzada en 1986 en un biorreactor de 7.000 L se logra en la actualidad con tan solo 1 mL.

Vinculación público-privada UNL – Zelltek

Zelltek fue la primera empresa biotecnológica incubada en el ámbito universitario argentino. La empresa se constituyó en 1992 con el objetivo de dedicarse al desarrollo, producción y comercialización de principios activos para el mercado farmacéutico, siendo Marina Etcheverrigaray, Marcelo Daelli y Ricardo Kratje, sus socios fundadores. Para que la formación de una empresa de base científico-tecnológica (EBCT) incubada en el mismo ámbito universitario sea exitosa, la Universidad debe reconocer la necesidad de vinculación con el sector socio-productivo. En particular, en el caso de la Universidad Nacional del Litoral (UNL), el Honorable Consejo Superior había aprobado para el período 1987-2007 (que comprende el año de la incubación de Zelltek en la UNL) un Plan de Desarrollo Institucional, que contemplaba “... una Universidad que interactúe con el Sector Productivo y el Estado, generando el ambiente propicio para los procesos de innovación científica y tecnológica necesarios para el desarrollo sustentable de la región”. En ese momento, fue una experiencia verdaderamente inédita que implicaba necesariamente abrir un nuevo camino; y para la UNL significó, en un momento en que no había ningún ejemplo como éste en el país, tomar la audaz decisión política de la incubación de la empresa en el Laboratorio de Cultivos Celulares de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB-UNL) con la suscripción de un convenio específico s/Expte. UNL N° 356.698/92 (27/11/1992). Recientemente, se rescindió este convenio por iniciativa de la empresa Zelltek a partir del 31/03/2024 con el traslado de su grupo de I+D a las nuevas instalaciones anexas a la planta productora ubicada en el Parque Tecnológico Litoral Centro con Participación Estatal Mayoritaria (PTLC SAPEM), aledaño al *campus* de la Ciudad Universitaria de UNL en la ciudad de Santa Fe.

Si bien fue tratado con más detalle durante la conferencia de incorporación, en este artículo no se pretende ahondar en la historia de la vinculación UNL-Zelltek ni en diferentes aspectos relacionados a ella (como, por ejemplo, acciones y barreras en la vinculación Universidad-Empresa, el modelo de negocios de la empresa, la adquisición de Zelltek por el grupo Amega Biotech en 2008, la inauguración de la planta productora en el PTLC SAPEM en 2009), ya que dicha información está disponible en diferentes fuentes (Calvo, 2008; Petelski & Gutman, 2012; Etcheverrigaray *et al.*, 2016; Gutman & Robert, 2016; Kratje, 2021). En la Tabla 1 se listan los biofármacos desarrollados y comercializados actualmente por Amega Biotech, que corresponden a copias de productos biofarmacéuticos innovadores.

Tabla 1. Biofármacos desarrollados y comercializados por Amega Biotech

Nombre genérico	Abreviatura	Mercado
■ Eritropoyetina	rhEPO	Hemastin®
■ Interferón beta 1a	rhIFN-β1a	Megavex®
■ Hormona Folículo Estimulante	rhFSH	Follitime®
■ Etanercept		Enerceptan®
■ Adalimumab		(aún en desarrollo)
■ B-deleted domain-Factor VIII	rhBDD-Factor VIII	(aún en desarrollo)
■ Agalsidasa beta		(aún en desarrollo)
■ Darbepoetina alfa		(aún en desarrollo)
□ Filgrastim	rhG-CSF	Neutropine®
□ PEG-Filgrastim		Peg-Neutropine®
□ Interferón alpha 2a	rhIFN-α2a	IFA
□ Interferón alpha 2b	rhIFN-α2b	IFA
□ Interferón beta 1b	rhIFN-β1b	IFA
□ Interleucina 2	rhIL-2	IFA
□ Molgramostim	rhGM-CSF	IFA
□ Hormona de crecimiento	rhGH	IFA

Se desarrollaron todos los procesos biotecnológicos de producción de proteínas humanas recombinantes para ser comercializadas como ingredientes farmacéuticos activos (IFA). Amega Biotech completó el registro propio de seis biofármacos, que se comercializan como medicamentos con nombre registrado (®). Respecto a la célula hospedadora empleada, las proteínas humanas recombinantes fueron expresadas en células CHO (■), siendo cada bioproceso desarrollado en el marco de la vinculación UNL-Zelltek o en *Escherichia coli* (□). El bioproceso fue desarrollado en el marco de la vinculación de las *start-ups* Incubatech SA y Protech Pharma SA incubadas en el PTLC SAPEM. Los productos PEG-Filgrastim y hormona de crecimiento (denotados en color gris) corresponden a desarrollos exclusivos de Amega Biotech.

Cuatro proteínas humanas recombinantes aún se encuentran en diferentes etapas de desarrollo.

En la Tabla 2 se resumen las principales acciones de la vinculación entre UNL y Zelltek durante un período de más de 30 años (se describirá más adelante los beneficios recibidos por la UNL por su vinculación con Zelltek). Por parte de la UNL, el éxito de esta articulación se debe principalmente al hecho de haber sostenido y fortalecido su política relacionada con la vinculación con el medio socio-productivo durante todo ese período (Barletta, 2020), y haber acompañado a Zelltek durante todas las acciones que la empresa debió afrontar para su consolidación y crecimiento. Este caso de vinculación público-privado es muy particular, por el hecho de que el avance del desarrollo científico tecnológico para el establecimiento de una plataforma de producción de proteínas recombinantes para medicamentos destinados a salud humana fue logrado en forma conjunta y paralela entre la universidad y la empresa incubada.

El impacto que tiene la economía del conocimiento aplicado en esta vinculación público-privada UNL-Zelltek se puede explicar claramente según lo expresado en el informe “*Perfil exportador de la ciudad de Santa Fe y el departamento La Capital en 2022*” de la Agencia de Cooperación, Inversiones y Comercio Exterior de la Municipalidad de Santa Fe (Rossini, 2023), en el cual se destaca que 40 empresas radicadas en la ciudad de Santa Fe exportaron en 2022 productos de alto valor agregado por un monto cercano a 46.000 millones dólares a más de 20 países, fundamentalmente vinculadas con la biotecnología y, en menor medida, con la industria de la alimentación. El valor promedio de la tonelada exportada es de 3.722 dólares contra 706 dólares del promedio nacional y 664 dólares del promedio provincial; y el 42 % del total vendido al exterior corresponde a empresas radicadas en el PTLC SAPEM, donde están radicadas las dos empresas que lideran el *ranking* de exportaciones (Zelltek y Zoovet).

Tabla 2. Principales acciones de la vinculación entre UNL y Zelltek

7/11/1992	Suscripción del Convenio Específico s/Expte. N° 356.698/92 con la Universidad Nacional del Litoral (UNL) por 10 años para la incubación de la empresa en la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (UNL).
02/12/2002	Suscripción de la Primera Adenda del Convenio Específico para la financiación de la obra del cuarto piso (ex-azotea) del sector central del ala norte de la FBCB-UNL por parte de Zelltek, como adelanto de las regalías que la empresa incubada abona semestralmente a la UNL.
11/03/2003	Participación de Zelltek en la creación de la <i>start-up</i> Incubatech SA en el PTLC SAPEM, ubicado en el predio aldeaño a la Ciudad Universitaria de UNL en la ciudad de Santa Fe.
25/06/2003	Suscripción del Acta de Recepción de la Obra por parte del Departamento de Construcciones de UNL. El monto total de la obra abonada por la empresa Zelltek fue alrededor de USD 170.000.
26/05/2004	Participación de Zelltek en la creación de la <i>start-up</i> Protech Pharma SA en el PTLC SAPEM.
05/12/2007	Solicitud de radicación de Zelltek s/Legajo N° 001/2007 en el PTLC SAPEM.
18/07/2008	Adquisición de Zelltek por Amega Biotech (Ciudad Autónoma de Buenos Aires), perteneciente al <i>holding</i> MegaPharma (actualmente denominado <i>holding</i> Megalabs) de Montevideo, Uruguay.
24/06/2009	Suscripción del acuerdo marco por el cual Zelltek integra el Programa de Padrinos de la UNL.
06/10/2009	Inauguración de la planta productora de Zelltek en el PTLC SAPEM.
23/04/2010	Conformación mediante Escritura Pública del Consorcio Público Privado para el <i>Desarrollo de Productos y Servicios Biotecnológicos Aplicables al Campo de la Salud Humana</i> integrado por Universidad Nacional del Litoral, Gemabiotech y Zelltek.
02/12/2012	Suscripción de la Adenda del Convenio Específico UNL-Zelltek acordando una nueva prórroga por 10 años, con renovación automática por igual período.
13/07/2021	Acuerdo Complementario del Consorcio Público Privado: pago de regalías durante 10 años por el desarrollo de etanercept desde 26/03/2019.
21/10/2021	Inauguración de la ampliación de la planta productora de Zelltek en el PTLC SAPEM.
31/03/2024	Rescisión del convenio de incubación en el Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL) por iniciativa de la empresa Zelltek a partir del 31/03/2024 s/Expte. N° FBCB-1170112-23, con el traslado de su grupo de I+D a las nuevas instalaciones anexas a la planta productora de Zelltek en el PTLC SAPEM.

La EBCT Zelltek se incubó en el Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL), dedicándose al desarrollo y producción de glicoproteínas humanas recombinantes expresadas en células CHO.

Las *start-ups* Incubatech SA y Protech Pharma SA se incubaron en el PTLC SAPEM, dedicándose al desarrollo y producción de proteínas humanas recombinantes expresadas en *Escherichia coli*.

Vinculación público-privada UNL – CONICET – BioSynaptica

Nuestro proyecto “Una eritropoyetina humana modificada para el tratamiento de las afecciones neurodegenerativas” se centra en la generación de un biofármaco innovador para satisfacer las necesidades de millones de personas que padecen de estas afecciones, tales como esclerosis lateral amiotrófica, neurotraumas, retinopatías, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, entre otras.

Este proyecto está basado en los resultados alcanzados con la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO). Esta sustancia es un medicamento aprobado en 1989 para estimular la eritropoyesis, que es la formación de glóbulos rojos en pacientes con anemia. Y, por otro lado, desde mediados de la década de 1990, se fueron acumulando fuertes evidencias de que la hEPO promueve también roles neurológicos (neuroprotección, neuroplasticidad y neurogénesis), además del rol previamente conocido de estimular la eritropoyesis:

- En el cerebro también se produce hEPO (Masuda *et al.*, 1994; Bernaudin *et al.*, 2000).
- Probable existencia de diferentes receptores de hEPO (Jubinsky *et al.*, 1997); Konstantinopoulos *et al.*, 2007; Brines & Cerami, 2008).
- Los roles neurológicos de hEPO, tales como los mecanismos antiapoptóticos, antineurotóxicos, antiinflamatorios, antioxidantes, neurotróficos y regenerativos, fueron demostrados *in vitro* e *in vivo* (Rey *et al.*, 2019) y también se obtuvieron resultados muy prometedores en las primeras etapas de los ensayos clínicos para diversas enfermedades del sistema nervioso central: accidente cerebrovascular, esquizofrenia crónica, esclerosis múltiple progresiva crónica, depresión mayor resistente al tratamiento, enfermedad bipolar, entre otras (Ehrenreich *et al.*, 2020). No obstante, estos ensayos clínicos fueron interrumpidos debido principalmente a dos causas:

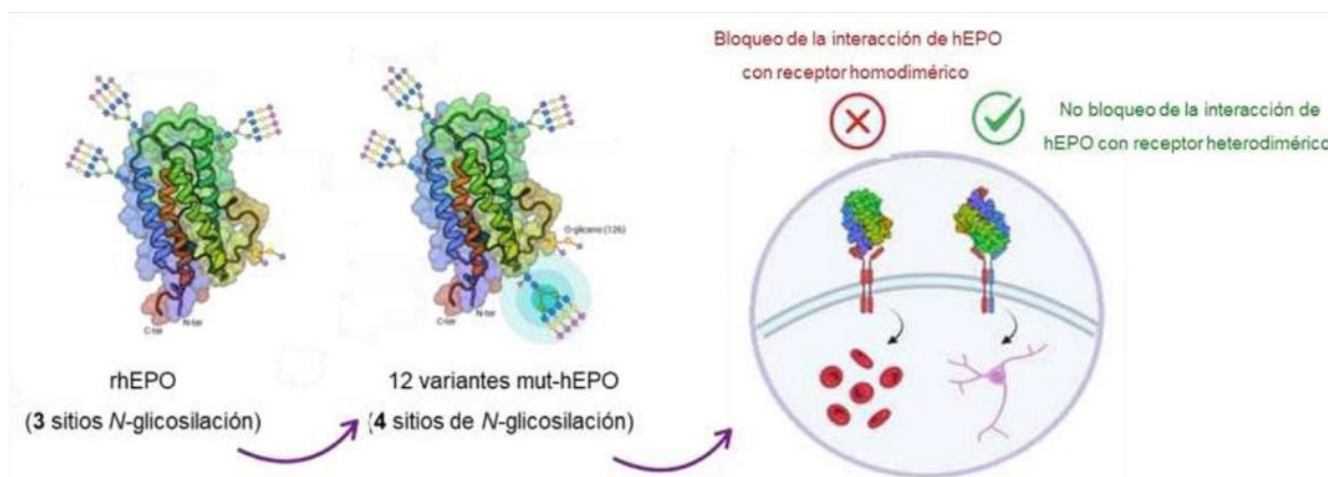


Figura 6. Generación de variantes de mut-hEPO

Se empleó la tecnología denominada glicoingeniería por hiperglicosilación para generar variantes de hEPO (mut-hEPO) sin extensas modificaciones, con tan sólo el agregado de un sitio adicional de N-glicosilación a los que naturalmente ya posee la molécula, los cuales son indispensables para desarrollar su accionar biológico y para favorecer la estabilidad de la molécula en circulación. Esta idea surgió en 2013 cuando aún no había consenso sobre la región exacta de la molécula de hEPO que interacciona con el receptor homodimérico (presente en las células diana de la médula ósea, que promueven la proliferación de glóbulos rojos) ni con el receptor heterodimérico (presente en neuronas y células de la glia, que promueven las acciones de neuroprotección y neuroplasticidad de hEPO). Por ello, inicialmente se generaron 12 variantes mediante mutagénesis sitio-dirigida sobre la secuencia de hEPO para la creación del sitio consenso de N-glicosilación adicional, para abarcar todas las posibles regiones de interacción de la molécula de hEPO con sus receptores, descriptas en el estado del arte de ese momento.

- I. Actividad eritropoyética: en pacientes sin anemia, este rol biológico debe considerarse negativo debido a la aparición de diversos efectos secundarios, tales como policitemia, hipertensión y fenómenos pro-trombóticos.
- II. No protección por patentes: falta de interés por parte de la industria farmacéutica en invertir para estudios clínicos avanzados, dado que las patentes de rhEPO expiraron en 2007 y existen numerosos productos biosimilares de hEPO aprobados en todo el mundo; pocos países reconocen patentes para un segundo uso médico y aprensión al empleo de rhEPO para otra patología aún no autorizada (*off label use*) por parte de los médicos.

Para diseñar este novedoso biofármaco se buscó *exprofeso* salvar estos dos obstáculos. Nuestra invención consistió en modificar la molécula de hEPO de manera de bloquear selectivamente su rol eritropoyético, pero preservando sus acciones de neuroprotección y neuroplasticidad; es decir, aquéllas relacionadas con la protección de neuronas frente a la injuria y promoviendo la capacidad de establecer conexiones interneuronales (Figura 6).

De acuerdo con lo descripto *ut supra*, se puede clasificar al producto de esta invención como un candidato innovador de “biofármaco derivado” o de *spin-off biopharmaceutical*; es decir, un producto con una estructura similar a otro compuesto, pero con un objetivo terapéutico diferente (Aronson & Green, 2020).

En la Figura 7 se muestran los principales hitos alcanzados desde el inicio de las actividades experimentales en el Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL), con la generación de las 12 líneas celulares recombinantes, su cultivo en baja escala y la purificación de cada mut-hEPO mediante cromatografía de afinidad; la caracterización fisicoquímica de las mut-hEPOs purificadas, la evaluación del bloqueo o no de la eritropoyesis tanto *in vitro* como *in vivo*, y la determinación de la farmacocinética en animales de experimentación. En cuanto al trabajo de la evaluación de la neuroplasticidad (neuritogénesis, densidad de filopodios y formación de sinapsis) y neuroprotección por efecto anti-apoptótico de las mut hEPOs, se llevó a cabo con la colaboración del Laboratorio de Neurobiología Molecular y Celular del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (UNSAM-CONICET). Obviamente, para no perder la novedad absoluta de los resultados, recién se publicaron con posterioridad a las solicitudes de patentes en Argentina y vía PCT, después de 7 años de iniciado el proyecto (Bürge *et al.*, 2021).

La empresa BioSynaptica SA se constituyó en 2020. María de los Milagros Bürge, Matías Depetris, Ricardo Kratje y Marcos Oggero Eberhardt fueron sus socios fundadores. Está incubada en el Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) y reconocida como *spin-off* de UNL s/Expte. N° REC 1050869-20. También fue aprobada como EBT por el Directorio del CONICET con fecha 22/12/2020, decisión protocolizada s/RESOL-2021-352-APN- DIR#CONICET. Desde 2023, Biosynaptica es miembro del PTLA SAPEM.

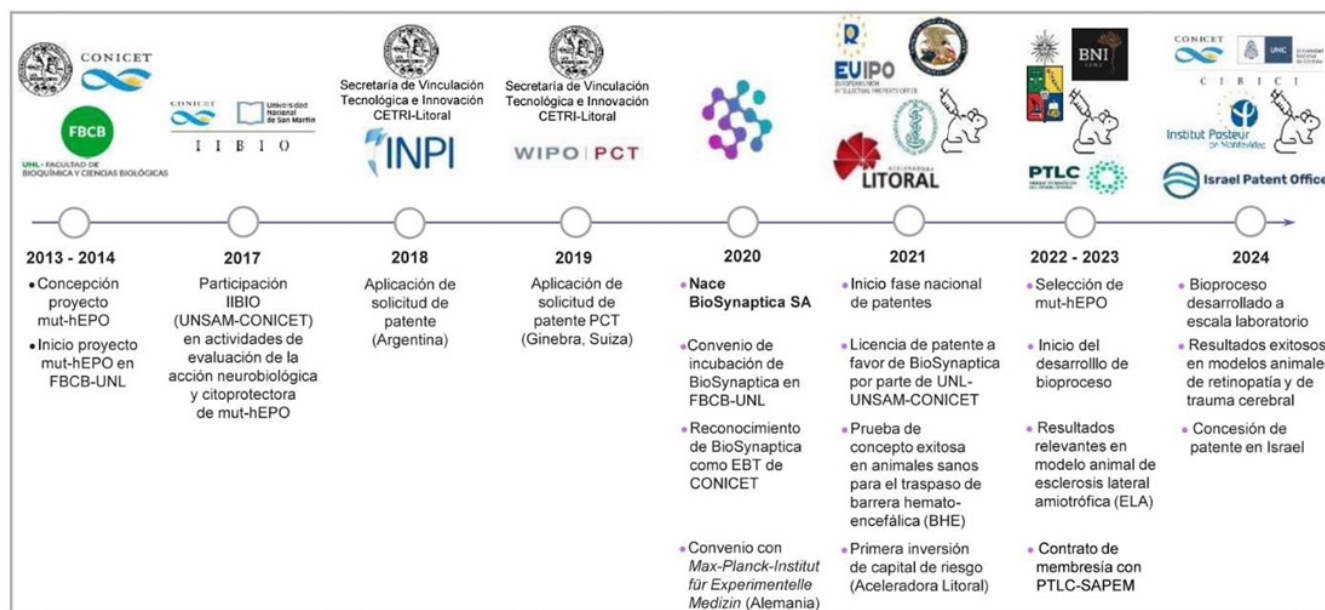


Figura 7. Hitos alcanzados en el proyecto “Una eritropoyetina humana modificada para el tratamiento de las afecciones neurodegenerativas”

La idea innovadora surgió en 2013 como una propuesta de Marcos Oggero Eberhardt, y las actividades experimentales se iniciaron en el Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL) en 2014 en el marco de la beca posdoctoral del CONICET de María de los Milagros Bürgi con la dirección de Marcos Oggero Eberhardt y Marina Etcheverrigaray, y posteriormente, ya como Investigadora Asistente (CONICET) bajo la dirección de Marcos Oggero Eberhardt y Ricardo Kratje. Entre 2016 y 2017, colaboró en este proyecto el estudiante Aquiles Dorella, quien completó su tesis de grado de la Licenciatura en Biotecnología (FBCB-UNL). En 2018, se incorporaron al proyecto la becaria doctoral Gabriela Aparicio y su directora Camila Scorticati, quien es responsable del Laboratorio de Neurobiología Molecular y Celular del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas (UNSAM-CONICET).

En 2018 se presentó la solicitud de patente de invención N° AR-20180102793 (fecha de prioridad: 27/09/2018) titulada ‘Eritropoyetina humana modificada’ ante el INPI de Argentina, gestionada por el CETRI-Litoral (UNL). Fueron titulares la UNL (40 %), la UNSAM (10 %) y el CONICET (50 %), e inventores, Marcos Oggero Eberhardt (23 %), María de los Milagros Bürgi (23 %), Aquiles Dorella (2 %), Gabriela Aparicio (10 %), Marina Etcheverrigaray (16 %), Ricardo Kratje (16 %) y Camila Scorticati (10 %). En 2019, se presentó la solicitud patente de invención N° PCT/IB2019/058179 ante el *International Bureau of the World Intellectual Property Organization* (WIPO, Ginebra, Suiza). En 2020 se recibió el informe de búsqueda internacional [*International Search Report (ISR)*] así como también la opinión escrita [*Written Opinion (WO)*] de patentabilidad elaborados por WIPO. Este análisis reconoce la novedad y actividad inventiva para la mayoría de las reivindicaciones. Por ello, la Oficina de Patentes del CETRI-Litoral (UNL) recomendó a las instituciones titulares iniciar las solicitudes de patentes de las fases nacionales antes de cumplirse el máximo de plazo de 30 meses de la fecha de prioridad.

Ante la imposibilidad de contar con fondos aportados por las instituciones titulares, se decidió fundar BioSynaptica SA –con la firma del Acta Constitutiva con fecha 24/07/2020– con el prioritario fin de recaudar las inversiones necesarias para la continuación del proyecto, que incluyeron, entre otras actividades, el inicio de la fase nacional de presentación de patentes de invención, la prueba de concepto en animales sanos para la evaluación del traspaso de la barrera hematoencefálica llevado a cabo en el *Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin* (Göttingen, Alemania) liderado por Hannelore Ehrenreich, las pruebas de concepto en diferentes modelos animales de afecciones neurodegenerativas y la puesta a punto del proceso biotecnológico de producción de las mut-hEPOs seleccionadas, que pueda ser escalable y aplicable cumpliendo las guías GMP, condición necesaria para la obtención de muestras de mut-hEPO adecuadas para el inicio de la fase preclínica.

El primer objetivo de carácter prioritario fue el de recaudar las inversiones necesarias para la viabilidad de la continuación del proyecto, que necesariamente incluye el inicio de la fase nacional de presentación de patentes de invención en varios países. En efecto, la inversión total para la aprobación de un biofármaco innovador es de enorme magnitud, por lo cual sólo es posible recuperar la inversión y tener ganancias si se cuenta con el monopolio otorgado por la aprobación de patentes, sobre todo en los países centrales. En el estudio realizado por Farid *et al.* (2020), cuyo objetivo fue comparar y analizar los costos de desarrollo y fabricación de procesos a lo largo del ciclo de desarrollo de biofármacos y su contribución a los costos generales de investigación y desarrollo, se indica:

“Se investigó el impacto de diferentes perfiles de tasas de éxito clínico en el desarrollo del proceso y los costos de fabricación de producto en cada etapa, con especial atención a los biofármacos basados en anticuerpos monoclonales recombinantes. Para un candidato con una tasa de éxito clínico general (desde Fase I hasta su aprobación) de alrededor del 12 %, una empresa biofarmacéutica necesita asignar presupuestos de fabricación y desarrollo de procesos del orden de ~60 millones de dólares para la preparación de los materiales necesarios para llevar a cabo los estudios preclínicos hasta los de la fase II incluida y del orden de ~70 millones de dólares, para los de la fase III hasta la etapa final de la revisión regulatoria, previa aprobación por parte de la autoridad sanitaria. Para un candidato con una tasa éxito clínico general más baja de ~4 %, que son más indicativas de enfermedades como el Alzheimer, estos valores aumentan 2,5 veces; es decir, alrededor de ~190 millones de dólares para la preparación del material en la fase temprana y de ~140 millones de dólares para la preparación del material en la fase tardía”.

Por ello, en marzo de 2021 y antes del vencimiento para iniciar las solicitudes de patentes de las fases nacionales a los 30 meses de la fecha de prioridad, BioSynaptica ha financiado con una inversión propia de alrededor de USD 100.000 por parte de sus socios fundadores, la presentación de solicitudes de patentes gestionadas por la empresa Tera SRL (Santa Fe, Pcia. de Santa Fe) y por la empresa DisainIP (Alicante, España), de acuerdo con: AUSTRALIA (Patente N° AU 2019/348911 del 11/03/2021), CANADÁ (Patente N° CA3,113,589 del 20/03/2021), JAPÓN (Patente N° JP2021-517686 del 24/03/2021), ISRAEL (Patente N° 281843 del 25/03/2021), EE. UU. (Patente N° US 17280541 del 26/03/2021), MÉXICO (Patente N° MX/a/2021/003614 del 26/03/2021), PERÚ (Patente N° PE20180102793 del 26/03/2021), COLOMBIA (Patente N° NC2021/0004447 del 09/04/2021), CHINA (Patente N° CN 2019800638511 del 14/04/2021), RUSIA (Patente N° RU2021110959 del 19/04/2021), INDIA (Patente N° 202127018418 del 21/04/2021), EUROPA (Patente N° EP19797363 del 26/04/2021 y a la espera de la resolución de la Oficina de Patentes Europea se extenderá la fase nacional a otros ocho países), COREA (Patente N° KR10-2021-7012731 del 27/04/2021) y BRASIL (Patente N° BR1120210059687 del 21/05/2021). Cabe destacar que esta inversión inicial de BioSynaptica se realizó con anterioridad a la suscripción del contrato de licencia de solicitud de patente con exclusividad entre la licenciante (UNL + CONICET + UNSAM) y la licenciataria BioSynaptica SA; éste es el único activo real con que cuenta BioSynaptica, ya que los titulares de las patentes son las tres instituciones públicas.

En agosto de 2021, BioSynaptica se incorporó al *portfolio* de empresas de la Aceleradora Litoral, que aportó en carácter de capital de riesgo el monto de USD 100.000, y el monto adicional de USD 200.000, gestionado por la propia Aceleradora Litoral, ante el Fondo Fiduciario para el Desarrollo de Capital Emprendedor (FONDCE) de la Dirección Nacional de Apoyo al Desarrollo Emprendedor, dependiente de la Subsecretaría de Emprendedores de la Secretaría de la Pequeña y Mediana Empresa y los Emprendedores del Ministerio de Desarrollo Productivo de la Nación. Por un lado, estos fondos permitieron solventar los gastos asociados al trabajo experimental referido a la caracterización exhaustiva de las mut-hEPOs que no habían sido completadas en ocasión de la presentación de la solicitud de patente en Argentina, la selección de dos de ellas del total de las 12 moléculas de mut-hEPO que mostraron mejor *performance*, y la puesta a punto del proceso biotecnológico de su producción, que pueda ser escalable y aplicable cumpliendo las guías *GMP*, condición necesaria para la obtención de muestras de mut-hEPO adecuadas para el inicio de la fase preclínica. La ejecución de estas tareas fue llevada a cabo por RR.HH. contratados por BioSynaptica: el técnico químico Francisco Mori, la técnica profesional Sonia Ricotti y la becaria posdoctoral con financiación mixta entre CONICET-BioSynaptica Delfina Gagliardi, dirigidos por María de los Milagros Bürgi, Marcos Oggero Eberhardt y Matías Depetris. Por otro lado, también se financió con dichos fondos los servicios prestados para el estudio de evaluación de la eficacia de las mut-hEPOs *in vitro* e *in vivo* en modelos animales de **esclerosis lateral amiotrófica (ELA)** en el Instituto Milenio de Neurociencia Biomédica dirigido por Claudio Hetz de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, de **retinopatías** en el Laboratorio de Neovascularización y Neurodegeneración Ocular dirigido por María Cecilia Sánchez de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba, y de **trauma cerebral** en el Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica dirigido por Hugo Peluffo del *Institut Pasteur* de Montevideo (IPMont).

Este proyecto “*Una eritropoyetina humana modificada para el tratamiento de las afecciones neurodegenerativas*” ha recibido varios premios y distinciones en concursos nacionales e internacionales (Figura 8), que brindan confianza en tener éxito durante la segunda ronda de inversión que se realizará a los fines de financiar la próxima etapa experimental referida a la confirmación de pruebas de concepto en modelos animales de patologías específicas, comenzando con desórdenes de la retina, hasta la realización de los ensayos preclínicos correspondientes.

Los ensayos preclínicos serán llevados a cabo en el marco del Convenio Marco de Vinculación suscripto entre BioSynaptica y el Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICIVET, CONICET-UNL) de la ciudad de Esperanza, Pcia. de Santa Fe, dirigido por Hugo Ortega. El modelo de negocios planteado es B2B (*business to business*); es decir, una vez logrados estos objetivos, se buscará sublicenciar la tecnología a una o varias compañías farmacéuticas para la realización de las fases clínicas hasta, eventualmente, la introducción del medicamento en el mercado, cobrando pagos iniciales, pagos por éxito de hitos y regalías sobre las ventas netas. Este modelo se replicará para abarcar otras afecciones neurodegenerativas susceptibles de tratarse con nuestra tecnología. Los beneficios para las tres instituciones titulares de la patente titulada ‘*Eritropoyetina humana modificada*’ están especificadas en el contrato de licencia exclusiva otorgada a BioSynaptica.

El impacto de la vinculación público-privada en el grupo de trabajo (FBCB-UNL)

El Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) fue creado en el marco normativo para el agrupamiento de docentes–investigadores de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (FBCB) de la Universidad Nacional del Litoral (UNL) según Resolución CD N° 442 del 09/05/2018. Actualmente, sus integrantes pertenecen a tres grupos independientes



Figura 8. Premios y distinciones del proyecto "Una eritropoyetina humana modificada para el tratamiento de las afecciones neurodegenerativas"

con capacidad de desarrollar por sí mismos líneas de investigación, desarrollo, innovación y transferencia (I+D+i+t) en el campo de la biotecnología moderna aplicada a la salud humana y animal. Las tres unidades ejecutoras comparten una plataforma de trabajo común, que es la aplicación de los cultivos celulares para la producción de glicoproteínas recombinantes como materia prima apta para su formulación en medicamentos empleados en terapia humana o animal y para el control de calidad de productos biotecnológicos. Este Centro no cuenta con una partida presupuestaria propia asignada por la institución, así como tampoco el Laboratorio de Cultivos Celulares (FBCB-UNL) creado por Marina Etcheverrigaray y Ricardo Kratje en marzo de 1992, ni el Laboratorio de Desarrollo Biotecnológico (FBCB-UNL) creado por Claudio Prieto en septiembre de 2014, que actualmente integran dicho Centro (Kratje, 2021).

En la Figura 9 se muestran las fuentes de financiamiento del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL), que corresponden a la suma de los aportes del Laboratorio de Cultivos Celulares (1992-2023) y del Laboratorio de Desarrollo Biotecnológico (2014-2023), sin incluir la financiación de los recursos humanos. La inversión en RR.HH. corresponde a alrededor del 80 % del gasto total del Centro, siendo mayoritariamente financiado por CONICET (Kratje, 2021). En la Figura 9A se indican los valores promedios para el período comprendido entre 1992 y 2023: el aporte de los subsidios es del 28,3 % mientras que el aporte del "Propio Producido" es de 71,7 %. No obstante, cuando el mismo análisis se discrimina por períodos, se hace evidente que el aporte del "Propio Producido" supera ampliamente al de los subsidios, correspondiendo en promedio a alrededor del 90 % del total del financiamiento desde 2001. Esto se debe a que el aporte de la empresa Zelltek a la UNL creció exponencialmente al iniciarse ese año la comercialización del primer producto desarrollado, que fue la rhEPO. Cabe destacar que en promedio el aporte del "Propio Producido" para el Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) es de alrededor de USD 12.000 por mes para el período de 1992 a 2023.

Respecto a la formación de RR.HH., hasta junio de 2024 se formaron 17 investigadores, 31 tesis de doctorado (20 aprobadas y 11 en ejecución), 48 tesis de grado (44 aprobadas y 4 en ejecución) y 31 pasantes en las empresas de base científico- tecnológica (EBCT) (12 técnico/as profesionales y 19 técnico/as). Además, integrantes de nuestro grupo de trabajo son responsables del dictado de 6 asignaturas de grado de las carreras de Bioquímica y Licenciatura en Biotecnología (FBCB-UNL) y participaron/dirigieron 22 cursos de posgrado, dictados en el ámbito de FBCB-UNL.

Nuestra contribución más importante es en la producción tecnológica:

- Creación de seis EBCTs: Zelltek (1992); Incubatech (2003); Protech Pharma (2004); Cellargen Biotech (2017); Biotecnofe (2018), y BioSynaptica (2020).
- Desarrollos tecnológicos: 48 acuerdos de colaboración y transferencias con/a instituciones o empresas (información confidencial protegida mediante secreto industrial).
- Contratos UNL-Comitentes: 11 contratos con diferentes empresas farmacéuticas de la región, en el marco de los cuales se ejecutaron 58 servicios Tecnológicos – SAT/STAN (información confidencial protegida mediante secreto industrial).
- Patentes de invención: 77 patentes de invención, incluidas en 13 familias (de ellas, 71 patentes con titularidad o licencia a empresas, o sea el 92,2 %).

A) Fuentes de Financiamiento del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) de 1992 a 2023			
Fuente		Monto	Proporción
Subsidios (corresponde a 61 proyectos):	USD	1.787.600,-	28,3%
Cooperación Internacional:	USD	73.000,-	4,1%
ANPCYT:	USD	1.496.250,-	83,7%
ASaCTel-Provincia de Santa Fe:	USD	99.250,-	5,6%
CONICET:	USD	15.500,-	0,9%
UNL:	USD	83.500,-	4,7%
Otros:	USD	20.500,-	1,1%
“Propio Producido”:	USD	4.539.300,-	71,7%
Desarrollos Tecnológicos:	USD	2.287.500,-	50,4%
Regalías [#] :	USD	2.029.500,-	44,7%
Servicios:	USD	222.300,-	4,9%
TOTAL ACUMULADO (de 1992 a 2023):	USD	6.326.900,-	
B) Fuentes de Financiamiento del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) por períodos			
Período	Subsidios	Propio Producido	
1992-2000	58,9%	41,1%	
2001-2010	4,7%	95,3%	
2011-2020	11,4%	88,6%	
Promedio (1992-2020)	25,0%	75,0%	

Figura 9. Fuentes de Financiamiento del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL)

El Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) no dispone de una partida presupuestaria propia aportada por la institución. Por ello, los investigadores que la integran deben procurar todo el financiamiento para cubrir los siguientes rubros: Gastos Corrientes (Materiales e Insumos, Servicios, excluidos energía, internet y telefonía (que son cubiertos por la institución), Mantenimiento y Administración, Bienes de Capital (equipamiento) e Infraestructura (obras de adecuación de la infraestructura).

A. Se muestra el valor acumulado para el período 1992-2023 discriminado entre los **subsidios** obtenidos a partir de concursos de proyectos financiados por instituciones estatales, y el así llamado “*Propio Producido*”, que corresponde a los ingresos percibidos por la UNL en concepto de desarrollos tecnológicos, de regalías y de servicios, que se liquidan de acuerdo con la siguiente distribución: 73 % para la Unidad Ejecutora, 20 % para la Unidad Académica (FBCB-UNL), 5 % para Rectorado de UNL y 2 % para CONICET. Los valores indicados en la tabla son los montos netos percibidos por la Unidad Ejecutora; es decir, por Centro Biotecnológico del Litoral (73 %).

El total facturado por la UNL en concepto de “*Propio Producido*” del CBL-FBCB-UNL desde 1992 hasta 2023 es de USD 6.220.000, -. Los ingresos del “*Propio Producido*” para el CBL (FBCB-UNL) corresponden al 73 % de dicho monto, y son en promedio de alrededor de USD 12.000, - por mes desde 1992.

[#] Los ingresos por regalías están estipulados en los acuerdos específicos entre la UNL y cada EBCT incubada, para un período máximo de 10 años, contados a partir del inicio de la comercialización del producto desarrollado. Los montos indicados a continuación corresponden a la suma percibida por la Unidad Ejecutora (73 % de total):

Zelltek SA:	• rhEPO (desde 2002 hasta 2012)	USD 1.074.500	52,9 %
	• etanercept (desde 2019 hasta 2029)	USD 885.000 (hasta 2023)	43,6 %
Biotecnofe SA:	• reGC (desde 2019 hasta 2029)	USD 70.000 (hasta 2023)	3,5 %

reGC corresponde a gonadotrofina coriónica equina recombinante*

B. Se muestra el valor acumulado para cada período indicado, y discriminado entre monto percibido como subsidios y monto percibido en concepto de “*Propio Producido*” (que corresponde al 73 % del total facturado por UNL).

- Acuerdos MTA: 19 acuerdos de transferencia de material entre UNL y empresas o instituciones nacionales y del exterior.

La información de los desarrollos y servicios tecnológicos (que abarca una fracción muy importante de tiempo del quehacer de los integrantes del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) es confidencial y se resguarda mediante secreto industrial (no publicable), por lo cual ello impacta en la producción científica acumulada. No obstante, desde 1992 el número de publicaciones es relevante: 2 libros, 33 capítulos de libros, 89 artículos publicados en revistas de difusión periódica (*papers, que figuran en Scopus*^{*}) y 141 artículos completos (con referato) publicados en *proceedings* de congresos.



Figura 10. Grupo de trabajo del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL)

Integrantes del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL), incluyendo a los de las EBCTs Biotecnofe SA y BioSynaptica SA. Se nombran a continuación según su ubicación de izquierda a derecha. Parados (en última fila): Joaquín Cervetti, Pablo Mussio, Guillermina Forno, Ernesto Garay, Eduardo Mufarrege, Sebastián Antuña, David Saucedo, María Belén Tardivo; parados (en segunda fila): María de los Milagros Bürgi, Delfina Gagliardi, Florencia Rivarosa, Julieta Pioli, Javier Villaraza, Lucía Peña, Malen Menegon, María Belén Arduoso, Sonia Ricotti, Francisco Mori, Claudio Prieto, Francisco Iturraspe, Diego Fontana, Natalia Ceaglio, Marcos Oggero Eberhardt; sentados (en primera fila): María Celeste Rodríguez, Agustina Gugliotta, Andrea Godoy, María Jesús Leopold, Ricardo Kratje, Marina Etcheverrigaray, Ignacio Amadeo, Matías Depetris, Kimey Mendoza.

Para describir la importancia de toda iniciativa de vinculación entre una Universidad y una Empresa, siempre habrá que dar respuesta a la pregunta ¿cuál es el beneficio de incubar *empresas en el ámbito universitario*? Como toda interacción el beneficio debe ser para ambas partes. Desde el punto de vista de la institución pública, los aportes provistos por las EBCTs incubadas en su ámbito han contribuido sustancialmente para la realización de numerosas acciones; entre las que se destacan:

El hecho de contar con fondos adecuados para la financiación de las líneas de trabajo contribuye significativamente en la formación de RR.HH. y en el dictado de cursos, tanto a nivel de grado como de posgrado.

La implementación de una plataforma de cultivos celulares en alta densidad en biorreactores de perfusión para la producción de glicoproteínas recombinantes ha sido innovadora en la década de 1990 (esta tecnología corresponde al *know-how* adquirido en la estancia posdoctoral de Ricardo Kratje en Alemania), y continúa siéndolo aún hoy en día. En efecto, si bien este modo de cultivo se caracteriza por su alta productividad, actualmente sólo alrededor del 20 % de los biofármacos se producen empleando la perfusión en el *upstream processing* (Fontana & Kratje, 2021).

La elección de nuevos proyectos de I+D+i+t es factible de financiar, aún sin contar con antecedentes específicos en el tema. Este aspecto es relevante en el contexto de nuestro país. En efecto, si bien el posicionamiento estatal no es neutral, y que desde la década de 1980 se ha consolidado mundialmente el modelo de políticas públicas para el sector de ciencia y tecnología, el rol de los organismos de ciencia y técnica en nuestro país presenta aún una gran indefinición que pone en evidencia la ausencia de un direccionamiento claro y perdurable de las políticas de Ciencia y Técnica en Argentina (Castaño, 2017). Por ello, los siguientes dos ejemplos muestran la importancia de haber podido financiar estos dos proyectos nuevos durante los primeros años, exclusivamente con los fondos del “*Propio Producido*”:

Proyecto de biofármacos para salud animal: esta línea surgió a partir de introducir el desarrollo de proteínas recombinantes para salud animal, estrategia que fue planteada en nuestro grupo de trabajo en 2009, y liderada por Claudio Prieto. Ello posibilitó posteriormente la creación de las *spin-offs* Cellargen Biotech SRL en 2017 y Biotecnofe SA en 2018, con dos productos en el mercado: *FOLIREC*® desde 2020 [gonadotrofina coriónica equina recombinante (reCG)] y *Rhabdo-Like Recombinante (VLPs)*® desde 2022 [vacuna antirrábica recombinante, cuyo antígeno vacunal corresponde a partículas pseudovirales autoensambladas (RV-VLPs, *rabies virus-like particles*)]. La empresa Biotecnofe SA fue adquirida en 2022 por Ceva Santé Animale (Libourne, Francia), estando radicada su planta de producción en el PTLC SAPEM.

Proyecto ya descripto *ut supra* “Una eritropoyetina humana modificada para el tratamiento de las afecciones neurodegenerativas” iniciada en 2014, siendo actualmente completado el desarrollo de este candidato del biofármaco innovador a cargo de la *spin-off* BioSynaptica SA.

La prefinanciación de obras y el permanente mantenimiento y mejoras edilicias.

La adquisición de equipamiento de laboratorio, y su mantenimiento.

En resumen, consideramos que el aporte del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL) en el marco de las vinculaciones público-privadas favorece el crecimiento, desarrollo y prestigio no sólo de la Facultad sino de toda la Institución Universitaria, y se facilita la transferencia efectiva del conocimiento al medio productivo. No es un modelo nuevo, es lo que ha ido ocurriendo en los países más avanzados del mundo. Por ello, nuestro lema es ‘Potenciar la vinculación público-privada con el compromiso de todos los integrantes del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL)’ (Figura 10).

AGRADECIMIENTOS (extracto del agradecimiento)

En primer lugar, deseo agradecer a mi familia, a mi esposa, Marina Etcheverrigaray, con quien comparto mi vida y carrera desde 1975, y a mis hijas, Julia y Paula Kratje, destacando su compromiso social y profesional. En segundo lugar, mi gratitud a las instituciones públicas argentinas como la Universidad de Buenos Aires (UBA), el CONICET y la Universidad Nacional del Litoral (UNL), que fueron fundamentales para mi formación académica, investigación y el desarrollo del centro biotecnológico. Mi agradecimiento se dirige al gran número de personas involucradas en el trabajo del laboratorio en Santa Fe, incluyendo a Marina Etcheverrigaray por su liderazgo, y a mentores y colegas clave que influyeron en mi trayectoria, desde sus estudios doctorales hasta mi especialización internacional en biotecnología. Finalmente, agradezco a quienes facilitaron mi reintegración en la Argentina y la creación de empresas de base tecnológica, marcando un hito en la colaboración público-privada.

- Fortune Business Insights (2024). Biopharmaceutical Market. Report ID: FBI106928. Disponible en: <https://www.fortunebusinessinsights.com/biopharmaceuticals-market-106928>. Consultada el 20 de mayo de 2024.
- Gámez-Belmonte R., Hernández-Chirlaque C., Arredondo-Amador M., Aranda C.J., González R., Martínez-Augustin O., Sánchez de Medina F. (2018). Biosimilars: Concepts and controversies. *Pharmacol. Res.* 133: 251-264.
- Gutman G.E., Lavarello P.J. (2010). Desarrollo Reciente de la Moderna Biotecnología en el Sector de Salud Humana. Documento de Trabajo del Centro de Estudios Urbanos y Regionales (CEUR) del CONICET. Disponible en: <http://www.ceur-conicet.gov.ar/archivos/publicaciones/MBenSHDocumento2.pdf>. Consultada el 15 de junio de 2024.
- Gutman G.E., Lavarello P.J. (2014). *Biotecnología Industrial en Argentina: Estrategias empresariales frente al nuevo paradigma*. Letra Prima, Gran Aldea Editores (GAE), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <http://www.ceur-conicet.gov.ar/archivos/publicaciones/B.pdf>. Consultada el 15 de junio de 2024.
- Gutman G.E., Robert V. (2016). *La transferencia tecnológica en los orígenes de la moderna biotecnología en Argentina: el caso de la articulación de Zelltek con la Universidad Nacional del Litoral*, en "Vinculación de las universidades con los sectores productivos. Casos en Iberoamérica" (C. Garrido-Noguera & D. García-Pérez-de-Lema, coords.), co-edición entre Unión de Universidades de América Latina y el Caribe (UDUAL) y Red Universidad-Empresa América Latina y El Caribe - Unión Europea (ALCUE), Ciudad de México, México, pp. 90-102.
- Halimi V., Daci A., Ancevska Netkovska K., Suturkova L., Babar Z.U., Grozdanova A. (2020). Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature. *Int. J. Env. Res. Pub. He.* 17(5800): 1-17.
- Honorable Congreso de la Nación Argentina (1864). Ley N° 111 de Industria - Patentes – Régimen. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-111-281086/texto>. Consultada el 15 de junio de 2024.
- Honorable Congreso de la Nación Argentina (1995). Ley N° 24.481 de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-24481-27289/texto>. Consultada el 15 de junio de 2024.
- International Conference on Harmonization (1995). Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products, ICH-Q5B. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5B%20Guideline.pdf>. Consultada el 19 de junio de 2024.
- International Conference on Harmonization (1999). Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products, ICH-Q6B. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6B%20Guideline.pdf>. Consultada el 19 de junio de 2024.
- Jelkmann W. (2010). Biosimilar epoetins and other follow-on biologics: update on the European experiences. *Am. J. Hematol.* 85: 771-780.
- Jubinsky P.T., Krijanovski O.I., Nathan D.G., Tavernier J., Sieff C.A. (1997). The beta chain of the interleukin-3 receptor functionally associates with the erythropoietin receptor. *Blood* 90(5): 1867-1873.
- Katebi C. (2023). Federal Barriers Make Biologic Drugs Unaffordable. America First Policy Institute, Issue Brief, Center for a Healthy America. Disponible en: https://americafirstpolicy.com/assets/uploads/files/Issue_Brief_Federal_Barriers_Make_Biologic_Drugs_Unaffordable.pdf. Consultada el 13 de junio de 2024.
- Konstantinopoulos P.A., Karamouzis M.V., Papavassiliou A.G. (2007). Selective modulation of the erythropoietic and tissue-protective effects of erythropoietin: time to reach the full therapeutic potential of erythropoietin. *Biochim. Biophys. Acta* 1776(1): 1-9.
- Koyfman H. (2013). Biosimilarity and Interchangeability in the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 and FDA's 2012 Draft Guidance for Industry. *Biotechnol. Law Rep.* 32(4): 238-251.
- Kratje R. (2012). *Productos biofarmacéuticos: aspectos y desafíos de su plataforma de producción*, en La industria biotecnológica argentina aplicada a la salud humana (H. Ostrowski, coord.), Publicación de la Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, pp. 12-25.
- Kratje R. (2021). *Experiencias de vinculación público-privada del Centro Biotecnológico del Litoral (FBCB-UNL)*, en Alcances y desafíos de la vinculación tecnológica para la transformación social (J. Lottersberger & C. Garrido-Noguera, coords.), co-edición entre Unión de Universidades de América Latina y el Caribe (UDUAL), Universidad Nacional del Litoral y Red Universidad-Empresa América Latina y El Caribe - Unión Europea (ALCUE), Ciudad de México, México, pp. 56-84.
- Marshall S.A., Greg A., Lazar G.A., Chirino A.J., Desjarlais J.R. (2003). Rational design and engineering of therapeutic proteins. *Drug Discov. Today* 8(5): 212-221.
- Mascarenhas-Melo F., Díaz M., Gonçalves M.B.S., Vieira P., Bell V., Viana S. et al. (2024). An Overview of Biosimilars-Development, Quality, Regulatory Issues, and Management in Healthcare. *Pharmaceuticals (Basel)* 17(235): 1-25.
- Masuda S., Okano M., Yamagishi K., Nagao M., Ueda M., Sasaki R. (1994). A novel site of erythropoietin production. Oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J. Biol. Chem.* 269(30): 19488-19493.
- McCamish M., Woollett G. (2012). The State of the Art in the Development of Biosimilars. *Clin. Pharmacol. Ther.* 91(3): 405-417.
- Mikulic M. (2024). Pharmaceutical market: worldwide revenue 2001-2023. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>. Consultada el 20 de mayo de 2024.

- Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (1995). Ley N° 24.572 de 28 de septiembre de 1995 que modifica la Ley N° 24.481 de 30 de marzo de 1995 sobre Patentes y Modelos de Utilidad. Disponible en: <https://www.wipo.int/wipolex/es/legislation/details/111>. Consultada el 15 de junio de 2024.
- Pavlou A.K., Reichert J.M. (2004). Recombinant protein therapeutic success rates, market trends and values to 2010. *Nat. Biotechnol.* 22(12): 1513-1519.
- Petelski N.C., Gutman G.E. (2012). El rol de la vinculación público-privada en la generación de conocimientos tecnológicos. Los casos de las empresas biotecnológicas Biosidus y Amega Biotech. Disponible en: (http://bibliotecadigital.econ.uba.ar/econ/collection/tpos/document/1502-1278_PetelskiNC). Consultada 20 de junio de 2024.
- Prieto C. (2021). *Expresión de glicoproteínas recombinantes en diferentes sistemas*, en "Glicoproteínas terapéuticas: diseño, expresión en células de mamífero y análisis de sus glicanos" (G. Forno & M. Oggero, eds.), Ediciones UNL, Santa Fe, Provincia de Santa Fe, Argentina, pp. 121-150.
- Quianzon C.C., Issam Cheikh I. (2012). History of insulin. *JCHIMP* 2(18701): 1-3.
- Ramanan S., Grampp G. (2014). Drift, Evolution, and Divergence in Biologics and Biosimilars Manufacturing. *BioDrugs* 28: 363-372.
- Rey F., Balsari A., Giallongo T., Ottolenghi S., Di Giulio A.M., Samaja M., Carelli S. (2019). Erythropoietin as a Neuroprotective Molecule: An Overview of Its Therapeutic Potential in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro.* 11: 1-8.
- Rossini G. (2023). Perfil exportador de la ciudad de Santa Fe y el departamento La Capital en 2022. Informe de la Agencia de Cooperación, Inversiones y Comercio Exterior de la Municipalidad de Santa Fe. Rescatado de https://www.ellitoral.com/economia/empresas-ciudad-santa-fe-exportaciones-us-45-millones-parque-tecnologico-litoral-centro_0_AGVghOPSTO.html. Consultada el 16 de marzo de 2024.
- Schellekens H. (2002). Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1(6): 457-62.
- Schellekens H., Riff J.-C. (2002). 'Biogenerics': the off-patent biotech products. *Trends Pharmacol. Sci.* 23(3): 119-121.
- Torres-Obreque K.M., Menegueti G.P., Muso-Cachumba. J.J., Feitosa V.A., Santos J.H.P.M., Ventura S.P.M., Rangel-Yagui C.O. (2022). Building better biobetters: From fundamentals to industrial application. *Drug Discov. Today* 27(1): 65-81.
- Troein P., Newton M., Scott K., Mulligan C. (2021). The impact of biosimilar competition in Europe (IQVIA White Paper). Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/iqvia-impact-on-biosimilar-competition.pdf>. Consultada el 13 de junio de 2024.
- Walsh G. (2002). Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15(2): 135-138.
- Walsh G. (2004). Second-generation biopharmaceuticals. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58: 185-196.
- Walsh G., Walsh E. (2022). Biopharmaceuticals benchmark 2022. *Nat. Biotechnol.* 40: 1722-1760.
- World Health Organization (2022). Guidelines on evaluation of Biosimilars, TRS 1043, Annex 3. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/guidelines-on-evaluation-of-biosimilars-trs-1043--annex-3>. Consultada el 15 de junio de 2024.

CERTEZAS E INCERTIDUMBRES DEL EFECTO BIOQUÍMICO-NUTRICIONAL DE LOS ISÓMEROS DE ÁCIDOS GRASOS SOBRE EL RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES*

Carolina Daniela Gerstner¹, Juliana Saín^{1,2}, Ignacio Gabriel Scanarotti^{1,2}, Claudio Adrián Bernal^{1,2**}

¹ Cátedra de Bromatología y Nutrición, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Santa Fe, Argentina.

** Autor Correspondiente: Profesor Titular, Investigador Principal CONICET. C.C. 242. (3000) Santa Fe, Argentina. Teléfono: 54-342-4575211
Fax: 54-342-4575221, e-mail: cbernal@fbcb.unl.edu.ar.

* Este artículo está basado en la conferencia dictada el 11 de octubre de 2023 en la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, con motivo de la incorporación del Dr. Claudio Bernal como Miembro Correspondiente.

RESUMEN

El consumo de isómeros de ácidos grasos, específicamente de ácidos grasos isoméricos *trans*, está asociado a enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles. Específicamente, en este trabajo se demuestra que los ácidos grasos *trans* denominados “de origen industrial”, afectan múltiples factores de riesgo de enfermedades crónicas, y sus mecanismos de acción se relacionan, entre otros, a una mayor síntesis de lípidos, alteraciones en los niveles de lipoproteínas y en la biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga como, asimismo, a un aumento de biomarcadores proinflamatorios y de estrés oxidativo. Por otro lado, los ácidos grasos *trans* de “origen natural”, principalmente: 11*t*-18:1 (*trans*-vaccénico) y 9*c*,11*t*-18:2 (ácido ruménico), ejercen efectos funcionales, como reducción de la acumulación de lípidos en hígado y diferentes tejidos extrahepáticos, mejora de la utilización de la glucosa, del estrés oxidativo y de la inflamación. Los estudios de los mecanismos de acción de los isómeros muestran que los efectos diferenciales de los ácidos grasos isoméricos dependen, entre otros, del tipo de isómero considerado, niveles, entorno metabólico y especie, y no del “origen” de los mismos. Si bien los resultados obtenidos en modelos animales no pueden extrapolarse directamente a humanos, la profundización de los conocimientos de los efectos deletéreos o funcionales, como asimismo los mecanismos de acción de los ácidos grasos *trans*, pueden ser una excelente herramienta para mitigar enfermedades crónicas no transmisibles.

SUMMARY

CERTAINTIES AND UNCERTAINTIES OF THE BIOCHEMICAL-NUTRITIONAL EFFECTS OF FATTY ACID ISOMERS ON THE NON-COMMUNICABLE CHRONIC DISEASES RISK

The consumption of fatty acid isomers, specifically *trans* fatty acids, is associated with cardiovascular diseases and other non-communicable chronic diseases. In particular, we have demonstrated that *trans* fatty acids, often referred as “industrially produced” *trans* fats, affect multiple risk factors for non-communicable chronic diseases. Their mechanisms of action are related to several factors, including increased lipid synthesis, alterations in lipoprotein levels, and the biosynthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids, as well as an increase in pro-inflammatory biomarkers and oxidative stress. On the other hand, naturally occurring *trans* fatty acids, mainly 11*t*-18:1 (*trans*-vaccenic) and 9*c*,11*t*-18:2 (rumenic acid), exert functional effects, including reducing liver steatosis and lipid accumulation in extrahepatic tissues, as well as improving glucose utilization, oxidative stress, and inflammation. Studies on the mechanisms of action of the isomers show that the differential effects of fatty acid isomers depend, among other factors, on the type and levels of isomer, metabolic environment, and species, rather than their “origin”. Although results obtained from animal models cannot be directly extrapolated to humans, deepening our understanding of the deleterious and/or functional effects, as well as the mechanisms of action of *trans* fatty acids, provides an excellent tool for mitigating non-communicable chronic diseases.

Palabras clave: isómeros de ácidos grasos, enfermedades crónicas no transmisibles, grasa láctea funcional
Key words: isomeric fatty acids, non-communicable Chronic Diseases, functional milk fat

INTRODUCCIÓN

Enfermedades Crónicas No transmisibles

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo occidental, alcanzando el 74 % de todas las muertes a nivel global (WHO, 2023a). En orden decreciente, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes son las principales responsables de dicha incidencia de mortalidad. Argentina no es una excepción a este acuciante flagelo, causando actualmente el 73,4 % de las muertes. La 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para ECNT-2018 en Argentina (INDEC, 2019), ha mostrado que más del 60 % de la población adulta presenta sobrepeso, más del 40 % tiene hipertensión y más del 30 % tiene hipercolesterolemia. Estos factores de riesgo se asocian directamente con elevada prevalencia de esteatosis hepática, elevada acreción de lípidos en tejidos extrahepáticos, inflamación y, en conjunción, estas alteraciones están directamente relacionadas con el elevado riesgo de desórdenes cardio-metabólicos de la población (El Hadi *et al.*, 2019; Jeeyavudeen *et al.*, 2023).

Es altamente relevante que, a pesar de la preocupante situación actual a nivel mundial, y en la Argentina en particular, un alto porcentaje de las alteraciones observadas en muchas ECNT en general, son potencialmente prevenibles, interviniendo, por ejemplo, sobre los factores de riesgo (Chianetta *et al.*, 2021). En este sentido, numerosas evidencias epidemiológicas y clínicas han demostrado que, además de factores genéticos, factores epigenéticos, especialmente el estilo de vida y la alimentación cumplen un rol determinante en el desarrollo y progresión de las ECNT. La grasa dietaria es un factor clave que puede interactuar con el genotipo para afectar en distinto grado el riesgo o prevención de obesidad, inflamación, intolerancia a la glucosa y desórdenes metabólicos asociados (Billingsley *et al.*, 2018).

Si bien existen diferentes “mitos y realidades” sobre el rol de las grasas dietarias en la salud, es importante resaltar que numerosas evidencias epidemiológicas y clínicas han demostrado que la cantidad y tipo de grasas dietaria han sido largamente asociadas al riesgo de ECNT (Phillips *et al.*, 2012; Billingsley *et al.*, 2018; Visioli & Poli, 2020). Asimismo, además de la esencialidad de ciertos lípidos dietarios, es importante destacar la funcionalidad de lípidos bioactivos en la prevención de diferentes patologías (Leuti *et al.*, 2020).

A partir de estudios pioneros (Keys, 1953), distintas sociedades científicas y organismos oficiales recomendaron la reducción de la ingesta de grasas animales para reducir el riesgo de ECNT. Evolutivamente esto condujo, entre otras razones, al reemplazo de las grasas saturadas por fuentes vegetales, incluyendo aceites vegetales parcialmente hidrogenados, lo que constituyó una alternativa infructuosa debido al consecuente incremento del consumo de isómeros *trans* de ácidos grasos (AGT) que se asoció a un elevado riesgo de mortalidad (Zhuang *et al.*, 2019). Si bien en las últimas décadas, por las recomendaciones de sociedades científicas y regulaciones de diferentes países (USDHHS, 2015; CAA, 2023), el consumo de AGT de origen industrial (AGTi) se redujo significativamente, los efectos reales que los distintos tipos de isómeros de ácidos grasos (AG) ejercen en la salud humana presentan numerosas controversias y enigmas que ameritan su discusión. En consecuencia, los objetivos del presente trabajo fueron: 1) discutir el efecto deletéreo de los isómeros de AG sobre el riesgo de ciertas alteraciones observadas en ECNT y las controversias que aún persisten, y 2) analizar los mecanismos involucrados en el potencial efecto funcional que podrían tener ciertos isómeros de AG naturales en modelos murinos, principalmente en una patología de alta incidencia en la población mundial -enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD)-.

Generalidades de Isómeros de Ácidos Grasos

Los AG pueden presentar isomerías geométricas (*cis/trans*), posicionales y de ramificación (*iso/anteiso*). Desde el punto de vista de la abundancia en los alimentos de consumo humano y sus efectos sobre la salud, los isómeros geométricos y, en menor medida, los posicionales son los más importantes.

Químicamente, los isómeros geométricos o configuracionales *trans* (AGT) son aquellos que presentan, al menos en un doble enlace, los átomos de hidrógeno en lados opuestos de la cadena hidrocarbonada. Según su origen, existen dos tipos de fuentes de AGT, los AGTi y los AGT naturales (AGTn). Durante décadas, hasta la aplicación de las regulaciones vigentes en diferentes países, los principales contribuyentes al consumo de AGT fueron los aceites vegetales parcialmente hidrogenados. Actualmente, y luego de disposiciones nacionales (CAA, 2023) e internacionales (WHO, 2023b), donde se limitaron los máximos permitidos de estos isómeros, y se propuso la prohibición del uso de aceites y grasas parcialmente hidrogenados en la producción de alimentos, ingredientes y materias primas, la atención quedó principalmente centralizada en los aceites vegetales generados en el proceso de desodorización de aceites, en los aceites tratados inadecuadamente a altas temperaturas y en aquellos generados naturalmente en el rumen de los animales poligástricos.

Los isómeros posicionales de AG insaturados son aquellos que tienen dobles enlaces en distintas posiciones de la cadena hidrocarbonada. En el caso de los isómeros posicionales de AG dienoicos o polienoicos, se observa una migración del doble enlace al carbono adyacente, perdiendo el carbono metilénico, formando AG conjugados. En esta migración del doble enlace, los AG tienden a alcanzar su mayor estabilidad termodinámica, formando así isómeros posicionales y, a la vez, geométricos *trans*. Dentro de estos isómeros, los conjugados del ácido linoleico (CLA) han mostrado una gran importancia nutricional, principalmente el ácido ruménico (9*c*,11*t*-18:2, -AR-). Otro isómero posicional de interés biológico y cuantitativamente importante es el ácido *trans*-vaccénico (11*t*-18:1, -AV-), que es un precursor del AR. Ambos AGTn se producen, en pequeñas cantidades, por biohidrogenación, con las enzimas de la flora microbiana presente en el rumen de los animales poligástricos (Kramer *et al.*, 2004), haciendo que normalmente sean encontrados en los productos lácteos y carnes de rumiantes. No obstante, pueden ser incrementados por alimentación del ganado con fuentes ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) n-3 (Chilliard *et al.*, 2007). Otro isómero posicional de interés es el 10*t*,12*c*-18:2, el cual es un CLA que se produce, en general en cantidades equimoleculares con el AR, por síntesis a través de la isomerización alcalina del ácido linoleico (Chin *et al.*, 1992), de la deshidratación del ácido ricinoleico (Yang *et al.*, 2002) o mediante procedimientos enzimáticos (Demir & Talpur, 2010).

Desde el punto de vista del origen, es importante remarcar que numerosos tipos de isómeros *trans* se pueden formar tanto en los procesos industriales, por los procesos antes mencionados, como naturales, por los microorganismos del rumen de los animales poligástricos. En términos generales, entre los AG monoenoicos industriales, principalmente se forman el ácido elaidico (9*t*-18:1), el 10*t*-18:1 y en menor medida el ácido *trans*-vaccénico (11*t*-18:1 -AV-); mientras que, de los naturales, se forma principalmente el AV. Entre los isómeros de AG polienoicos, industrialmente se pueden formar un gran número de isómeros configuracionales *trans*. Asimismo, hay isómeros configuracionales y posicionales obtenidos industrialmente, dentro de los que se encuentran las mezclas de CLA generadas por síntesis química. Estas mezclas compuestas principalmente por cantidades equimoleculares de 9*c*,11*t*-18:2 (AR) y 10*t*,12*c*-18:2, son extensivamente comercializadas para bajar de peso. En el rumen de los animales poligástricos, además del AV, naturalmente se sintetiza el AR, el cual posee reconocidos efectos funcionales. Es importante destacar que las vías de metabolización y propiedades biológicas son específicas de cada isómero, pudiendo tener efectos muy diferentes sobre la salud.

Si bien no se puede generalizar, los tipos de isómeros *trans* que se generan en los procesos industriales producen alteraciones en el perfil de lipoproteínas plasmáticas, en el metabolismo lipídico y glucídico e incrementan la inflamación conduciendo a efectos deletéreos sobre la salud e incrementando el riesgo de muertes por ECNT. En contraposición, la mayor parte de las evidencias han demostrado que los isómeros de AGTn no incrementan el riesgo cardiovascular, ni la mortalidad ocasionada por diferentes ECNT (Bendsen *et al.*, 2011). Más aún, si bien con ciertas controversias, estos AGTn (principalmente AV y AR) son considerados como lípidos funcionales (LF) por la potencialidad de reducir las alteraciones observadas en ECNT (Bhat, 2021).

Es muy importante destacar que la discriminación de AGT por el origen (AGTi y AGTn) es ampliamente utilizado para la regulación de los isómeros de AGT en los alimentos, pero desde el punto de vista analítico, las técnicas oficiales que se disponen para la cuantificación de los AGT no reconocen los AGT según origen, sino que permiten separar y cuantificar el tipo específico de isómero presente en el alimento (AOCS, 2007; Masson *et al.*, 2015).

Trabajos pioneros sobre la incorporación y metabolismo de los isómeros de AG mostraron que poseen un coeficiente de absorción de 95%, son transportados e incorporados en los tejidos para su metabolización (Kinsella *et al.*, 1981), existiendo ciertas diferencias en las velocidades de absorción de los AGT en función del isómero considerado, lo cual se relaciona con las enzimas enterocíticas involucradas en la absorción de lípidos (Bernard *et al.*, 1987). Luego, estos AGT son transportados por los quilomicrones y lipoproteínas incorporándose preferencialmente en posición 1-acilo en los fosfolípidos y en las posiciones 1- y 3-acilo de los triacilglicéridos (TAG) tisulares, reemplazando los AG saturados en la fracción de lípidos polares, y los AG monoinsaturados en los lípidos no-polares (Emken, 1984). Además, ha sido demostrado que atraviesan la barrera fetoplacentaria incorporándose en el feto, son vehiculizados por la leche materna y transferidos al lactante, interfiriendo de este modo en el metabolismo del feto y de niños en etapas de crecimiento y desarrollo.

Estudios de nuestro grupo y de otros investigadores han demostrado que la incorporación y metabolización de los isómeros de AG configuracionales y posicionales dependen del isómero y tejido considerado (Dorfman *et al.*, 2009; Illesca *et al.*, 2015; Fariña *et al.*, 2019). La incorporación a las membranas celulares y, en general, a los lípidos de todos los tejidos afecta profundamente la biosíntesis de PUFAs n-3 y n-6 (Sain *et al.*, 2015), y puede interferir en la formación de eicosanoides derivados de los PUFA (*Poly-Unsaturated Fatty Acids*) de cadena muy larga, generando eicosanoides con diversos efectos o con acciones desconocidas. También afectan el metabolismo intermedio de lípidos y carbohidratos, vías de señalización, actividades enzimáticas, expresiones de factores de transcripción y de enzimas reguladoras, teniendo un impacto diferencial en la salud y en los factores de riesgos de ECNT (Sain *et al.*, 2016; Lavandera *et al.*, 2021; Fariña *et al.*, 2024).

Efectos biológicos de Isómeros de Ácidos Grasos Trans totales e Industriales

Los primeros indicios de la relación AGT y riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares (ECV) fueron basadas en las observaciones de Kummerow (1986) quien encontró niveles significativos de AGT en diferentes muestras tisulares de sujetos fallecidos por ECV. Estudios observacionales posteriores de Willett *et al.* (1993) al seguir el consumo dietario de más de 69000 mujeres durante 10 años denotaron que el riesgo de ECV incrementaba conforme al aumento de consumo de AGT. Dichos resultados fueron posteriormente rectificados y extendidos por numerosos autores (Mozaffarian *et al.*, 2009; Nielsen *et al.*, 2011) y compilados por Bendsen *et al.* (2011). Estos últimos autores, además, al discriminar el origen de los AGT, demostraron que la ingesta de AGTi presentaban una correlación muy alta con el riesgo de eventos y muertes por ECV, mientras que la misma relación era inversa cuando se correlacionaba con los AGT de origen ruminal. En forma similar, el riesgo de otras ECNT, como la Diabetes Tipo 2, ha sido correlacionado positivamente con la ingesta de AGTi (Salmerón *et al.*, 2001) y negativamente con AGTn (de Souza *et al.*, 2015). Estos estudios fueron pilares fundamentales para la discriminación de los AGT según el origen, no obstante, reflejaban que subyacía un efecto específico diferencial acorde con el AG isomérico que se considere. Dentro de los AGTi, Mozaffarian *et al.* (2009) en estudios epidemiológicos demostraron que distintos isómeros de AGT en muestras de adipocitos, eritrocitos y fosfolípidos circulantes presentaban un impacto diferente sobre el riesgo de ECV, siendo el efecto de $t-18:2 > t-18:1 > t-16:1 > t-(20-22):n$.

Los estudios pioneros de los efectos de los AGT sobre el riesgo de ECNT han demostrado que el incremento en la ingesta de AGT presentó una correlación positiva con el aumento de los niveles séricos de Colesterol-LDL y negativa con la disminución de Colesterol-HDL (Zock *et al.*, 1995). Otros estudios demostraron que los AGT aumentaron los niveles de Lipoproteína a (Lp-a) en personas normales alimentadas durante 3 semanas con una dieta conteniendo 33-34 g de AGT/día (Aro *et al.*, 1997), extendido los efectos de los AGT principalmente de origen industrial sobre el riesgo de ECV.

En modelos animales, el metabolismo y ciertos efectos deletéreos de los AGT han sido extensivamente estudiados (Giudetti *et al.*, 2003; Cho *et al.*, 2011), contribuyendo a interpretar los mecanismos involucrados en el potencial desarrollo de ECNT por dichos isómeros. En este sentido, en modelos murinos hemos demostrado que los AGT poseen un elevado coeficiente de absorción (Colandré *et al.*, 2003), son altamente incorporados en los tejidos, pero sus niveles finales dependen del isómero; de la capacidad de captación, metabolización y liberación del tejido; de la interacción con otros ácidos grasos dietarios (Sain *et al.*, 2015) y de otros factores como especie, sexo, estado fisiológico (Sain *et al.*, 2016; Lavandera *et al.*, 2021; Fariña *et al.*, 2024). Resultados de nuestro grupo demostraron que el tejido adiposo presenta mayor capacidad de incorporación y retención que el hígado y músculo (Sain *et al.*, 2015). Los niveles de isómeros individuales en tejido adiposo y músculo fueron para el $9t-18:1 > 10t-18:1 > 11t-18:1$. Esto puede explicarse, principalmente en tejido adiposo, por la elevada actividad relativa de la enzima $\Delta 9$ -Desaturasa, encargada de convertir el isómero $11t-18:1$ a $9c,11t-18:2$, ácido graso conjugado que posee acciones opuestas a los efectos deletéreos de los AGTi (Sain *et al.*, 2015). Estudios similares encontraron otros investigadores en tejido adiposo (Alasnier *et al.*, 2002) y glándula mamaria (Banni *et al.*, 2001). A diferencia de estos tejidos, en cerebro resultados de nuestro laboratorio (Lavandera *et al.*, 2017) y otros (Teixeira *et al.*, 2012) demostraron muy baja incorporación de AGT, la cual fue aún menor en ingesta de dietas ricas en PUFA n-3 (Lavandera *et al.*, 2017) alcanzando, valores indetectables (Sain *et al.*, 2015) dependiendo de las condiciones experimentales. Estas evidencias demuestran que el cerebro aparece con una cierta protección a la incorporación de AGT en los lípidos complejos y que distintos isómeros se incorporan en diferente grado en otros tejidos.

Los AGT siguen las vías metabólicas de los AG insaturados cis, pudiendo ser degradados a través de la β -oxidación o formar LC-PUFAs. No obstante, la velocidad de β -oxidación de los AGT es diferente según especificidad de isómero y tejido considerado (Illesca *et al.*, 2015; Sain *et al.*, 2015; Sain *et al.*, 2016) y, en la biosíntesis de LC-PUFA, los AGT se comportan como potentes inhibidores de las actividades $\Delta 6$ y $\Delta 5$ desaturasas, enzimas claves en la conversión de PUFAs a LC-PUFAs en hígado (Hurtado de Catalfo *et al.*, 2013) y pueden tener un gran impacto en la composición y propiedades biológicas de membranas, en la formación de eicosanoicos y en diferentes vías de señalización intracelular.

Estudios realizados en nuestro laboratorio en modelos murinos mostraron que los AGTi producen obesidad, hipertrigliceridemia, acompañada de esteatosis hepática (Colandré *et al.*, 2003; Illesca *et al.*, 2015). La hipertrigliceridemia fue relacionada con una menor actividad de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) muscular (Illesca *et al.*, 2015). La elevada acreción de TAG hepáticos se correlacionó positivamente con una mayor actividad enzimática de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), sintasa de ácidos grasos (FAS) y acetil-CoA carboxilasa (ACC) y expresión génica de las enzimas FAS y ACC, como también del factor de transcripción conocido como proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides 1c (SREBP-1c), claves reguladores de la lipogénesis en ratas (Illesca *et al.*, 2015) y ratones (Sain *et al.*, 2016), y en forma negativa con la actividad enzimática carnitina-palmitoil transferasa 1a (CPT-1a) y de los niveles del factor de transcripción de la β -oxidación, receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas

(PPAR- α) en ratas (Illesca *et al.*, 2015). Además, estos efectos estuvieron influenciados por la composición de otros lípidos dietarios, denotando un mayor impacto negativo, cuando el “melior metabólico” tisular era proinflamatorio (Sain *et al.*, 2016). Estos efectos deletéreos, principalmente a nivel hepático, tuvieron muy poco impacto a nivel de cerebro, donde los parámetros biomarcadores de estrés oxidativo así como las actividades y expresiones de enzimas involucradas en el mantenimiento de éste, a excepción de los niveles de glutatión, no se modificaron (Lavandera *et al.*, 2021). Además, los AGTi incrementaron la acreción de lípidos en tejido adiposo y músculo esquelético, conduciendo a ligeras alteraciones en el metabolismo de la glucosa (Bernal *et al.*, 2006). Estos resultados se alinearon conceptualmente con la utilización de glucosa basal observada por nuestro grupo de trabajo (Fariña *et al.*, 2018) en músculo sóleo aislado de ratas alimentadas con dietas conteniendo AGTi. Sin embargo, en este último trabajo, los AGTi disminuyeron la respuesta insulínica *in vitro* a la captación y metabolismo de la glucosa en músculos sóleo aislado (Fariña *et al.*, 2018). Otros estudios, décadas pasadas, han demostrado resultados discordantes en el efecto de los AGTi sobre el metabolismo de la glucosa en diferentes modelos experimentales (Ibrahim *et al.*, 2005; Kavanagh *et al.*, 2007; Osso *et al.*, 2008).

Estos resultados en modelos experimentales demuestran, en general, claros efectos deletéreos de los AGT en el metabolismo lipídico y alteraciones asociadas, denotando el comportamiento diferente, entre otros, según el tipo de isómero AGT considerado.

Efectos biológicos de Isómeros de Ácidos Grasos Trans Naturales

En virtud de los estudios observacionales que reflejan falta de efectos o potenciales acciones benéficas de los AGTn sobre el riesgo de ECNT en humanos (Bendsen *et al.*, 2011; de Souza *et al.*, 2015), y en particular sobre desórdenes caracterizados por una alta acreción de lípidos en diferentes tejidos asociada a disfunciones metabólicas, se estudiaron y describen algunos efectos funcionales de una grasa láctea enriquecida en AGTn sobre la modulación de la expresión génica y respuestas bioquímico-metabólicas que podrían estar involucradas en la prevención de alteraciones presentes en una enfermedad hepática de alta incidencia en la población mundial, como la enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD). La MAFLD es una nomenclatura más apropiada de una enfermedad multisistémica caracterizada por esteatosis hepática asociada con sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus tipo 2, o desregulación metabólica (Kaya & Yilmaz, 2022). Para tal fin, se trabajó con una grasa láctea funcional (GLF) enriquecida en AV y AR obtenida por modificación de la alimentación del ganado con suplementos ricos en PUFA n-3. El modelo experimental de MAFLD fue con ratas Wistar machos jóvenes que, por la alimentación con dietas ricas en grasas, desarrollaron una elevada acreción de lípidos en hígado (esteatosis hepática), músculo y tejido adiposo, junto con intolerancia a la glucosa, inflamación y estrés oxidativo (Gerstner *et al.*, 2021). En dicho modelo experimental murino de MAFLD, demostramos que la GLF enriquecida naturalmente AR y AV, mediante acciones pleiotrópicas, previno el desarrollo de esteatosis hepática, la exacerbada acreción de lípidos en músculo y otros tejidos, mejoró la utilización de la glucosa, el estado oxidativo e inflamatorio hepático.

Los mecanismos involucrados en la reducción de la exacerbada acreción de TAG hepáticos estuvieron asociados a una mayor velocidad de secreción hepática de pre- β -lipoproteínas y β -oxidación de AG (Gerstner *et al.*, 2021) (Fig. 1). La elevada velocidad de secreción de TAG (VSTAG) hepáticos podría relacionarse al potente efecto estimulador del AR sobre la secreción de ApoB-100 y TAG (Lin *et al.*, 2001) y a la mayor expresión génica y flujo a través de la enzima esteroil-CoA desaturasa (SCD) o $\Delta 9$ desaturasa (Gerstner *et al.*, 2021). Resultados alineados a nuestros hallazgos fueron observados por otros investigadores, tanto con AR (Mollica *et al.*, 2014; Scalerandi *et al.*, 2014), como con mezclas comerciales de AR y 10t,12c-CLA (Rahman *et al.*, 2001; Takahashi *et al.*, 2003; Akahoshi *et al.*, 2004; Nagao *et al.*, 2005). Por otro lado, la mayor β -oxidación inducida por la GLF estuvo relacionada a una elevada expresión génica del factor de transcripción PPAR α (Gerstner *et al.*, 2021), potente estimulador de la expresión y actividad la enzima CPT-1a, como así también del citocromo P450A1, la enzima acil-CoA oxidasa (ACOX) y las proteínas de unión de AG hepática (FABPs) (Takahashi *et al.*, 2003). Otro mecanismo de activación del PPAR α y, consecuentemente, de la oxidación peroxisomal podría estar involucrado a partir de los resultados de la incrementada expresión génica del receptor de adiponectina (AdipoR2) observada en nuestros estudios en animales alimentados con GLF (Gerstner *et al.*, 2021), y aquellos de Choi *et al.* (2007) en ratas alimentadas con AR. Estos resultados no excluyen que otros mecanismos puedan estar involucrados, entre ellos, la disminución de la expresión génica de las proteínas transportadoras de AG (FATP2 y CD36) observado en los animales alimentados con GLF rica en AV y AR (Gerstner *et al.*, 2021). Otros autores no han encontrado cambios en los niveles de ARNm de transportadores de AG y, más específicamente de la traslocasa CD36, en animales alimentados con dietas suplementadas en AR (Clement *et al.*, 2002) y sí con el isómero 10t,12c-18:2 (Clement *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2012). Los resultados presentados con los AGTn

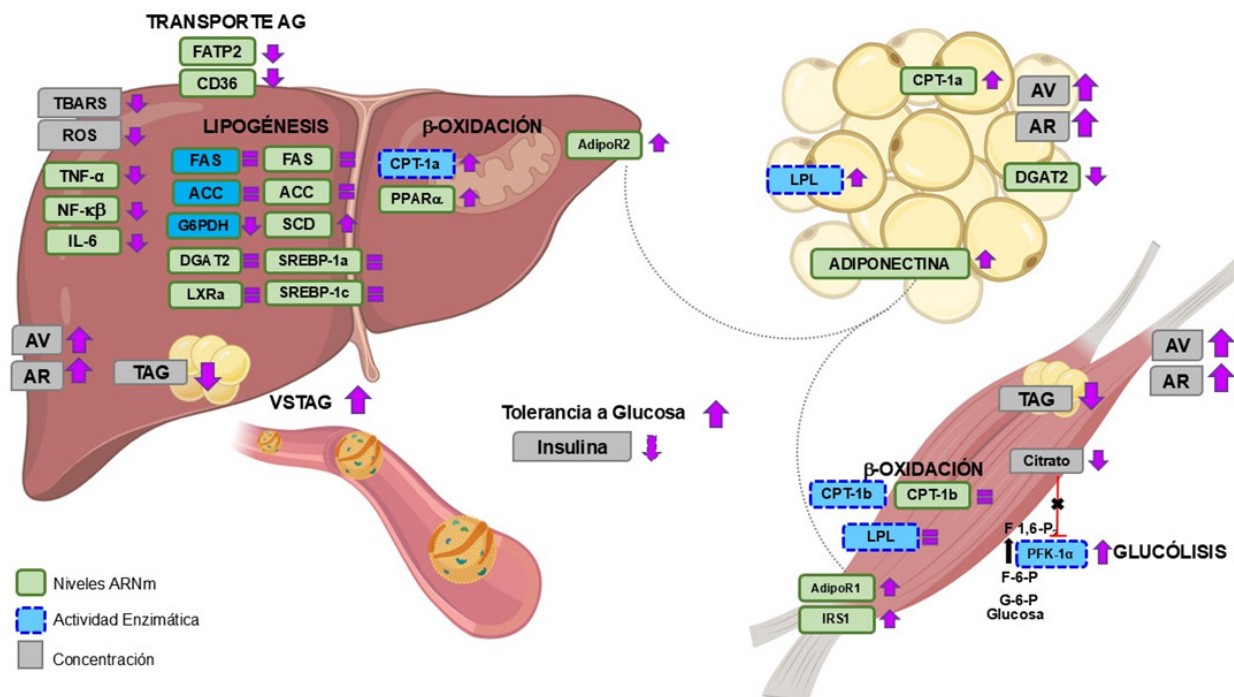


Figura 1. Efecto de la grasa láctea funcional sobre la prevención de la esteatosis hepáticas y disfunciones metabólicas asociadas: Mecanismos propuestos.

Abreviaturas: ACC: acetil-CoA carboxilasa; AdipoR1: receptor de adiponectina en músculo; AdipoR2: receptor de adiponectina en hígado; AG: ácidos grasos; AR: ácido ruménico; AV: ácido trans-vaccénico; CD36: traslocasa de ácidos grasos; CPT-1a: carnitina-palmitoil transferasa 1a; CPT-1b: carnitina-palmitoil transferasa 1b; DGAT2: diacilglicerol aciltransferasa 2; F1,6-P2: fructosa 1,6-bisfosfato; F-6-P: fructosa 6-fosfato; FAS: sintasa de ácidos grasos; FATP2: proteínas transportadoras de ácidos grasos 2; G-6-P: glucosa 6-fosfato; G6PDH: glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; IL-6: interleuquina 6; IRS1: receptor de insulina; LPL: lipoproteína lipasa; LXRα: receptor X hepático alfa; NF-κβ: factor nuclear kappa β; PFK-1α: fosfofructoquinasa 1 alfa; PPARα: receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas; ROS: especies reactivas al oxígeno; SCD: esteroil-CoA desaturasa; SREBP-1a: proteína de unión al elemento regulador del esteroil 1a; SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador del esteroil 1c; TAG: triacilglicéridos; TBARS: especies reactivas al ácido tiobarbitúrico; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; VSTAG: velocidad de secreción de triacilglicéridos.

no sólo denotan claras diferencias con los AGTi monoénicos, sino que también con las mezclas de isómeros de CLA industriales conteniendo cantidades equimoleculares de 9c,11t-18:2 y 10t,12c-18:2, los cuales han mostrado experimentalmente resultados muy contradictorios. Especialmente, en algunos modelos experimentales los CLA industriales indujeron esteatosis hepática (Andreoli *et al.*, 2009; Fariña *et al.*, 2015; Illesca *et al.*, 2015; Bezan *et al.*, 2018), a través de una reducción de la VSTAG hepáticos (Andreoli *et al.*, 2009), o mediante una incrementada lipogénesis (Takahashi *et al.*, 2003; Ferramosca *et al.*, 2006), que finalmente condujeron a un síndrome lipodistrófico (Clement *et al.*, 2002; Poirier *et al.*, 2005). En particular, estos efectos deletéreos han sido asignados al isómero 10t,12c-18:2, el cual está presente en cantidades mínimas en la GLF.

Es interesante que, en el modelo murino empleado, la GLF enriquecida en los isómeros AV y AR redujo la acumulación de TAG musculares asociado a elevados niveles de ARNm del receptor de adiponectina, induciendo posiblemente una mayor oxidación de AG intracelular. No existen, al menos a nuestro conocimiento, resultados científicos que hayan evaluado el efecto de las GLF enriquecidas en los isómeros AR y AV sobre los mecanismos reguladores de TAG musculares. No obstante, estos resultados están en acuerdo con los observados por Choi *et al.* (2007) al trabajar con una dieta suplementada con AR puro, y se refuerzan con otros resultados de estos mismos autores donde demostraron un incremento en los niveles de expresiones de genes involucrados en la oxidación de lípidos en músculo de dichos animales (Choi *et al.*, 2004). Interpretaciones más controversiales pueden ser discutidas a partir de trabajos realizados por nuestro grupo y otros con CLA comerciales donde, además de las variables de los modelos experimentales, los efectos del AR sobre el metabolismo y acreción de TAG en músculo se solapan con acciones muy potentes del isómero 10t,12c-18:2 (Park *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 2012; Andreoli *et al.*, 2009; Kanosky *et al.*, 2013; Scalerandi *et al.*, 2014; Fariña *et al.*, 2019).

En comparación con los animales que consumieron altos niveles de grasa láctea estándar, el enriquecimiento con AV y AR atenuó ligeramente la exacerbada acreción de lípidos en tejido adiposo (Gerstner *et al.*, 2021). Estos resultados mostraron una relación con una mayor sensibilidad tisular reflejada por la expresión génica de adiponectina, la

cual podría conducir a una mayor oxidación de AG, como es reflejado por los elevados niveles de ARNm de la enzima CPT-1a. Con modelos experimentales, y específicamente en ratones alimentados con mezcla de CLA comerciales, los resultados son concluyentes, donde trabajos de nuestro grupo (Andreoli *et al.*, 2009; Scalerandi *et al.*, 2014) y otros (Park *et al.*, 1997; Mersmann, 2002) demostraron una franca reducción del tejido adiposo asociado, entre otros, a una inhibición de la enzima LPL y mayor lipólisis seguida de β -oxidación, debido a la acción del isómero 10*t*,12*c*-18:2. Los resultados observados en modelos experimentales han llevado al estudio y empleo de los CLA comerciales para la reducción de grasa corporal en humanos. Pero no han sido muy concluyentes. Por ejemplo, Blankson *et al.* (2000) y Risérus *et al.* (2001) mostraron un efecto antiobesogénico de la mezcla de isómeros, mientras que Zambell *et al.* (2000), Mougios *et al.* (2001), Petridou *et al.* (2003) y Tricon *et al.* (2004), no encontraron respuesta. Las diferencias, podrían ser atribuidas a diversidades en los protocolos de los estudios entre las cuales se encuentran: tipo de isómeros, dosis y duración de tratamiento, actividad física, como también género, peso, edad y estado metabólico de los sujetos estudiados. A la luz de la escasa información sobre el efecto de las GLF naturalmente enriquecidas en AR y AV en humanos, no se puede validar y extrapolar los resultados de modelos animales a la masa y distribución de tejido adiposo en humanos (Desroches *et al.*, 2005; Venkatramanan *et al.*, 2010).

La reducción de la exacerbada acreción de lípidos tisulares por la GLF, mejoró la intolerancia a la glucosa inducida por altos niveles de grasa dietaria, reflejado por una disminución del área incremental bajo la curva de sobrecarga de glucosa y normalización de la insulinemia basal. La respuesta en la utilización de la glucosa se asoció a una significativa incorporación de estos AG bioactivos y a una normalización de los depósitos de TAG en hígado y, principalmente, en músculo esquelético, que redujeron los niveles de citrato intracelular. Así nuestros resultados permiten proponer que los mecanismos involucrados en la mejor utilización de la glucosa estuvieron relacionados (Fig. 1), por un lado, al incremento observado en la expresión génica de la adiponectina y de su receptor AdipoR1 que, modulando las vías de señalización de esta hormona y de moléculas involucradas en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, mejoraron la sensibilidad insulínica; y por otro, a la conducente reducción de los niveles de citrato que derivó en un mayor flujo y actividad de la enzima clave de la glucólisis a nivel muscular, fosfofructoquinasa 1 alfa (PFK-1 α) (Sain *et al.*, 2023). Los resultados de la adiponectina están de acuerdo con trabajos publicados por Choi *et al.* (2007) trabajando con dietas ricas en grasas suplementadas con AR, pero no con estudios realizados con mezclas de CLA comerciales, donde hay resultados muy contradictorios. Mientras que la modulación de la utilización de glucosa muscular por los niveles de citrato también ha sido encontrada en hígados de ratones alimentados con mezclas de CLA comerciales (Andreoli *et al.*, 2012). En otros estudios de nuestro grupo con ratas Wistar, hemos demostrado un aumento en la captación, incorporación y oxidación de la glucosa en músculo soleo aislado de ratas alimentadas con la mezcla equimolecular de AR y 10*t*,12*c*-18:2 (Fariña *et al.*, 2019). También otros autores, han demostrado un mejoramiento en la acción insulínica por efecto de los CLA comerciales (Choi *et al.*, 2004), asociado a una mejora en la tolerancia a la glucosa (Ryder *et al.*, 2001; Henriksen *et al.*, 2003; Andreoli *et al.*, 2012). No obstante, otros estudios no encontraron resultados alineados a los descriptos.

Además de los resultados promisorios del efecto de la GLF sobre los lípidos hepáticos y utilización de la glucosa hemos observado un mejoramiento de parámetros nutricionales, estado antiinflamatorio y preventivo del estrés oxidativo reflejado por los niveles hepáticos de biomarcadores de estrés oxidativo, como especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y especies reactivas al oxígeno (ROS) y de inflamación, como la expresión génica citoquinas: Tnf α , Il-6 y Nf- κ B lo que constituye una valiosa herramienta para la prevención de MAFLD.

CONCLUSIONES

- Existen claras evidencias que demuestran que los AGTi afectan múltiples factores de riesgo de ECNT. Los mecanismos de acción se asociaron, entre otros, a alteraciones en los niveles de lipoproteínas, mayor síntesis de lípidos, alteraciones en biosíntesis de LC-PUFAs y aumento de factores inflamación y estrés oxidativo.
- A diferencia de los AGTi, los AGTn (11*t*-18:1 y 9*c*,11*t*-18:2) ejercen, en modelos experimentales, efectos funcionales, entre otros, reduciendo la acreción de lípidos a través del incremento de la oxidación de AG y VSTAG. También mejoran la utilización de la glucosa a través del aumento de la oxidación de glucosa y de la sensibilidad insulínica.
- Si bien la discriminación de AGTi y AGTn ha sido de gran utilidad para reducir el consumo de AGTi y es muy empleada en la regulación de alimentos conteniendo AGT, genera numerosas controversias debido, entre otros, a que los efectos deletéreos y/o potencialmente funcionales de los AGT dependen, entre otros, del tipo de isómero considerado y no de la naturaleza u origen
- En virtud que los métodos analíticos oficiales para cuantificar AGT permiten discernir claramente los diferentes isómeros de AG y no existen métodos apropiados para distinguir el origen de AGT, resultan contradictorias las

reglamentaciones y recomendaciones basadas en la naturaleza de los isómeros. Más aún, se propone avanzar en la regulación basada en el tipo de isómeros de AGT presentes, específicamente en cuando se refiere a alimentos complejos conformado por mezclas de fuentes de grasas.

- Si bien los resultados obtenidos en modelos animales no pueden extrapolarse directamente a humanos, la profundización de los conocimientos de los efectos funcionales y mecanismos de acción de los AGT naturales podrían ser una excelente herramienta para mitigar ECNT, como la enfermedad de hígado graso asociada a disfunciones metabólicas de alta repercusión a nivel global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akahoshi A., Koba K., Ichinose F., Kaneko M., Shimoda A., Nonaka K., *et al.* (2004). Dietary protein modulates the effect of CLA on lipid metabolism in rats. *Lipids* **39**(1): 25-30.
- Alasnier C., Berdeaux O., Chardigny J.M., Sebedio J.L. (2002). Fatty acid composition and conjugated linoleic acid content of different tissues in rats fed individual conjugated linoleic acid isomers given as triacylglycerols small star, filled. *J. Nutr. Biochem.* **13**: 337-345.
- American Oil Chemists' Society -AOCS- (2007). *Official method Ce 1j-07*, in "Official methods and recommended practices of the AOCS" (D. Firestone, ed.), AOCS Press, Champaign.
- Andreoli M., Gonzalez M., Martinelli M., Mocchiutti N., Bernal C. (2009). Effects of dietary conjugated linoleic acid at high-fat levels on triacylglycerol regulation in mice. *Nutrition* **25**: 445-452.
- Andreoli M., Martinelli M., Scalerandi M., Fariña A., Williner M., Bernal C. (2012). CLA prevents alterations in glycolytic metabolites induced by a high fat diet. *Eur. J. Lipid. Sci. Tech.* **114**: 718-725.
- Aro A., Jauhainen M., Partanen R., Salminen I., Mutanen M. (1997). Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **65**(5):1419-1426.
- Banni S., Angioni E., Murru E., Carta G., Melis M.P., Bauman D., *et al.* (2001). Vaccenic acid feeding increases tissue levels of conjugated linoleic acid and suppresses development of premalignant lesions in rat mammary gland. *Nutr. Cancer* **41**: 91-97.
- Bendsen N.T., Christensen R., Bartels E.M., Astrup A. (2011). Consumption of industrial and ruminant *trans* fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* **65**(7): 773-783.
- Bernal C., Rovira J., Colandré M.E., Cussó R., Cadefau J. (2006). Effects of dietary cis/trans unsaturated fatty acids and saturated fatty acids on glucose metabolites and enzymes in the rat. *Br. J. Nutri.* **95**: 947-954.
- Bernard A., Echinard B., Carlier, H. (1987). Differential intestinal absorption of two fatty acid isomers: elaidic and oleic acids. *Am. J. Physiol.* **253**: G751-G759.
- Bezan P., Holland H., de Castro G., Cardoso J., Ovidio P., Calder P., *et al.* (2018). High dose of a conjugated linoleic acid mixture increases insulin resistance in rats fed either a low fat or a high fat diet. *Exp. Clin. Endocr. Diab.* **126**(6): 379-386.
- Bhat S.S. (2021). Functional lipids as nutraceuticals: a review. *Int. J. Sci. Health Res.* **6**(4): 111-123.
- Billingsley H.E., Carbone S., Lavie C.J. (2018). Dietary fats and chronic noncommunicable diseases. *Nutrients* **10**(10): 1385.
- Blankson H., Stakkestad J.A., Fagertun H., Thom E., Wadstein J., Gudmundsen, O. (2000). Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J. Nutr.* **130**(12): 2943-2948.
- Chianetta R., Sachinidis A., Nikolic D., Luzzu L.M., Stoian A.P., Toth P.P., Rizzo M. (2021). *Nutraceuticals and Cardiovascular Disease*, in "Nutraceuticals and Cardiovascular Disease" (A.F. Cicero & M. Rizzo, eds.), Humana: Contemporary Cardiology, Cham, pp. 67-87.
- Chilliard Y., Glasser F., Ferlay A., Bernard L., Rouel J., Doreau M. (2007). Diet, rumen biohydrogenation and nutritional quality of cow and goat milk fat. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **109**: 828-855.
- Chin S.F., Liu W., Storkson J.M., Ha Y.L., Pariza M.W. (1992). Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J. Food Comp. Anal.* **5**(3): 185-197.
- Cho Y.Y., Kwon E.Y., Kim H.J., Jeon S.M., Lee K.T., Choi M.S. (2011). Differential effect of corn oil-based low *trans* structured fat on the plasma and hepatic lipid profile in an atherogenic mouse model: comparison to hydrogenated *trans* fat. *Lipids Health Dis.* **10**:15.
- Choi J., Jung M., Park H., Song J. (2004). Effect of conjugated linoleic acid isomers on insulin resistance and mRNA levels of genes regulating energy metabolism in high-fat-fed rats. *Nutrition* **20**: 1008-1017.
- Choi J., Koh I., Jung M., Song, J. (2007). Effects of three different conjugated linoleic acid preparations on insulin signalling, fat oxidation and mitochondrial function in rats fed a high-fat diet. *Br. J. Nutr.* **98**: 264-275.
- Clement L., Poirier H., Niot I., Bocher V., Guerre-Millo M., Krief S., *et al.* (2002). Dietary *trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J. Lipid Res.* **43**: 1400-1409.

- Código Alimentario Argentino (CAA), Secretaría de Calidad en Salud. *Resolución Conjunta 16/2023 RESFC-2023-16-APN-SCS#MS*. Normativa del 16 de mayo de 2023. Disponible en: (<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion-16-2023-384035/texto>). Consultada el 28 de septiembre de 2023.
- Colandré M.E., Diez R.S., Bernal C.A. (2003). Metabolic effects of trans fatty acids on an experimental dietary model. *Br. J. Nutr.* **89**(5): 631-639.
- de Souza R.J., Mente A., Maroleanu A., Cozma A.I., Ha V., Kishibe T., *et al.* (2015). Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* **351**:h3978.
- Demir A.S., Talpur F.N. (2010). Chemoenzymatic conversion of linoleic acid into conjugated linoleic acid. *J. Agric. Food Chem.* **58**(3): 1646-1652.
- Desroches S., Chouinard P., Galibois I., Corneau L., Delisle J., Lamarche B., *et al.* (2005). Lack of effect of dietary conjugated linoleic acids naturally incorporated into butter on the lipid profile and body composition of overweight and obese men. *Am. J. Clin. Nutr.* **82**(2): 309-319.
- Dorfman S.E., Laurent D., Gounarides J.S., Li X., Mullarkey T.L., Rocheford E.C., *et al.* (2009). Metabolic implications of dietary *trans*-fatty acids. *Obesity* **17**(6): 1200-1207.
- El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. (2019). Cardio-metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* **20**(9): 2215.
- Emken, E.A. (1984). Nutrition and biochemistry of trans and positional fatty acid isomers in hydrogenated oils. *Annu. Rev. Nutr.* **4**: 339-376.
- Fariña A., González M., Scalerandi M.V., Lavandera J., Bernal C. (2015). Nutritional and metabolic effects of dietary trans fats depend on the intake of linoleic acid. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **117**: 933-944.
- Fariña A.C., Hirabara S., Sain J., González M., Curi R., Bernal C. (2018). Influence of trans fatty acids on glucose metabolism in soleus muscle of rats fed diets enriched in or deprived of linoleic acid. *Eur. J. Nutr.* **57**(4): 1343-1355.
- Fariña A.C., Lavandera J., González M.A., Bernal, C. (2019). Effect of conjugated linoleic acids on nutritional status and lipid metabolism in rats fed linoleic-acid-deprived diets. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **121**:1800362: 1-10.
- Fariña A.C., Lavandera J.V., Vera Candiotti L., Suppo C., Bernal C.A. (2024). Nutriomic effects of precision lipids on murine hepatic triacylglycerol alterations induced by high-fat diets. *Lifestyle Genom.* **17**(1): 82-92.
- Ferramosca A., Savy V., Conte L., Colombo S., Einerhand A.W., Zara V. (2006). Conjugated linoleic acid and hepatic lipogenesis in mouse: role of the mitochondrial citrate carrier. *J. Lipid Res.* **47**: 1994-2003.
- Gerstner C., Sain J., Lavandera J., González M., Bernal C. (2021). Functional milk fat enriched in conjugated linoleic acid prevented liver lipid accumulation induced by a high-fat diet in male rats. *Food Funct.* **12**: 5051-5065.
- Giudetti A.M., Beynen A.C., Lemmens A.G., Gnoni G.V., Geelen M.J. (2003). Hepatic fatty acid metabolism in rats fed diets with different contents of C18:0, C18:1 cis and C18:1 *trans* isomers. *Br. J. Nutr.* **90**(5): 887-893.
- Henriksen E., Teachey M., Taylor Z., Jacob S., Ptock A., Kramer K., *et al.* (2003). Isomer-specific actions of conjugated linoleic acid on muscle glucose transport in the obese Zucker rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **285**(1): E98-E105.
- Hurtado de Catalfo G.E., de Alaniz M.J., Marra C.A. (2013). Dietary lipid-induced changes in enzymes of hepatic lipid metabolism. *Nutrition* **29**(2): 462-469.
- Ibrahim A., Natrajan S., Ghafoorunissa R. (2005). Dietary *trans*-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism.* **54**(2): 240-246.
- Illesca P., Lavandera J., Gerstner C., González, M., Bernal C. (2015). *Trans* fatty acids modify nutritional parameters and triacylglycerol metabolism in rats: differential effects at recommended and high-fat levels. *Nutr. Hosp.* **32**(2): 738-748.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación (2019). *4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos*. Nota descriptiva de octubre de 2019. Disponible en: (https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf). Consultada el 30 de septiembre de 2023.
- Jeeyavudeen M.S., Khan S.K., Fouda S., Pappachan J.M. (2023). Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective. *World. J. Gastroenterol.* **29**(1): 126-143.
- Kanosky K., Ippagunta S., Barnes K. (2013). Mice do not accumulate muscle lipids in response to dietary conjugated linoleic acid. *J. Anim. Sci.* **91**(10): 4705-4712.
- Kavanagh K., Jones K.L., Sawyer J., Kelley K., Carr J.J., Wagner J.D., *et al.* (2007). *Trans* fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity* **15**: 1675-1684.
- Kaya E., Yilmaz Y. (2022). Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **10**(2): 329-338.

- Keys A. (1953). Prediction and possible prevention of coronary artery disease. *Am. J. Public Health Nations Health* **43**(11): 1399-1407.
- Kim J.H., Kim J., Park Y. (2012). *Trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid enhances endurance capacity by increasing fatty acid oxidation and reducing glycogen utilization in mice. *Lipids* **47**(9): 855-863.
- Kinsella J.E., Bruckner G., Mai J., Shimp J. (1981). Metabolism of *trans* fatty acids with emphasis on the effects of *trans*, *trans*-octadecadienoate on lipid composition, essential fatty acid, and prostaglandins: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.* **34**(10): 2307-2318.
- Kramer J., Cruz-Hernandez C., Deng Z., Zhou J., Jahreis G., Dugan M. (2004). Analysis of conjugated linoleic acid and *trans* 18:1 isomers in synthetic and animal products. *Am. J. Clin. Nutr.* **79**(6): 1137S-1145S.
- Kummerow F. (1986). Dietary effects of *trans* fatty acids. *J. Environ. Pathol. Tox. Oncol.* **6**(3-4): 123-149.
- Lavandera J., Reus V., Sain J., Bernal C., González, M. (2021). Dietary n-9, n-6 and n-3 fatty acids modulate the oxidative stress in brain and liver of mice: Effect of *trans* fatty acids supplementation. *Med. J. Nutr. Metab.* **14**: 91-106.
- Lavandera J., Saiín J., Fariña A.C., Bernal C.A., González, M.A. (2017). n-3 Fatty acids reduced the *trans* fatty acids retention and increased the docosahexaenoic acid levels in the brain. *Nutr. Neurosci.* **20**(7): 424-435.
- Leuti A., Fazio D., Fava M., Piccoli A., Oddi S., Maccarrone M. (2020). Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **159**: 133-169.
- Li J., Viswanadha S., Loo J.J. (2012). Hepatic metabolic, inflammatory, and stress-related gene expression in growing mice consuming a low dose of *trans*-10, *cis*-12-conjugated linoleic acid. *J. Lipids* **2012**: 571281.
- Lin Y., Schuurbijs E., Van der Veen S., De Deckere E. (2001). Conjugated linoleic acid isomers have differential effects on triglyceride secretion in Hep G2 cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1533**: 38-46.
- Masson L., Alfaro T., Camiloa C., Carvalho A., Illesca P., Torres R., *et al.* (2015). Fatty acid composition of soybean/sunflower mix oil, fish oil and butterfat applying the AOCS Ce 1j-07 method with a modified temperature program. *Grasas Aceites* **66**(1): 1-16.
- Mersmann H.J. (2002). Mechanisms for conjugated linoleic acid-mediated reduction in fat deposition. *J. Anim. Sci.* **80**: 126-134.
- Mollica M.P., Trinchese G., Cavaliere G., De Filippo C., Cocca E., Gaita M., *et al.* (2014). *c9,t11*-Conjugated linoleic acid ameliorates steatosis by modulating mitochondrial uncoupling and Nrf2 pathway. *J. Lipid Res.* **55**(5): 837-849.
- Mougios V., Matsakas A., Petridou A., Ring S., Sagredos A., Melissopoulou A., *et al.* (2001). Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J. Nutr. Biochem.* **12**(10): 585-594.
- Mozaffarian D., Aro A., Willett W.C. (2009). Health effects of *trans*-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.* **63**(2): S5-21.
- Nagao K., Inoue N., Wang Y.M., Shirouchi B., Yanagita T. (2005). Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats. *J. Nutr.* **135**: 9-13.
- Nielsen B.M., Nielsen M.M., Jakobsen M.U., Nielsen C.J., Holst C., Larsen T.M., *et al.* (2011). A cross-sectional study on *trans*-fatty acids and risk markers of CHD among middle-aged men representing a broad range of BMI. *Br. J. Nutr.* **106**(8): 1245-1252.
- Osso F.S., Moreira A.S., Teixeira M.T., Pereira R.O., Tavares do Carmo M.d, Moura A.S. (2008). *Trans* fatty acids in maternal milk lead to cardiac insulin resistance in adult offspring. *Nutrition* **24**(7-8): 727-732.
- Park Y., Albright K., Liu W., Storkson J., Cook M., Pariza M. (1997). Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* **32**(8): 853-858.
- Petridou A., Mougios V., Sagredos A. (2003). Supplementation with CLA: isomer incorporation into serum lipids and effect on body fat of women. *Lipids* **38**(8): 805-811.
- Phillips C. M., Kesse-Guyot E., McManus R., Hercberg S., Lairon D., Planells R., *et al.* (2012). High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J. Nutr.* **142**(5): 824-831.
- Poirier H., Niot I., Clément L., Guerre-Millo M., Besnard P. (2005). Development of conjugated linoleic acid (CLA)-mediated lipoatrophic syndrome in the mouse. *Biochimie* **87**(1): 73-79.
- Rahman S., Wang Y., Yotsumoto H., Cha J., Han S., Inoue S., *et al.* (2001). Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and beta-oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition* **17**: 385-390.
- Risérus U., Berglund L., Vessby, B. (2001). Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **25**(8): 1129-1135.
- Ryder J., Portocarrero C., Song X., Cui L., Yu M., Combatsiaris T., *et al.* (2001). Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. *Diabetes* **50**(5): 1149-1157.
- Sain J., González M.A., Lavandera J.V., Scalerandi M.V., Bernal C.A. (2015). *Trans* fatty acids retention and conversion rates of fatty acids in tissues depend on dietary fat in mice. *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **117**: 1146-1158.
- Sain J., González M.A., Lavandera J.V., Scalerandi M.V., Bernal, C.A. (2016). The effects of *trans*-fatty acids on TAG regulation in mice depend on dietary unsaturated fatty acids. *Br. J. Nutr.* **116**(4): 611-620.

- Sain J., Scanarotti I., Gerstner C., Fariña A., Lavandera J., Bernal C. (2023). Enriched functional milk fat ameliorates glucose intolerance and triacylglycerol accumulation in skeletal muscle of rats fed high-fat diets. *Eur. J. Nutr.* **62**(3): 1535-1550.
- Salmerón, J., Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rimm, E. B., *et al.* (2001). Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **73**(6): 1019-1026.
- Scalerandi M.V., Gonzalez M.A., Saín J., Fariña A.C., Bernal, C.A. (2014). Effect of conjugated linoleic acid mixtures and different edible oils on body composition and lipid regulation in mice. *Nutr. Hosp.* **29**(3): 591-601.
- Takahashi Y., Kushiro M., Shinohara K., Ide T. (2003). Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid synthesis and oxidation in mice fed conjugated linoleic acid. *Biochim. Biophys. Acta* **1631**(3): 265-273.
- Teixeira A.M., Dias V.T., Pase C.S., Roversi K., Bouffleur N., Barcelos R.C., *et al.* (2012). Could dietary trans fatty acids induce movement disorders? Effects of exercise and its influence on Na(+)/K(+)-ATPase and catalase activity in rat striatum. *Behav. Brain Res.* **226**(2): 504-510.
- Tricon S., Burdge G., Kew S., Banerjee T., Russell J., Jones E., *et al.* (2004). Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**(3): 614-620.
- U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture (USDHHS). *2015-2020 Dietary Guidelines for Americans*. Nota descriptiva de diciembre de 2015. Disponible en: (<https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/dietary-guidelines/previous-dietary-guidelines/2015>). Consultada el 29 de septiembre de 2023.
- Venkatramanan S., Joseph S., Chouinard P., Jacques H., Farnworth E., Jones, P. (2010). Milk enriched with conjugated linoleic acid fails to alter blood lipids or body composition in moderately overweight, borderline hyperlipidemic individuals. *J. Am. Coll. Nutr.* **29**(2): 152-159.
- Visioli F., Poli A. (2020). Fatty acids and cardiovascular risk. Evidence, lack of evidence, and diligence. *Nutrients* **12**(12): 3782.
- Willett W.C., Stampfer M.J., Manson J.E., Colditz G.A., Speizer F.E., Rosner B.A., *et al.* (1993). Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* **341**(8845): 581-585.
- World Health Organization -WHO- (2023a). *Noncommunicable diseases*. Nota descriptiva del 16 de septiembre de 2023. Disponible en: (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>). Consultada el 30 de septiembre de 2023.
- World Health Organization -WHO- (2023b). *Replace Trans Fat: An action package to eliminate industrially-produced trans fat from the global food supply*. Nota descriptiva de 2023. Disponible en: (<https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/replace-trans-fat>). Consultada el 30 de septiembre de 2023.
- Yang L., Huang Y., Wang H.Q., Chen Z.Y. (2002). Production of conjugated linoleic acids through KOH-catalyzed dehydration of ricinoleic acid. *Chem. Phys. Lipids* **119**(1-2):23-31.
- Zambell K., Keim N., Van Loan M., Gale B., Benito P., Kelley D. *et al.* (2000). Conjugated linoleic acid supplementation in humans: Effects on body composition and energy expenditure. *Lipids* **35**(7): 777-782.
- Zhuang P., Zhang Y., He W., Chen X., Chen J., He L., *et al.* (2019). Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521 120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ. Res.* **124**: 757-768.
- Zock P.L., Katan M.B., Mensink R.P. (1995). Dietary trans fatty acids and lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* **61**(3):617.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen profundamente a todos los colaboradores científicos y becarios de los trabajos incluidos en la presentación, principalmente: Ana Clara Fariña, Jimena Lavandera, Marcela Gonzalez, Norberto Mocchiutti, Luciana Vera Candiotti, Emilse Negro, María Roser Cusso Fresquet, Joan Cadefau, Jordi Rovira, Lilia Masson, María del Puy Portillo Baquedano, Jorge Mancini Filho, Rafael Monge Rojas, María das Gracias Tavaré Do Carmo, Salvador Villalpando, Helio Vannucchi, Sandro Hirabara, Rui Curi, Gerardo Gagliostro, María Elena Colandré, María Victoria Scalerandi, María Florencia Andreoli, Paola Illesca, Candela Suppo, Gisela Kuhn y Ana Fabro. Asimismo, se agradece profundamente al soporte Institucional y fuentes de financiamiento.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores desean agradecer al soporte financiero recibido a través de numerosos proyectos Nacionales: UNL, CONICET y ANPCyT; Provinciales: ASaCTel; e Internacionales: CYTED y AECID. Asimismo, a empresas que aportaron contrapartes en proyectos nacionales.

DETECCIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL USO DE BISACODILO COMPRIMIDOS POR SONDA NASOGÁSTRICA EN UN HOSPITAL DE REHABILITACIÓN

Karin F. Costa^{1*}, Gabriela E. Constante², Daniela R. Espada¹,
Karina P. Szydlowski³, Ana N. Philippi¹, Marcela A. Romero⁴

¹ Hospital de Rehabilitación Manuel Rocca. Av. Seguro 1949, C1407AOM CABA, Argentina.

² Hospital General de Agudos Dalmacio Vélez Sarsfield. Pedro Calderón de la Barca 1550, C1407 KQF, CABA, Argentina.

³ Hospital General de Agudos Carlos G. Durand. Av. Díaz Vélez 5044, C1405DCS CABA, Argentina.

⁴ Hospital Neuropsiquiátrico Braulio Moyano. Brandsen 2570, C1287ABJ, CABA, Argentina.

* Autor a quién dirigir la correspondencia: kcosta@buenosaires.gob.ar

RESUMEN

En pacientes con lesiones traumáticas de la médula espinal, accidente cerebrovascular y otras lesiones encefálicas existe una alta prevalencia de constipación e incontinencia fecal debido al intestino neurogénico. Si bien se recomienda el uso de estrategias no farmacológicas, éstas no logran el objetivo y es necesaria la prescripción de laxantes en forma crónica. El comprimido de bisacodilo está formulado con una cubierta entérica que se disuelve en el colon y es allí donde la droga produce su efecto laxante, por tanto, no debe triturarse. Se comenzó a realizar un seguimiento farmacoterapéutico (SFT) a aquellos pacientes con indicación crónica de laxante y gastrostomía o sonda nasogástrica durante seis meses. Seis pacientes recibieron el bisacodilo triturado por sonda nasogástrica. Se realizó la intervención con el equipo médico y se incorporó al formulario terapéutico del hospital el picosulfato de sodio en gotas como laxante estimulante. Fue necesario reiterar la intervención de la sustitución en dos ocasiones más, por prescripciones inapropiadas. Éstas ocurrieron por desconocimiento de las características del fármaco, omisión de la vía de administración (en la indicación y al validar la prescripción), y una comunicación ineficaz que llevó a la reiteración del error. Es necesario reforzar y sostener la comunicación con todo el equipo de salud de manera continua y permanente.

SUMMARY

DETECTION OF BISACODYL USE RELATED PROBLEMS WHEN ADMINISTERED THROUGH A NASOGASTRIC TUBE IN A REHABILITATION HOSPITAL

Patients with traumatic spinal injuries, cerebrovascular accident and other encephalic lesions tend to present a high prevalence of constipation and fecal incontinence due to neurogenic bowel syndrome. Although non-pharmacological interventions are recommended, chronic laxatives prescribing is still needed. Bisacodyl tablets are enteric-coated, thus protecting the tablet from an early disintegration, till it reaches the lower intestine and produces its laxative effect. A six months pharmacotherapeutic follow-up was implemented for those patients with a chronic prescription of bisacodyl tablets who also had a gastrostomy- or nasogastric tube. Six patients were receiving bisacodyl through those routes of administration. The issue was addressed with the medical team. Sodium picosulfate oral solution was added to our formulary. The pharmaceutical intervention had to be repeated twice due to new misprescriptions. This happened for the following reasons: unknowledge of the drug's properties, route of administration was not listed in the prescription (therefore it could not be validated), and non-effective communication, all which lead to an error repetition. Communication with the healthcare team needs to be reinforced and sustained in a continuous and permanent way.

Palabras clave: bisacodilo, resultados negativos, errores de medicación

Key words: bisacodyl, negative outcomes, medication errors

INTRODUCCIÓN

En pacientes con lesiones traumáticas de la médula espinal, accidente cerebrovascular y otras lesiones encefálicas existe una alta prevalencia de constipación e incontinencia fecal debido al intestino neurogénico. Esta situación es producida principalmente por su patología de base, pero también se ve agravada por los efectos propios de la discapacidad, que incluyen la pérdida de la movilidad, espasticidad, debilidad muscular, pérdida de la independencia en su higiene personal, problemas relacionados con el deterioro cognitivo y por el uso de medicamentos crónicos que en muchos casos afecta la función intestinal. Asimismo, pueden producirse complicaciones físicas y psicológicas de diversa gravedad que empeoran la calidad de vida del paciente y producen pérdida de días de rehabilitación.

Si bien se recomienda el uso de estrategias no farmacológicas y otras medidas higiénico-dietéticas tales como promover hábitos intestinales, una dieta rica en fibra e hidratación adecuada, en muchos casos éstas no logran el objetivo y es necesaria la prescripción de laxantes en forma crónica. Las consecuencias de un mal manejo del intestino neurogénico pueden ser de riesgo vital y en ocasiones desembocar en la necesidad de recurrir a la cirugía (colectomía total o anastomosis ileo-rectal, como así también la creación de un estoma, colostomía o ileostomía).

Nuestro hospital es una institución especializada en la rehabilitación motora en la que dos de cada tres pacientes presentan intestino neurogénico y, en muchos casos, tienen disfagia.

El tratamiento farmacológico del intestino neurogénico en el Hospital de Rehabilitación Manuel Rocca comprende los medicamentos del formulario terapéutico, que, según su mecanismo de acción, son estimulantes (bisacodilo) que aumentan la motilidad por estimulación del plexo mientérico y disminuyen la absorción de líquido y electrolitos; osmóticos (lactulosa), moléculas no absorbibles que arrastran agua hacia la luz intestinal, y lubricantes (vaselina líquida) que lubrican y ablandan las heces.

Por otra parte, la dificultad para tragar (disfagia), que, muchas veces provocada por el accidente cerebrovascular, requiere de la colocación de una sonda nasogástrica para la alimentación del paciente.

La administración de medicamentos por sonda es una práctica habitual en el ámbito hospitalario. Sin embargo, debemos siempre seleccionar la forma farmacéutica apropiada para garantizar el efecto terapéutico deseado.

El comprimido de bisacodilo, utilizado como laxante en esta patología prevalente como lo es el intestino neurogénico, está formulado con una cubierta entérica que se disuelve en el colon y es allí donde la droga produce su efecto laxante. Debe ser administrado sin triturar ni masticar para garantizar la efectividad del principio activo. Es por ello que se comenzó a realizar un seguimiento farmacoterapéutico (SFT) a aquellos pacientes con indicación crónica de laxante y sonda nasogástrica durante seis meses.

El SFT es una práctica clínica centrada en el paciente que pretende monitorizar y evaluar, de forma continuada, la farmacoterapia del paciente y resulta una actividad efectiva para detectar, prevenir y resolver los fallos de la farmacoterapia. Estos fallos de la farmacoterapia han sido puestos de manifiesto en numerosos estudios, y en la actualidad no existe duda de que afectan la salud de los pacientes y provocan pérdidas económicas al conjunto de la sociedad. A través de la detección y evaluación de los factores que contribuyen al uso inapropiado de un fármaco, así como el reporte de problemas relacionados con la medicación (PRM) e interacción con el equipo de salud se logra proponer soluciones a los mismos y tomar las acciones correctivas correspondientes.

Por otra parte, la investigación retrospectiva permite determinar la causa primaria de un evento específico, y promover la aplicación de medidas correctivas estableciendo las acciones para evaluarlas. En todo tratamiento farmacológico se debe verificar que el medicamento sea administrado en dosis efectiva y segura. Se ha demostrado que los fallos de la farmacoterapia son evitables en un alto porcentaje.

Para prevenir los resultados negativos asociados a la medicación (RNM) uno de los aspectos a tener en cuenta es la vía de administración (VA). Un diagrama de causa efecto nos ayuda a visualizar las posibles causas que llevan a una administración incorrecta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos retrospectivo, durante seis meses (septiembre a noviembre del 2022 y enero a marzo del 2023). Se analizaron todas las indicaciones médicas y dispensas de las cuatro salas de internación, registrando el número de pacientes con indicación de laxante y además su vía de administración. Se incluyeron todos los pacientes internados en el Hospital de Rehabilitación Manuel Rocca que tuvieran prescripción de bisacodilo por sonda nasogástrica (SNG) o gastrostomía (GTT) durante dicho período. Se excluyó diciembre de 2022 porque no aporta datos representativos ya que muchos pacientes tuvieron alta transitoria.

Se utilizó el diagrama de Ishikawa (**FIGURA 1**) para identificar las causas que intervinieron en la administración por una vía errónea de bisacodilo.

Se registraron las intervenciones realizadas.

RESULTADOS

Descripción de la población: la cantidad de pacientes internados en el período estudiado fue de 94, de los cuales un 66 % ($n = 62$) tuvieron indicación crónica de laxante, un 33 % ($n = 31$) tuvieron SNG o GTT y un 19 % ($n = 18$) cumplieron con ambos criterios.

La distribución de los laxantes en esta última población fue de 61 % de laxantes osmóticos, 11 % de laxantes estimulantes y 28 % la combinación de ambos.

Durante el proceso de seguimiento clínico realizado se observó en seis pacientes la administración de bisacodilo por sonda nasogástrica o gastrostomía, este error se clasifica como ineffectividad no cuantitativa según la bibliografía consultada.

Se registraron las siguientes proporciones de prescripciones de bisacodilo para pacientes con SNG o GTT: 4/14, 1/14, 0/12, 0/13, 1/13 y 1/12 respectivamente.

Al inicio del estudio un 28 % ($n = 4$) de la población objetivo tenía error de medicación, su terapia laxante incluía la administración de bisacodilo por SNG O GTT. Tres pacientes vieron modificada su farmacoterapia inmediatamente y uno lo hizo posteriormente.

Al final del estudio este porcentaje disminuyó a 8 % ($n = 1$).

Se realizaron siete intervenciones para un total de seis pacientes y todas fueron aceptadas.

En el análisis de las prescripciones, al observarse la indicación de administración de bisacodilo triturado por SNG o GTT, se conversó con los médicos al respecto y se incorporó al formulario terapéutico picosulfato de sodio en gotas, de igual eficacia y seguridad como agente estimulante que el bisacodilo para uso en pacientes con sonda nasogástrica o gastrostomía, donde este último no puede administrarse por afectarse el principio activo al ser triturado.

En algunos casos tampoco figuraba la vía de administración y la medicación fue dispensada acorde a dicha indicación. Al momento de validar la prescripción, la vía de administración no fue corroborada y esto contribuyó también al error de medicación.

Se informó por comunicación telefónica, WhatsApp y mediante reuniones sobre el resultado no adecuado asociado a la medicación a todos los profesionales intervinientes. No obstante, tres meses después se observó una nueva indicación de bisacodilo por SNG a un mismo paciente en semanas consecutivas.

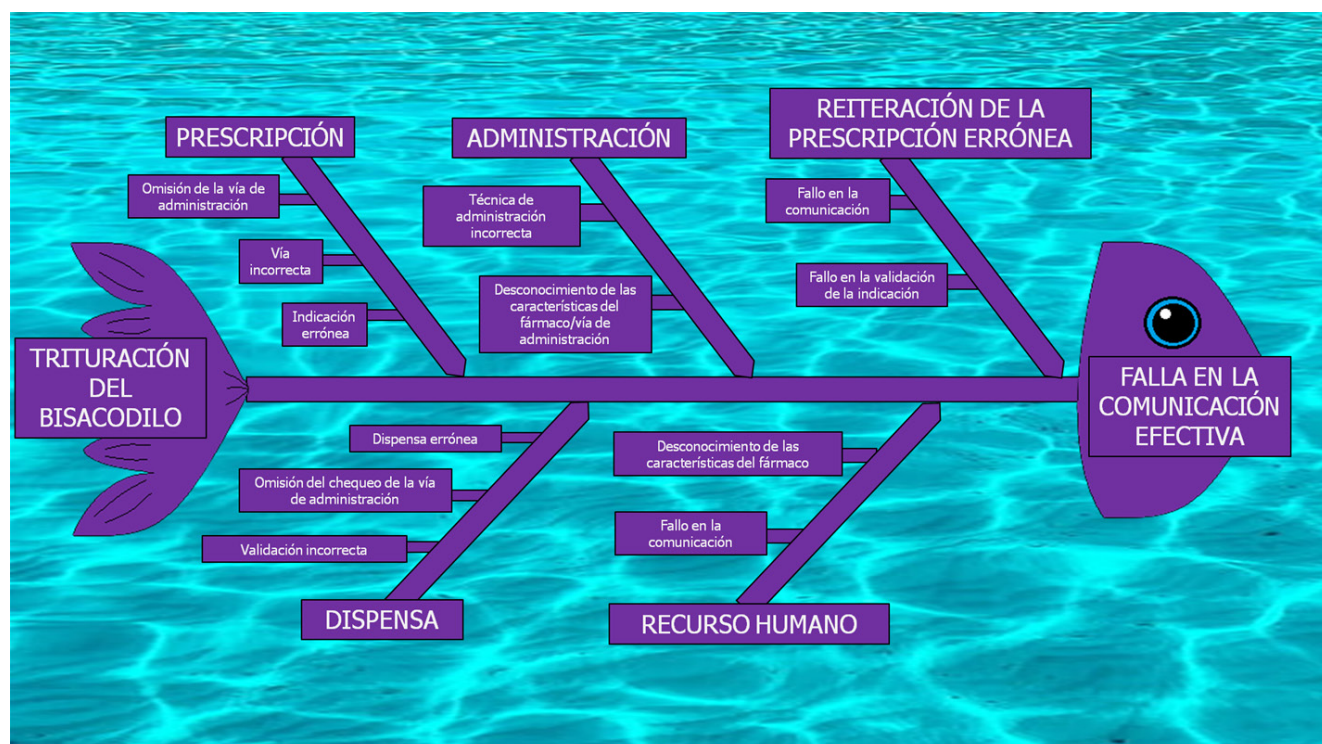


Figura 1: Diagrama de Ishikawa

DISCUSIÓN

Las prescripciones inadecuadas pueden causar un resultado negativo asociado a la medicación del tipo “inefectividad no cuantitativa”. Existe literatura sobre los problemas relacionados a medicamentos (PRM) debido a forma farmacéutica o vía de administración inadecuada, pero no se ha encontrado bibliografía sobre el laxante de estudio en el intestino neurogénico.

Se comunicó a los médicos vía telefónica y presencial el hallazgo de la prescripción inadecuada de bisacodilo en pacientes con sonda nasogástrica o gastrostomía. Posteriormente a la intervención farmacéutica, se aceptó mayoritariamente la rotación de bisacodilo a picosulfato de sodio en gotas. Sin embargo, la comunicación no fue efectiva en todos los servicios y en uno de ellos fue necesario volver a realizar la intervención para la sustitución del fármaco. Hacia el final del estudio, reapareció una prescripción inapropiada debido a la incorporación a la institución de nuevos profesionales no informados oportunamente.

Es importante el rol del farmacéutico en la detección y sugerencia de soluciones a los problemas relacionados con los medicamentos, lo cual contribuye a optimizar la farmacoterapia y al uso racional de los medicamentos.

Desarrollar habilidades como la comunicación y tener aptitud para integrar grupos interdisciplinarios de trabajo constituye un estándar ineludible para integrar al servicio de farmacia hospitalaria a los equipos de asistencia al paciente.

CONCLUSIÓN

La farmacoterapia es un pilar importante en la prevención y el tratamiento de las enfermedades, así como en la minimización de consecuencias y síntomas de las mismas. Su objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Existe un gran número de medicamentos, cada vez más eficaces y seguros. Sin embargo, no siempre que un paciente utiliza un medicamento el resultado es óptimo. En muchas ocasiones la farmacoterapia falla.

En nuestro caso se detectaron las causas de trituración del bisacodilo comprimidos que fueron: desconocimiento de las características del fármaco (lo que llevó a una incorrecta prescripción, error de validación y de administración), la omisión de la vía de administración (en la indicación y al verificar la prescripción), y una comunicación ineficaz que llevó a la reiteración del error.

Con la incorporación del picosulfato de sodio en gotas al vademecum de nuestra institución las prescripciones inapropiadas disminuyen, aunque no desaparecen totalmente; si bien la intervención farmacéutica es efectiva al inicio, es necesario reforzar y sostener la comunicación con todos los integrantes del equipo de salud de manera continua y permanente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Área de Farmacia Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Boletín CIME: *Medicación Oral y Nutrición Enteral*. Año III-Nº17 Disponible en: <https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/septiembre00.pdf>
- Baena M. (2004). *Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada*. Madrid: Ergon.
- Banco de Preguntas Preevid. (2016). En un paciente que ha sufrido un ictus, ¿cuál es la mejor herramienta diagnóstica para la disfagia? *Murciasalud*. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/preevid/23376>
- Climente C., Quintana V., Martínez G., et al. (2001). Prevalencia y Características de la Morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. *Aten Farm* **3(1)**: 9-22
- Coggrave M., Wiesel P., Norton C. (2006). Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue **2**.
- De Consenso C. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/4974>
- Ernst F., Grizzle A. (2001). Drug related morbidity and mortality. Updating the cost of illness model. *J Am Pharm Assoc* **41 (2)**: 192-199.
- Foro de Atención Farmacéutica (2006). Documento sobre PRM y RNM: conceptos y definiciones. *Farmacéuticos*. **315**: 28-29.
- Glickman S., Kamm M. (1996). Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *The Lancet* **347(9016)**: 1651-1653.
- Krogh K., Christensen P., Laurberg S. (2001). Colorectal symptoms in patients with neurological diseases. *Acta Neurol Scand* **103(6)**: 335-343.

- Kurze I., Geng V., Böthig R. (2022). Guideline for the management of neurogenic bowel dysfunction in spinal cord injury/disease. *Spinal Cord* **60**: 435-443.
- Lawrensia S., Patel P., Raja A. (2024). *Bisacodyl*. StatPearls Publishing. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547733/>
- Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. (1998). Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA* **279** (15): 1200-1205.
- Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Rehabilitación Psico-física del Sur Dr. Juan Otimio Tesone. (2013). *Tratamiento de las secuelas de la lesión medular y sus complicaciones*. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/inareps-lesion-medular-protocolo-secuelas-complicaciones-lm.pdf>
- Multidisciplinary Association of Spinal Cord Injured Professionals (Financed Coloplast). (2012). *Guidelines for Management of Neurogenic Bowel Dysfunction in Individuals with Central Neurological Conditions*. Coloplast. Humlebæk, Dinamarca.
- Oteghayo J., Talabi O., Akere A., Owolabi M., Owolabi M. (2006). Gastrointestinal complications in stroke survivors. *Trop Gastroenterol.* **27**(4): 180.
- Park H., Jung H., Ho M., Lee D., Cho H., Choi Y. *et al.* (2017). Colon-targeted delivery of solubilized bisacodyl by doubly enteric - coated multiple-unit tablet. *Eur J Pharm Sci.* **102**: 172-179. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279763/>

MEMORIA DE LA CREACIÓN DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Rafael A. Mora

Académico de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Junín 956. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.
rafael.alberto.51@hotmail.com

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer los eventos previos que transformaron la Escuela de Farmacia y Bioquímica en Facultad.

SUMMARY

MEMORY OF THE CREATION OF THE PHARMACY AND BIOCHEMICAL COLLEGE

The object of the present work is to know the previous events that transformed the Pharmacy and Biochemical School into a College.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo se basa en las narraciones de los Dres. Manuel Domínguez y Esteban Berger, quienes fueron entrevistados por el autor en el año 1997, con motivo del 40° aniversario de la fundación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

ANTECEDENTES

En el Virreinato del Río de la Plata hasta mediados del siglo XVIII, el Cabildo de Buenos Aires solicitaba a los médicos y boticarios la presentación de sus títulos para poder ejercer.

A partir del 17 de agosto de 1780, el Virrey Juan José de Vértiz y Salcedo inaugura el Protomedicato. Su director fue el médico irlandés Dr. Miguel O' Gorman. El Protomedicato controlaba la salud de la población y autorizaba el ejercicio de los médicos, cirujanos, oculistas, boticarios, sangradores, barberos, hernistas, clistere-ros, ventoseros, sacamuelas y parteras mediante exámenes de reválida. Los boticarios no estaban conformes de estar bajo la supervisión de los médicos ya que éstos carecían de conocimientos de Farmacia. Por lo tanto, el 17 de septiembre de 1800, los Maestros Boticarios Revalidados, con oficina pública en Buenos Aires, solicitaron por escrito al Virrey Gabriel Miguel de Avilés y del Fierro la creación de una Junta de Farmacia para las Provincias del Virreinato del Río de la Plata.

En el archivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires se encuentran las Actas del Tribunal del Protomedicato, en donde aparece el documento que elevó el Virrey Gabriel de Avilés y del Fierro a las autoridades del Protomedicato para su evaluación.

El Rey Carlos IV aprobó la Concordia y Reales Ordenanzas para el régimen y gobierno de la Facultad de Farmacia, extendida por una Real Cédula del 2 de marzo de 1804 a todos los dominios de América. Es considerado el primer documento que colocaba a la profesión farmacéutica por acto de justicia y de ciencia separándola de Medicina. En el Décimo impreso de la Real Imprenta de Niños Expósitos su contenido está relacionado con el estudio y el ejercicio de la Farmacia.

Palabras clave: Historia. Autonomía. Educación

El Marqués Rafael de Sobremonte y Nuñez comunicó al Tribunal del Protomedicato, el 17 de diciembre de 1805, su aplicación en el Virreinato del Río de la Plata. Pero las invasiones inglesas en 1806 y 1807 y la Revolución de Mayo impidieron la concreción del proyecto.

En el año 1813, el farmacéutico Juan Crisóstomo Bravo, vecino de Buenos Aires, se dirigió a la Soberana Asamblea solicitando la creación de una Junta de Profesores de Farmacia, a fin de evitar los abusos que se cometían en las boticas, poniendo de manifiesto que la Farmacia posee conocimientos diferentes que la Medicina. Por tal motivo, solicitó que la enseñanza de la Farmacia fuera independiente.

En sesión del 28 de junio de 1813, la Asamblea acordó no hacer lugar a dicha petición, sin embargo, los farmacéuticos insistieron en su reclamo. Por tal motivo las autoridades designaron al diputado Pedro Ignacio de Rivera para que informara el despacho. Ignacio de Rivera dio un informe favorable sobre la autonomía de los farmacéuticos, basado en los conceptos de los Doctores Mariano Vico y Juan Madera, el 2 de mayo de 1814. Sin embargo, el expediente quedó sin tratar por los miembros del Protomedicato.

El 9 de abril de 1822, *El Título III-De la Farmacia y Profesores de ella" del Arreglo de la Medicina* es el primer cuerpo de legislación de la Farmacia Argentina. Hay 26 artículos (del 22 al 47) en los que se reglamenta el ejercicio y el funcionamiento de la Farmacia. La enseñanza de la Farmacia quedó incorporada al Departamento de Medicina, pero sus profesores formaban un solo cuerpo con los de Medicina. A los alumnos que cumplieran con los aprendizajes se les otorgaba el grado de licenciado y de doctor. El postulante se presentaba a rendir su examen después de haber estudiado lo que era necesario menester. Además, presentaba un certificado donde constaba haber practicado en una farmacia durante tres años. Sin embargo, en el reglamento no quedaba claro los estudios que debían seguirse.

En 1833, el farmacéutico Juan José Bosch, boticario de la parroquia de la Merced e inspector de Farmacia, junto con otros colegas solicitaron al Gobierno el establecimiento de una Junta de Farmacia, basándose en la real cédula del 2 de marzo de 1804.

El ministro de Gobierno Manuel J. García, el 20 de febrero de 1834, nombró una comisión compuesta por los farmacéuticos: Hilario Amoedo, Carlos Marengo, Carlos Ferraris, Juan José Bosch y Martiniano Passo, presididos por el Catedrático de Medicina Dr. Cosme Argerich, con el objetivo de presentar un proyecto de creación de la Junta de Farmacia.

La Comisión se expidió favorablemente, solo faltó el decreto gubernativo que así lo estableciera.

En 1852, el profesor en Farmacia José Ignacio Robles solicitó al ministro de Instrucción Pública la autorización para formar la Cátedra de Farmacia en la Universidad. Se usaría el laboratorio de su propiedad, ubicado en la calle Suipacha N° 282. La Facultad de Medicina acepta con agrado la propuesta y considera como públicos los cursos para ser realizados por los alumnos en esa Casa de Estudios.

Es considerado como el primer curso libre que se dictó en el país sobre dicha materia. Duró un año y se cerró por la falta de alumnos y por el estallido de la revolución del 7 de diciembre de 1853.

En 1854, Robles solicitó al gobernador Pastor Obligado formar nuevamente la Cátedra de Farmacia, pero elevándola al rango de Facultad. La Facultad de Medicina se opuso a esta solicitud, considerando inadmisible dicha determinación desde todo punto de vista.

Los estudios oficiales de Farmacia se iniciaron en la República Argentina el 24 de abril de 1854 y dependieron de la Facultad de Medicina.

En 1854, varios farmacéuticos solicitaron al Gobierno la separación definitiva de Farmacia de la Facultad de Medicina, de acuerdo con los antecedentes obrantes en el expediente presentado años atrás por Juan José Bosch y con el propósito de mejorar la situación imperante en las farmacias. La respuesta de Medicina al Gobierno fue desfavorable.

La Asociación Farmacéutica Bonaerense, creada el 12 de agosto de 1856, luchó por la separación de la Escuela de Farmacia de la Facultad de Medicina, pero no pudo lograr ese objetivo.

Facultad de Farmacia y Bioquímica

La Escuela de Farmacia y Bioquímica tenía méritos suficientes para ser Facultad, pero agentes externos impedían concretar esa aspiración.

Corría agosto de 1956. Cierta día, concurrieron a conversar con el Dr. Manuel Domínguez (jefe del Departamento de Farmacia y Bioquímica de la Dirección de Sanidad de la Marina de Guerra) el Dr. Miguel D'Aquino (docente de la Cátedra de Higiene) y el presidente del Centro de Estudiantes, Carlos Miller. Le expresaron su preocupación por la difícil situación que estaba atravesando la Escuela de Farmacia y Bioquímica, dependiente de la Facultad de Ciencias Médicas.

Meses atrás, el delegado Interventor Dr. Macedonio Fernández de Obieta había presentado su renuncia, como consecuencia del clima creado al aplicar normas del reglamento oficial revolucionario vigente.

En dicho reglamento se establecían las causas comunes de exoneración obligatoria a todo el profesorado de las universidades del país.

Las dos causas fundamentales de la exoneración se basaban en la firma de dos petitorios: uno proponía la reelección del presidente depuesto y el otro solicitaba otorgarle el Doctorado Honoris Causa.

Ambas propuestas se consideraban razones suficientes para que el Decano Interventor de la Facultad de Ciencias Médicas solicitara la baja indiscutible del profesor involucrado y por lo tanto la imposibilidad de participar en futuros concursos.

En ese momento de acefalía se necesitaba una figura que ordenara y dirigiera la situación y que actuara como juez frente a las acusaciones como defensa de cada profesor.

La presentación del candidato al Decano de Ciencias Médicas para reemplazar al renunciante había quedado a cargo de las autoridades respectivas de los egresados y alumnos. Dado que los alumnos eran los fiscales acérrimos de los profesores, ambos interlocutores le informaron que estaban involucrados doce profesores con el tema de la doble firma, entre otras circunstancias particulares señaladas por el Centro de Estudiantes, que deberían resolverse antes de los concursos.

La preocupación de los entrevistadores instó al Dr. Manuel Domínguez a colaborar, ya que sentía un profundo cariño por la Escuela de Farmacia y Bioquímica. No se trataba de una situación que pudiera entusiasmar a alguien, menos aún en su caso pues estaba alejado de los avatares de la Escuela y ajeno al vaivén universitario politizado que se vivía en ese momento. Consideró la situación y se interiorizó de muchos aspectos que ignoraba antes de la entrevista.

Para Domínguez fue un honor que le propusieran el cargo de Decano. No quería defraudar a sus visitantes por la franqueza y la amabilidad que le dispensaron. Sin embargo, antes de aceptar, solicitó tres pedidos: el apoyo de los profesores, el otorgamiento por parte del Consejo de la Universidad de voz en las reuniones, ya que el voto solo correspondería a los Decanos Interventores, e independencia en sus acciones en lo concerniente a la Facultad de Ciencias Médicas.

Respecto al apoyo docente, tuvo el aval del Prof. Dr. Agustín Marenzi (Titular de la Cátedra de Química Biológica), quien actuaría como asesor académico por parte de los profesores titulares.

El Dr. Domínguez fue designado Delegado Interventor de la Escuela de Farmacia y Bioquímica. Debido a las circunstancias políticas, no fue una elección por el Consejo Académico sino con el consenso de los tres Claustros.

El Decano de Ciencias Médicas elevó la propuesta al ministro de Educación y Justicia, quien continuó el trámite en la Presidencia de la Nación. La designación fue autorizada por el Ministerio de Marina sin abandono de las tareas que allí desempeñaba.

El Dr. Domínguez no tuvo imposición alguna del Gobierno, ni del Rectorado, ni del Decano de Ciencias Médicas, y pudo con la mayor buena voluntad concretar el deseo tripartito de los Claustros de la Escuela.

Asumió sus funciones el 7 de noviembre de 1956, en una simple reunión con profesores, egresados y alumnos, presidida por el Decano de Ciencias Médicas Dr. Nerio Rojas.

Su oficina se hallaba en el primer piso de la Facultad que daba a la calle Paraguay. En el ambiente contiguo se ubicó el secretario de la Escuela, el Dr. Héctor Berger, colega que lo acompañó con toda lealtad hasta el final de su actuación.

La Srta. Genoveva Berdasco aceptó el ofrecimiento de una vacante en el área administrativa que desempeñó eficientemente. Luego sería secretaria personal de varios decanos que lo sucedieron.

La infraestructura era sencilla, pero con una gran voluntad férrea sumada al empuje de los alumnos y egresados.

De los 13 profesores titulares, 12 estaban comprendidos en la prescripción obligatoria de exoneración y aquí aparecía el gran dilema. Por un lado solo un profesor, el Dr. Jorge Moglia quedaría confirmado si se aplicaban estrictamente las normas oficiales.

¿Podría pensarse con firmeza y seriedad que resultara viable un intento por proponer la creación de la Facultad con un solo profesor? Por otro lado, ¿eran aplicables estas normas cuando los profesores confesaban que fueron coaccionados para defender su Cátedra y no por convicciones políticas? Además, ¿cómo procedería cualquier egresado con poder, frente a los que fueron sus maestros en el ejercicio de la docencia, con una postura únicamente política?

En esos tiempos, había un marcado encono entre profesores y alumnos. Únicamente un egresado con cierta dosis de ecuanimidad podría llevar a la concordia y a la cooperación para exigir el rango de Facultad al que únicamente se aspiraba.

Los hechos importantes que se debían resolver eran:

- Informar a través del Decano de Ciencias Médicas las conclusiones acerca de las impugnaciones oficiales y las realizadas por el Centro de Estudiantes.
- Actuar de conciliador ente profesores y estudiantes, dada la tirantez existente.
- Integrar el Cuerpo Docente Titular y Adjunto con profesores designados oficialmente por el Ministerio de Educación y Justicia, aprobados por el Consejo de la Universidad.
- Integrar un pequeño Consejo con dos representantes de los tres claustros para resolver los problemas docentes del momento.
- Gestionar en la circunstancia oportuna la creación de la Facultad a expensas de la Escuela, acto que contó con el beneplácito y el apoyo de la Facultad de Ciencias Médicas y de su Decano.

El Dr. Domínguez resolvió individualmente cada impugnación oficial, de acuerdo con su criterio, teniendo en cuenta los argumentos del secretario de la Escuela Dr. Héctor Berger, de sus colaboradores directos, así como los argumentos de la capacidad académica y la independencia política de cada uno de los impugnados. Felizmente la suerte le acompañó, no se sabe si fue por la habilidad empleada para salvar el pecado o porque después de un año de separar gente capaz en todo el ámbito universitario el Consejo de la Universidad se había vuelto más indulgente.

Pasado el tiempo, la Justicia dio la razón a los impugnados exonerados siendo reincorporados. Fue el argumento que el Dr. Domínguez expuso a los dirigentes del Centro de Estudiantes cuando exigían la aplicación estricta de la exoneración.

En cuanto a las objeciones del Centro de Estudiantes, eran quizás de tipo académico y docente. Salvo en dos o tres casos, que por motivos valederos afectaban a la ética o la pureza en la designación, los casos restantes fueron resueltos favorablemente, a expensas del dictamen del Dr. Domínguez, que posteriormente el Decano de Ciencias Médicas elevó a la Universidad.

El Dr. Domínguez obtuvo la conciliación entre profesores y alumnos, por medio de conversaciones con los dirigentes del Centro de Estudiantes, personas serias e inteligentes que valoraron y justificaron sus puntos de vista, pero siempre bajo la promesa que sería muy rígido en los concursos para la designación de profesores que constituirían el plantel básico para la soñada Facultad.

Para los concursos de profesores destinados a cubrir las cátedras, se integraron jurados con egresados probos, quienes cumplieron su cometido con absoluta imparcialidad y con el deseo de que el cuerpo de profesores presiguiera desde el inicio a la nueva Facultad.

El grupo asesor del Interventor de la Escuela estuvo integrado por:

Profesores

Dr. Agustín Marenzi (Titulares)
 Dr. Pedro M. Santamaría (Adjuntos)
 Egresados: Dr. Alberto F. Sanseau.
 Dr. Guillermo Domínguez.

Alumnos

Sr. Carlos Miller

La transformación de la Escuela en Facultad fue el aspecto más difícil en considerar. A medida que transcurría el tiempo, se iba haciendo aparentemente imposible. El optimismo siempre en aumento de los profesores y los egresados contrastaba con el optimismo declinante en los alumnos, fundamentalmente después del cambio de autoridades en el Centro de Estudiantes, que se realizó antes del curso lectivo de 1957.

En el ambiente universitario, había fuerzas extrañas que se oponían a la creación de la Facultad.

Por un lado, las autoridades de la Facultad de Ciencias Exactas, en cuyo Doctorado en Química se estudiaba Química Biológica, el ingeniero José Babini, por entonces Decano, integrante del Consejo Universitario, Vicerrector de la Universidad e integrante de la Comisión de Enseñanza, y por otro, a su vez que los representantes de alumnos ante el Consejo de la Universidad eran estudiantes de la Facultad de Ciencias Exactas que ejercían influencias sobre algunos decanos y sobre un delegado de los egresados procedente de la Facultad de Arquitectura.

En ese momento, la Facultad de Ciencias Exactas tenía un ascendiente muy grande en el Consejo y los alumnos habían sido influenciados por una corriente universitaria estadounidense basada en su departamentalización. Las

facultades se reemplazaban por departamentos, donde sus estudiantes cursaban materias comunes, quedando la parte administrativa de cada facultad o ente de estudio para otorgar el título en forma independiente.

Como ya la Facultad de Ciencias Médicas había sufrido la escisión de la Escuela de Odontología, el consenso que predominaba en los decanos era dejar la Escuela de Farmacia como tal en la Facultad Madre y transferir la parte de Bioquímica a la Facultad de Ciencias Exactas.

La posición del Dr. Domínguez fue mantener la prudencia a fin de conocer el ambiente en el cual se desenvolvía. Tomar contacto con las personas de mayor influencia, única manera de poder asesorar a quienes lo consultaran sobre las tácticas más recomendables para seguir, sin deteriorar su ascendiente en el trato con los integrantes del Consejo Universitario. Además, necesitaba afianzarse lentamente en los problemas universitarios, pues era un ámbito que solo conocía como alumno, ayudante honorario de la cátedra de Química Analítica Cuantitativa y participante de un curso de posgrado en Industrias.

Pero la impaciencia de los tres claustros lo presionaba. Se hacían gestiones para interesar a las autoridades de la Universidad en la conclusión de este problema de la creación de la Facultad, gestiones de cuyo éxito dudaba, pues conocía la manera de pensar e influir de la oposición. El tema de la transformación de la Escuela en Facultad se incluyó en el orden del día de la sesión del 13 de diciembre de 1956, de acuerdo con un proyecto espontáneo del Decano de Ciencias Médicas y del Rector.

La sesión se desarrolló normalmente, pues estuvo bajo el ejercicio de una táctica bien elaborada. La mayoría de los decanos derivaron la solución final a un “callejón sin salida”: la Asamblea Universitaria. Fue una decisión aparentemente sensata, pero ese organismo no existía y recién se integraría cuando la Universidad actuara en forma autónoma. Esta habilísima decisión (derivar un problema a un organismo que estaba por crearse) corroboraban sus desconfianzas. Se trataba de una excusa hábil para no concretar el tema. Un ardid diplomático para una rotunda negativa.

Como ya finalizaba el año, de común acuerdo con los tres claustros y las asociaciones profesionales, se prefirió esperar el nuevo año para definir qué camino se adoptaría.

Las distintas sugerencias que recibió el Dr. Domínguez coincidían con su idea de la creación por vía académica. El panorama se complicó con el cambio de autoridades en el Centro de Estudiantes, ya que los nuevos integrantes estaban influenciados por gente de Ciencias Exactas, sobre la departamentalización y la necesidad del pasaje de Bioquímica a esa Facultad.

Se acabó la cortesía, apareciendo leyendas sobre la actuación del Dr. Domínguez en las paredes que daban al frente de la entrada principal de la Escuela y recrudeció la presión en contra de la creación.

El 20 de marzo de 1957, renunció el Decano de la Facultad de Ciencias Médicas Dr. Nerio Rojas y fue designado en su lugar el Prof. Dr. José A. Caeiro. Con el objeto de no entregarse pasivamente al nuevo estado de cosas, se trató con los colegas asesores, de elucubrar un nuevo intento dentro del orden académico. Este camino o ofreció muchas esperanzas.

El Dr. Domínguez se entrevistó con una egresada de la Escuela, la Dra. Josefina Varela de Rodríguez que encendió una luz en sus ilusiones. En ese encuentro la Dra. le manifestó que podría llegar a la Presidencia de la Nación, a través de su amistad con el jefe de la Casa Militar, el Capitán de Navío Francisco Manrique, persona de gran confianza del presidente Gral. Pedro Eugenio Aramburu. La Dra. Varela concretó la reunión con el Sr. Manrique comentándole con lujo de detalles la situación imperante.

Transcurrían los primeros días de abril de 1957 y todas las gestiones realizadas por profesores y graduados ante el Rectorado y Consejo Superior no habían arrojado el menor indicio de un cambio de actitud.

El Dr. Domínguez instó a la Dra. Varela para que consiguiera una nueva audiencia con el Sr. Manrique. La audiencia se concretó a una hora casi desusada (21 h) en la Casa de Gobierno. Asistieron el Dr. Domínguez y la Dra. Varela quienes fueron atendidos con toda deferencia por el Sr. Manrique, quien se extrañó de que el Rector Alejandro Ceballos no hubiera empezado a dar cumplimiento a lo que había requerido hace unos días en nombre del Presidente de la Nación.

En presencia de ellos, Manrique llamó por teléfono al Dr. Ceballos manifestándole que el Sr. Presidente estaba disgustado por la falta de interés de la Universidad en resolver este problema.

El Dr. Ceballos le prometió que hablaría con los decanos y que procuraría que se tratara este tema en la próxima reunión de Consejo.

A los pocos días, el Dr. Ceballos mantuvo una reunión con el Dr. Domínguez para ultimar detalles de la próxima reunión del Consejo Universitario a realizarse el 11 de abril. Como el orden del día ya estaba confeccionado y había sido enviado a sus integrantes, le sugirió que en cuanto se iniciara la reunión pidiera la palabra y solicitara la inclusión del tema como primer punto a tratar.

Llegado el momento, al tomar la palabra el Dr. Domínguez provocó una fuerte reacción en contra de su pedido antirreglamentario del tratamiento sobre tablas.

Fue una sesión muy fatigosa e intensa pues cada argumento que exponía era rebatido por los que se oponían a la creación de la Facultad. El Rector dio por finalizada la reunión, que continuaría el 13 de abril. Antes de retirarse el Dr. Domínguez, el Rector le sugirió que, en la próxima reunión, salvo una razón importante, no hablara. Esto debido a que parte de la estrategia de los opositores radicaba en rebatir sus conceptos para ganar tiempo y conseguir así que el tema central no se tratara.

Felizmente el 23 de mayo de 1957, el Rector puso fin al debate y se votó favorablemente la creación de la Facultad que se concretó oficialmente mediante el Decreto 5.292/57.

Este hecho fue recibido con gran alegría por los claustros de profesores y egresados. Los alumnos fieles a la departamentalización expresaron su oposición en forma pacífica por medio de distintas manifestaciones: leyendas murales en contra de la figura del Dr. Domínguez y concurrencia parcial al acto inaugural de la nueva Facultad, entre otras.

El acto de inauguración se realizó en el Aula Magna de la Facultad de Ciencias Médicas el 24 de mayo, aunque quedó como fecha oficial el 25 de mayo de 1957.

En el estrado estuvieron presentes: el Sr. Presidente de la República Gral. Pedro E. Aramburu, el Ministro de Educación y Justicia Dr. Acdeel Salas, de Asistencia Social y Salud Pública Dr. Francisco Martínez, el Rector de la Universidad de Buenos Aires Dr. Alejandro Ceballos, Decanos de la Universidad de Buenos Aires, representantes de los profesores y entidades profesionales.

El acto comenzó con la ejecución y canto del Himno Nacional. Luego hicieron uso de la palabra los siguientes oradores:

- . Dr. José A. Caeiro (Decano de la Facultad de Ciencias Médicas)
- . Sr. Carlos Miller (Presidente del Centro de Estudiantes)
- . Dr. Raul Negrotti (En representación de los Egresados)
- . Prof. Osvaldo Loudet (Quien junto con el Dr. Juan A. Sánchez crearon el Doctorado en Bioquímica y Farmacia en 1919)
- . Prof. Dr. Agustín Marenzi (En representación del cuerpo de Profesores)
- . Dr. Manuel Domínguez (Delegado Interventor de la Escuela de Farmacia y Bioquímica)
- . Prof. Dr. Alejandro Ceballos (Rector de la Universidad de Buenos Aires)
- . Gral. Pedro Eugenio Aramburu (Presidente de la Nación)

Luego, el Sr. Presidente descubrió la placa que estaba ubicada hasta hace un tiempo en la pared izquierda del vestíbulo de entrada a la Facultad.

Lamentablemente la placa original hace unos años fue sustituida por otra donde no están identificadas las autoridades intervinientes en el acto.

El festejo concluyó con una cena en el Alvear Palace Hotel donde hizo uso de la palabra el Prof. Dr. Francisco Cignoli, fundador de la Cátedra de Historia de la Farmacia en 1938.

No había terminado la alegría que produjo este acontecimiento, cuando se planteó el problema de reglamentar la integración de los Consejos de cada Facultad en forma tripartita: profesores, alumnos y egresados.

El Centro de Estudiantes de la Facultad exigía la participación de los tres claustros en forma igualitaria. Este criterio no era compartido por todos los decanos, entre los que se incluía el Dr. Domínguez. Estas discrepancias de criterio se intensificaron y se manifestaron con cierta agresividad y prepotencia hacia la figura del Dr. Domínguez. Estos hechos derivaron en una huelga que tenía como objetivo la negación del apoyo estudiantil y el pedido de renuncia del Dr. Domínguez, requerimiento que cumplió de inmediato pero que el Consejo de la Universidad rechazó. El Dr. Ceballos lo convenció para que desistiera de esa idea. Ya se disponía de independencia académica, pero había que materializar esa independencia en todos los aspectos, fundamentalmente el administrativo y el edilicio. Dentro del ámbito administrativo aparecían dos situaciones: la organización administrativa propiamente dicha y el presupuesto. Hubo dos excelentes colaboradores: los Dres. Jorge Moglia y Juan Dellacha, quienes proyectaron un modelo simple y eficaz en el plano administrativo para aplicar cuando la Facultad tuviera lugar de trabajo y presupuestos propios.

El Dr. Domínguez en su gestión como Delegado Interventor expresó:

“Quisimos lo mejor para nuestra Facultad. Lo menos costoso, buscando efectividad en un clima austero, sin derroches ni lujos”.

No se podía contar con un presupuesto propio, por el hecho de que la Casa de Estudios no existía el 1 de noviembre de 1956, fecha fijada por el Gobierno para el inicio y la finalización de cada ejercicio vigente. Se debió esperar hasta el próximo 1 de noviembre para disponer de una partida destinada a gastos. Como las relaciones

con Ciencias Médicas eran cordiales, no hubo problemas en que la nueva Facultad siguiera actuando como Escuela por un lapso más.

Se incorporó a la gestión el Sr. Vicente Stagnaro (exfuncionario bancario) para que se hiciera cargo paulatinamente de la administración de los fondos asignados a la Escuela, quien fue muy eficiente en el ejercicio de su función.

Las necesidades edilicias del Decanato y las oficinas eran otro de los problemas a resolver, pues por gentileza de las autoridades de Ciencias Médicas se siguieron disponiendo de los espacios antes mencionados.

Fue entonces que una comisión de profesores se contactó con la llamada "Comisión Ley" y después de varios cambios de ideas, se llegó a la conclusión de que el lugar más adecuado era el que ocupan actualmente el Decanato y las oficinas administrativas donde en ese momento estaba instalada la Administración de la Comisión Ley.

Como el clima que reinaba en la Facultad era cordial y de amplia colaboración, una vez resueltos los aspectos vinculados con los planes y las partidas, se comenzaron los trabajos edilicios pertinentes cuya conclusión hoy están a la vista.

La transferencia del personal administrativo desde la Facultad de Ciencias Médicas era otro problema crucial, pero fue solucionado en forma parcial por el deseo manifestado por el jefe de Despacho de Medicina, Sr. Carlos A. Franco, y así, cuatro o cinco empleados que ya trabajaban en el área fueron transferidos a la nueva Facultad.

Quedó un remanente de cargos, sobre cuya transferencia no lograron ponerse de acuerdo con el Secretario de Ciencias Médicas. Se prefirió entonces dejar la solución para el momento en que actuaran las nuevas autoridades.

Ya a mediados de 1957, casi el total de las vacantes de profesores titulares estaban integradas por las designaciones que tuvieron lugar luego de los concursos.

Hacia fines de noviembre, el Rectorado dispuso la elección oficial de los Decanos en toda la Universidad y fijó una fecha máxima para la entrega del cargo por parte de los interventores.

En la Facultad, en los últimos días de noviembre, se realizó la elección del Decano reemplazante por el Consejo de la Facultad. Recayó en el Prof. Dr. Zenón Lugones egresado de la Escuela de Farmacia.

El Dr. Lugones no se encontraba en el país y recién iba a regresar después de la fecha máxima establecida. El Rectorado dispuso entonces la espera respectiva para la entrega y recepción del Decanato, el 5 de diciembre de 1957.

Esta exposición pretendió ser un relato de los acontecimientos principales enunciados cronológicamente en bien de la verdad.

Verdad que también dice concretamente y sin eufemismos que ambos, Manuel Domínguez y Esteban Berger fueron respectivamente el primer Decano y el primer Secretario responsables de los pasos iniciales de la nueva Facultad.

Como ejemplo de tolerancia, el Dr. Berger permaneció como secretario del Dr. Zenón Lugones en sus dos períodos y del Dr. Armando Novelli. Presentó su renuncia al asumir el Dr. Alberto Carlos Taquini (h).

Con este trabajo se resaltan las figuras del Dr. Manuel Domínguez que fue el artífice junto con la Dra. Josefina Varela de un logro que llevó 152 años de luchas estériles.

Hoy la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires es una institución prestigiosa a nivel nacional e internacional.

Decía Leopold von Ranke:

"La misión del historiador es intentar exponer lo que realmente sucedió en el pasado. La investigación empírica y el estudio de los hechos acontecidos posibilitan el progreso del conocimiento".

La historia oral es una de las fuentes y herramientas usadas para documentar ese pasado.

Establecer los hechos es buscar la verdad por sí misma aplicando los principios de la ciencia y así poder profundizar en los orígenes. Ya que aquel que desconoce su pasado carece de identidad.

Pido al Altísimo, que siga inspirando a las autoridades actuales, a los integrantes de los tres claustros: Alumnos, Docentes y Graduados, en la actualización de los planes de estudio y el contenido científico de las materias para que las queridas Carreras de Farmacia y Bioquímica se encuentren siempre al día, formando profesionales aptos para el ejercicio responsable y eficiente y así poder cumplir sus funciones en la sociedad.

Curriculum Vitae de Manuel Domínguez

- Ayudante de Química Analítica. Escuela de Farmacia y Bioquímica. UBA.
- Doctor en Farmacia y Bioquímica. Escuela de Farmacia y Bioquímica. UBA.
- Doctor en Bioquímica Industrial. Escuela de Farmacia y Bioquímica. UBA.
- Farmacia y Laboratorio de Análisis Clínicos Hospital Naval.
- Farmacéutico y Bioquímico asimilado a la Armada Argentina.
- Capitán de Navío asimilado. Armada Argentina
- Capacitación durante 18 meses en George Washington University Hospital. Washington D.C, USA. Enviado por Armada argentina.
- Jefe del Departamento de Farmacia y Bioquímica de la Dirección de Sanidad de la Marina de Guerra.
- Decano Interventor de la Escuela de Farmacia y Bioquímica. UBA
- Decano Interventor de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
- Examinador del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI).
- Asesor Técnico-Legal en el tema de Patentes de Productos Farmacéuticos a los siguientes Estudios de Patentes y Marcas:
 - Haussheer, Belgrano y Fernández.
 - Clarke & Modet
 - Noetinger & Armando
- Miembro de la Asociación de Amigos del Museo de la Farmacia. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Curriculum Vitae del Dr. Esteban Berger

- Doctor en Bioquímica y Farmacia. Escuela de Farmacia y Bioquímica. UBA.
- Doctor en Bioquímica Industrial. Escuela de Farmacia y Bioquímica. UBA.
- Secretario del Decano Interventor de la Escuela de Farmacia y Bioquímica. UBA.
- Secretario del Decano Interventor de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA
- Secretario de los Sres. Decanos Dres: Zenón Lugones (2 períodos) y Armando Novelli.
- Asesor Técnico-Legal en el tema de Marcas y Patentes de Drogas y Productos Farmacéuticos.
- Perito Farmacéutico en el Palacio de Tribunales de la Nación.
- Ejerció la Farmacia Oficinal en carácter independiente.
- Director Técnico de Laboratorios Ibear S.A.
- Asociación Amigos del Museo de la Farmacia. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.

BIBLIOGRAFÍA

Actas del Protomedicato. Archivo de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Buenos Aires.

Cignoli Francisco (1953). *Historia de la Farmacia Argentina*. Editorial Talleres Gráficos Emilio Fenner.S.R.L. Rosario.

Entrevista realizada por el autor a los Dres. Manuel Domínguez y Esteban Berger con motivo del 40° aniversario de la creación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (1997).

