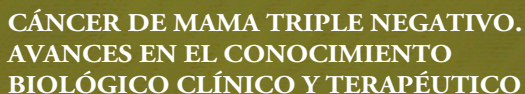


Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945



QUIMIORRESISTENCIA TUMORAL: ESTRATEGIAS PARA DESARTICULAR LOS MECANISMOS DE SUPERVIVENCIA CELULAR

CUANDO UNA REACCIÓN NUCLEAR SE CONVIERTE EN UNA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER. La historia del programa argentino de BNCT: cómo una comunidad transformó una idea de física nuclear en un motor de desarrollo inagotable.

DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES PARA LA ADOPCIÓN DE LA PROTONTERAPIA EN AMÉRICA LATINA

TOMO 76 N° 3 - 2026

Amigos y colaboradores de la AAPC



Contribuciones de años anteriores

HEXAGON



EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Editor: Luis A. Quesada-Allué

Editora Adjunta: Paula Regina
Alonso

Editores asociados

Dr. Gerardo Castro

Dra. Lidia Herrera

Dr. Roberto Mercader

Dra. Alicia Sarce

Dr. Juan R. de Xammar Oro

Dr. Norberto Zwirner

ASISTENCIA TÉCNICA

Gabriel Martín Gil (diagramación y
administración web)

CIENCIA E INVESTIGACIÓN

Primera Revista Argentina
de información científica.

Fundada en Enero de 1945.

Es el órgano oficial de difusión de
La Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias.

A partir de 2012 se publica en dos
series, Ciencia e Investigación
y Ciencia e Investigación Reseñas.
Está permitida su reproducción total
o parcial citando la fuente.

Av. Alvear 1711, 4° piso,
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina.

Teléfono: (+54) (11) 4811-2998

Registro Nacional de la
Propiedad Intelectual

N° 82.657. ISSN-0009-6733.

© 2026. Los textos que componen
este número gozan de Licencia
abierta via Creative Commons CC
BY-NC-ND.

© 2026. These works are openly
licensed via CC BY-NC-ND.

Lo expresado por los autores o
anunciantes, en los artículos o en
los avisos publicados es de exclusiva
responsabilidad de los mismos.

*El CeArP, único centro de
protonterapia en América
Latina. Ubicación de los
centros operativos en
el mundo. Las regiones
sombreadas corresponden a
los países de bajos y medianos
ingresos (Fuente de la imagen:
The Particle Therapy Co-
Operative Group (PTCOG))*



SUMARIO

EDITORIAL

Oncología. Avances en investigación y en programas científico
tecnológicos de desarrollo interdisciplinario

Paula Regina Alonso 3

ARTÍCULOS

Cáncer de mama triple negativo. Avances en el conocimiento biológico
clínico y terapéutico

Jorge Carlos Nadal 5

Quimiorresistencia tumoral: estrategias para desarticular los
mecanismos de supervivencia celular

**Paula Mariana Maloberti, Ana Fernanda Castillo, Ulises Daniel
Orlando y Ernesto Jorge Podesta** 14

Cuando una reacción nuclear se convierte en una terapia
contra el cáncer. La historia del programa argentino de BNCT: cómo
una comunidad transformó una idea de física nuclear en un motor de
desarrollo inagotable.

Sara J. González y Agustina M. Portu27

Desafíos y Oportunidades para la Adopción de la Protonterapia en
América Latina

Gustavo A. Santa Cruz41

INSTRUCCIONES PARA AUTORES 62

*... La revista aspira a ser un vínculo de unión entre
los trabajadores científicos que cultivan disciplinas
diversas y órgano de expresión de todos aquellos que
sientan la inquietud del progreso científico y de su
aplicación para el bien.*

Bernardo A. Houssay

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

Presidente
Ester Susana Hernández

Vicepresidente
César Belinco

Secretaria
Alicia Luisa Sarce

Tesorero
Liliana Mabel Gassa

Protesorera
Graciela Noemí Balerio

Miembros Titulares
Paula Alonso
Miguel Angel Blesa
Gabriela Castelleti
Lidia Herrera
Mario A.J- Mariscotti
Ursula María Molter
Alberto Antonio Pochettino
Ernesto Podestá
Luis Alberto Quesada-Allué
Fernando Stefani

Miembros Institucionales:
Asociación Argentina de Astronomía (AAA)
Laura Suad
Asociación Argentina de Investigación Fisicoquímica (AAIFQ)
Mariano Correa

Asociación Argentina de Investigadores en Historia (AsAIH)
Miranda Lida

Asociación Física Argentina (AFA)
Mariela Portesi

Sociedad Argentina de Genética (SAG)
Angela R. Solano

Miembros Fundadores
Bernardo A. Houssay – Juan Bacigalupo – Enrique Butty
Horacio Damianovich – Venancio Deulofeu – Pedro I. Elizalde
Lorenzo Parodi – Carlos A. Silva – Alfredo Sordelli – Juan C. Vignaux –
Adolfo T. Williams – Enrique V. Zappi

AAPC
Avenida Alvear 1711 – 4° Piso
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
www.aargentinapciencias.org

ONCOLOGÍA. AVANCES EN INVESTIGACIÓN Y EN PROGRAMAS CIENTÍFICO TECNOLÓGICOS DE DESARROLLO INTERDISCIPLINARIO



Paula Regina Alonso

Investigadora consulta CNEA, editora adjunta Ciencia e Investigación

E-mail: pralonso@unsam.edu.ar

Dentro del compromiso con la difusión de los avances científicos en Argentina es ineludible el abordaje de la oncología. Al mismo tiempo, somos conscientes de que abarcar un área tan vasta como socialmente sensible está fuera del alcance de este número. Prevención, diagnóstico y tratamiento son los tres aspectos inseparables que debíamos considerar. Hemos reunido cuatro valiosos aportes en el aspecto de tratamiento y diagnóstico, en los que se aborda indirectamente la prevención en la medida en que un diagnóstico más preciso y un tratamiento más eficaz impactan en la sobrevivencia.

En el primer artículo, el Dr. Jorge Nadal presenta el estado actual del conocimiento del cáncer de mama triple negativo. De marcada heterogeneidad y responsable de entre el 10% y el 15% de los diagnósticos, este tipo de cáncer exige técnicas de diagnóstico y terapias desafiantes. El autor detalla el gran avance en la última década en todos los estadios de la enfermedad con mejoras en la supervivencia global:

- en enfermedad temprana, el cambio de paradigma (neoadyuvancia intensiva basada en el protocolo KEYNOTE-522);
- en enfermedad residual postquirúrgica, metástasis y en enfermedad avanzada, la aparición de los anticuerpos conjugados.

El artículo siguiente arroja luz sobre el rol indispensable de la investigación científica. En él la Dra. Paula Mariana Maloberti, la Dra. Ana Fernanda Castillo, el Dr. Ulises Daniel Orlando y el Dr. Ernesto Jorge Podesta explican el nuevo objetivo de los tratamientos, el de vulnerar la resistencia a los fármacos desarrollada por las células tumorales. Si bien sigue siendo vigente la quimioterapia, se abre un camino a terapias más eficientes, en cuanto a su selectividad y toxicidad. Los autores y autoras presentan un nuevo agente antitumoral, la molécula PRGL493, cuyo efecto de inhibición de la enzima ACSL4 trasciende el ámbito de la oncología.

Los dos artículos finales están dedicados a presentar el desarrollo en Argentina del programa de Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) y del programa de Protonterapia. El objetivo terapéutico de BNCT es el ataque selectivo de las células tumorales preservando el tejido sano, pero la Dra. Sara González y la Dra. Agustina Portu resaltan que el programa ha logrado no sólo el objetivo terapéutico sino un hito de desarrollo tecnológico y de con-

solidación de la comunidad científica. Del mismo modo, el Dr. Gustavo Santa Cruz explica en el cuarto artículo los objetivos y logros del desarrollo de un centro de protonterapia en Argentina, en el que se ha logrado implementar esta tecnología orientada a la reducción de efectos adversos en el tejido sano cercano al tumor. El impacto eficaz en la salud de la comunidad, y su alcance nacional y regional, ya que es único en Latinoamérica, requiere de una planificación pública sostenida para poder contar con el apoyo financiero y de recursos humanos especializados indispensable.

Queremos finalmente resaltar la actualidad del estudio interdisciplinario del cáncer, en el que la medicina se nutre de recursos que provienen de la química, la biología, la física, la computación, para entender desde los procesos a nivel químico y celular de la heterogeneidad de la enfermedad hasta para diseñar las técnicas de imágenes y simulación; e insistir en la necesidad imperiosa de la investigación básica y aplicada, así como del desarrollo de metodologías de diagnóstico tempranas y tratamientos eficientes.

La imagen de la portada, que muestra la ubicación de los centros operativos en protonterapia en el mundo, refleja con claridad la distribución del desarrollo científico tecnológico, la relevancia del logro en nuestro país, y la urgencia por defenderlo y sostenerlo.

Agradecemos profundamente a los autores y autoras que colaboraron en este número, y confiamos en que su lectura constituya un aporte a la difusión de su trabajo.

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO. AVANCES EN EL CONOCIMIENTO BIOLÓGICO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO

Palabras clave: cáncer de mama, triple negativo, diagnóstico histopatológico, inmunohistoquímica, anticuerpos conjugados, Respuesta Patológica Completa, neoplasias.
Key words: cancer, triple-negative, histopathological diagnosis, immunohistochemistry, antibody drug conjugates, Complete Pathological Response, neoplasms.

Resumen: El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer que afecta entre el 10% y 15% de todos los casos de cáncer de mama. Se llama “triple negativo” porque no tiene receptores para estrógeno (ER) progesterona (PR) ni HER2 en sus células como en otros tipos de cáncer de mama. Suele presentarse con más frecuencia en mujeres jóvenes, y aquellas con antecedentes familiares de cáncer.

Tiene una importante variabilidad en su comportamiento. En algunos casos tiene un curso indolente pero en general son más agresivos que otros tipos de cáncer de mama y tiene mayor probabilidad de crecimiento rápido y diseminación. Eso ha motivado subclasificarlo en distintos subtipos. Aunque el cáncer de mama triple negativo es considerado popularmente como desafiante o atemorizante, existen cada vez más avances médicos en su tratamiento, diagnóstico y mejoras en su pronóstico. De todas formas la detección temprana sigue siendo crucial para mejorar las opciones de tratamiento, racionalizar recursos y mejorar los resultados. El tratamiento es personalizado y depende del tamaño y tipo del tumor, si se ha diseminado o no y de las características individuales del paciente. Requiere un enfoque multidisciplinario donde participa oncología, mastología, radioterapia, especialistas en imágenes, anatomía patológica, genetistas, enfermería, cardiooncología, psicooncología entre otras disciplinas.

■ Jorge Carlos Nadal^{1*}

¹ Oncólogo Clínico. Instituto Alexander Fleming.
Centro Mamario Instituto Alexander Fleming.
Buenos aires, Argentina

* E-mail: jorgecnadal@gmail.com

Triple-negative breast cancer. Advances in biological, clinical, and therapeutic knowledge

Abstract: Triple-negative breast cancer is a subtype of cancer that accounts for between 10% and 15% of all breast cancer cases. It is called “triple-negative” because its cells lack receptors for estrogen (ER), progesterone (PR), and HER2, unlike other types of breast cancer. It tends to occur more frequently in young women and in those with a family history of cancer. Its behavior varies significantly. In some cases, it has an indolent course, but in general, it is more aggressive than other types of breast cancer and is more likely to grow rapidly and spread. This has led to its subclassification into different subtypes. Although triple-negative breast cancer is commonly viewed as challenging or frightening, there are increasing medical advances in its treatment and diagnosis, as well as improvements in its prognosis. Nevertheless, early detection remains crucial for improving treatment options, optimizing resource use, and enhancing outcomes. Treatment is personalized and depends on the size and type of the tumor, whether or not it has spread, and the patient’s individual characteristics. It requires a multidisciplinary approach involving oncology, breast surgery, radiation therapy, imaging specialists, pathologists, geneticists, nursing, cardio-oncology, and psycho-oncology, among other disciplines.

■ 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de muerte por cáncer en la población femenina. En países desarrollados 1 de cada 8 a 12 mujeres tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida. En 2022, se diagnosticaron 2,3 millones de ca-

sos de cáncer de mama en mujeres en todo el mundo y se registraron 670.000 muertes por esta enfermedad a nivel global. En Argentina cada año se diagnostican aproximadamente 22.000 nuevos casos de cáncer de mama en mujeres y se producen 5.750 muertes por esta enfermedad.

La tasa ajustada de mortalidad fue de 15,8 defunciones por cada 100.000 mujeres, mostrando una disminución constante del 1% anual en las últimas dos décadas.

Se la considera como un grupo de enfermedades que se originan en la mama pero con distintos comportamientos biológicos y clínicos.

El descubrimiento de los receptores hormonales en la década del 60 con su relación con la hormonoterapia, posteriormente los factores de crecimiento epidérmico y el rol pronóstico y terapéutico del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (Her2), mostraron que había distintas enfermedades llamadas cáncer de mama. Y en los primeros años del siglo 21 la clasificación molecular surgida del estudio de más de 3700 genes tumorales puso en evidencia cuatro principales subtipos de cáncer de mama con correlato pronóstico y terapéutico. Los llamados tumores luminales A y B que se vinculan con los receptores hormonales, los tumores Her2, y un 4° grupo, los basales que remedan a las células basales más inmaduras del epitelio ductal mamario. En esta variedad la mayoría no expresa receptores hormonales y Her2. En poco tiempo los estudios de inmunohistoquímica de uso corriente identifican a los tumores triple negativos. Dentro de su marcada heterogeneidad, el cáncer de mama Triple Negativo (CMTN) constituye un desafío clínico mayor. Se define fenotípicamente mediante inmunohistoquímica (IHQ) por la falta de expresión significativa de receptores de estrógeno (RE < 1%) y receptores de progesterona (RP < 1%), y a la ausencia de sobreexpresión de la proteína HER2.

A diferencia de los subtipos luminales o HER2-positivos, el CMTN no se beneficia de las terapias endocrinas dirigidas (como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasas) ni de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2 (como el trastuzumab). Esta carencia de terapias dirigidas obligó históricamente al uso exclusivo de regímenes de quimioterapia citotóxica, confiriéndole de manera sistemática un curso clínico más agresivo, una mayor tasa de recurrencia a distancia y una supervivencia global significativamente menor. El CMTN constituye el 12% de

los tumores de mama pero genera el 25% de las muertes relacionadas a cáncer de mama

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El CMTN representa entre el 10% y el 15% de todos los diagnósticos de cáncer de mama. Presenta una distribución demográfica particular, observándose una mayor incidencia en:

- **Mujeres jóvenes:** Con frecuencia se diagnostica en pacientes menores de 40 o 50 años, a diferencia de los tumores hormono-dependientes, cuya incidencia es mayor en la menopausia.
- **Ascendencia étnica:** Existe una prevalencia mayor en mujeres de raza negra (afroamericanas y de origen africano) y, en menor medida, en poblaciones hispanas, en comparación con las mujeres caucásicas.
- **Predisposición genética:** Existe una correlación inequívoca entre el CMTN y las mutaciones germinales en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama, particularmente **BRCA1**. Aproximadamente el 70% de los tumores de mama que se desarrollan en portadoras de mutaciones en **BRCA1** exhiben un fenotipo triple negativo. Estos tumores comparten características de inestabilidad genómica debido a la deficiencia en los mecanismos de reparación del ADN por recombinación homóloga (HRD, en inglés).

El patrón de recurrencia del CMTN también es diferente. Mientras que los tumores luminales presentan un riesgo de recaída constante y prolongado a lo largo de décadas, el CMTN muestra un pico de recurrencia entre el segundo y el

quinto año posterior al diagnóstico inicial. Si la paciente no presenta recaída durante este periodo crítico de cinco años, el riesgo de recurrencia posterior cae drásticamente. Asimismo, el patrón metastásico del CMTN es predominantemente visceral, con una alta afinidad por el parénquima pulmonar, el hígado y el sistema nervioso central (metástasis cerebrales), mientras que la afectación ósea típica de los tumores hormono-dependientes es mucho menor.

1.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS

Heterogeneidad Molecular:

Aunque la práctica clínica define al CMTN por lo que no tiene (receptores hormonales y Her2), la biología molecular ha demostrado que este subtipo no es una entidad única, sino un conglomerado de enfermedades molecularmente distintas. El esfuerzo de caracterización genómica fue liderado por la Universidad de Vanderbilt (Lehmann et al, 2011 y 2016), quienes mediante la secuenciación del perfil de expresión génica identificaron originalmente seis subtipos moleculares bien diferenciados, refinados posteriormente por otros investigadores a cuatro subtipos principales debido a la influencia del microambiente tumoral:

1. **Basal-like 1 (BL1) y Basal-like 2 (BL2):** Representan el grueso de los CMTN. Se caracterizan por una alta tasa de proliferación celular, una regulación positiva de los genes del ciclo celular (como la vía de Ki-67 y MYC) y deficiencias críticas en las vías de reparación del daño al ADN. El subtipo BL2, específicamente, muestra un enriquecimiento en factores de crecimiento y vías metabólicas activas.
2. **Inmunomodulador (IM):** Este subtipo está densamente infiltrado por células del sistema

inmunitario. Presenta una fuerte regulación positiva de genes vinculados a la señalización de linfocitos T y células B. Es el subtipo con mayor expresión de biomarcadores de respuesta inmune, como el ligando 1 de muerte programada (**PD-L1**), y el que mejor responde a las estrategias contemporáneas de inmunoterapia.

3. Mesenquimal (M): Caracterizado por la activación de vías de transición epitelio-mesénquima (EMT), diferenciación de tipo mioepitelial y componentes de la matriz extracelular. Clínicamente se asocia con una alta capacidad invasiva, resistencia intrínseca a la quimioterapia convencional y activación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR.

4. Receptor de Andrógenos Luminal (LAR): Es el subtipo más atípico dentro del CMTN. A pesar de carecer de RE y RP, estos tumores dependen fuertemente de la señalización mediada por el receptor de andrógenos (AR). Genómicamente se asemejan más a los cánceres luminales, suelen diagnosticarse en pacientes de mayor edad, tienen un crecimiento más lento, menor respuesta a la quimioterapia clásica, pero las terapias antiandrogénicas (como la enzalutamida y otros agentes) no tienen la eficacia conseguida por los agentes que actúan sobre los receptores estrogénicos en los tumores hormonodependientes.

■ 2. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

2.1 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y BIOMARCADORES

A nivel microscópico, más del 90% de los CMTN corresponden histoló-

gicamente a *Carcinomas de Tipo No Especial* [NST]). (antiguamente **Carcinomas Ductales Infiltrantes**). Sin embargo, este subtipo puede presentar algunas variantes histológicas especiales que el patólogo debe identificar:

- **Carcinoma Metaplásico:** Una variante poco frecuente caracterizada por la transdiferenciación del epitelio neoplásico hacia elementos escamosos, fusocelulares, condroides u óseos. Suelen ser tumores voluminosos, quimiorresistentes y de pronóstico muy adverso.
- **Carcinoma Medular / Con Características Medulares:** Histología caracterizada por sábanas de células sincitiales anaplásicas con bordes empujantes y un denso infiltrado linfoplasmocitario estromal. Paradójicamente, a pesar de su alto grado nuclear, se asocia con un pronóstico favorable debido a su intensa actividad inmune local.
- **Carcinoma Adenoide Quístico:** Una variante sumamente rara en la mama, histológicamente similar a las neoplasias de glándulas salivales. Es triple negativo por definición, pero de crecimiento indolente y bajo potencial metastásico.
- **Carcinoma lobulillar pleomorfo** una variante poco frecuente y más agresiva del carcinoma lobulillar de mama
- **Carcinoma apocrino** se asemeja a las células de las glándulas sudoríparas apocrinas

Clínicamente, el CMTN típico se presenta mayoritariamente con un **alto grado histológico y nuclear (Grado 3 de Nottingham)**, caracterizado por un índice mitótico elevado, áreas extensas de necrosis,

bordes tumorales circunscritos o empujantes (en lugar de infiltrantes radiales), y una escasa o nula formación de túbulos glandulares.

La confirmación del fenotipo triple negativo se rige estrictamente por las pautas de consenso internacional de la *American Society of Clinical Oncology* y el *College of American Pathologists* (ASCO/CAP):

Receptores Hormonales (RE / RP)

Se considera un resultado **negativo** cuando menos del 1% de los núcleos de las células tumorales invasivas muestran inmunorreactividad. Es clínicamente relevante monitorizar los casos denominados “bajo positivo” (expresión entre 1% y 10%), ya que genómicamente se comportan de manera idéntica a los tumores triple negativos pero tienen un beneficio marginal con terapia endocrina.

Estado de HER2

La evaluación se realiza inicialmente mediante IHQ analizando la intensidad y el patrón de la tinción de la membrana celular.

Score 0 o 1+: Se clasifican directamente como HER2-negativos. Sin embargo, el patólogo debe diferenciar con precisión el Score 0 (ausencia total de tinción) del Score 1+ (tinción de membrana incompleta, tenue y apenas perceptible en más del 10% de las células tumorales). Este último grupo se clasifica actualmente como **HER2-low**, abriendo la ventana terapéutica para el uso de algunos anticuerpos conjugados con fármacos en etapas avanzadas.

Score 2+ (Indeterminado o dudoso): Exige la realización de una técnica de hibridación *in situ* (FISH o CISH) que puede definir la negatividad o positividad del her2. En caso de amplificación del gen de her2 se considera un her2 positivo

Score 3+ por inmunohistoquímica el verdadero her2 positivo y objeto de terapias dirigidas antiher2 (no es un triple negativo)

OTRAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y MOLECULARES DE ESPECIAL INTERÉS

Expresión de PD-L1 (Ligando 1 de Muerte Programada)

La determinación de PD-L1 guía el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (Inmunoterapia) en el Escenario Metastásico. Se utilizan dos técnicas de determinación: - la Puntuación Positiva Combinada (CPS), evaluada mediante el ensayo inmunohistoquímico con el anticuerpo 22C3. El CPS calcula la proporción de células reactivas a PD-L1 (incluyendo células tumorales, linfocitos y macrófagos) en relación con el número total de células tumorales viables, multiplicado por 100.

- SP142 enfocado en el porcentaje de área tumoral ocupada por células inmunes.

Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TILs)

Valor Pronóstico: Cada incremento lineal del 10% en los TILs estromales se asocia de forma independiente con una reducción de aproximadamente el 15-20% en el riesgo de recurrencia y muerte. Los tumores clasificados como "CMTN Inmunogénicos o Predominantes en TILs" (entre 50-60%) presentan tasas de supervivencia excelentes **Valor Predictivo:** Un nivel elevado de TILs basales predice de forma robusta una mayor probabilidad de alcanzar Respuesta Patológica Completa (pCR), definida como la ausencia de tumor de características invasivas tanto en la mama como en los ganglios linfáticos axilares resecados en la pieza quirúrgica, tras esquemas

de neoadyuvancia citotóxica clásica y regímenes con inmunoterapia.

Mutaciones Germinales en BRCA1 y BRCA2

La pérdida funcional homocigótica de BRCA anula la vía de reparación de roturas de doble cadena del ADN por recombinación homóloga (HRD), induciendo una alta inestabilidad genómica.

Toda paciente con CMTN menor de 60 años, o con cualquier edad si existen antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata. Esta evaluación se realiza en muestras de sangre periférica o saliva.

Importancia clínica: Util en la implementación de maniobras de prevención (cáncer de ovario), estudios más sofisticados para detección precoz (ej Resonancias) o cirugías reductoras de riesgo de mama. También son biomarcadores predictivos de sensibilidad para el uso de Inhibidores de PARP Olaparib o Talazoparib Además, predice una quimiosensibilidad aumentada a los agentes alquilantes basados en platino (carboplatino).

■ 3. TRATAMIENTO ACTUAL

La terapéutica del CMTN ha experimentado grandes avances en la última década.

- **Cirugía:** La cirugía es parte del tratamiento para remover el tumor y los ganglios regionales afectados, erradicar enfermedad residual luego de la Neoadyuvancia y en casos seleccionados para eliminar o paliar focos de enfermedad metastásica
- **Radioterapia:** La radioterapia clásicamente es utilizada en forma postoperatoria para eliminar

células cancerígenas restantes en el área de mayor riesgo de recurrencia mejorando el control local y la supervivencia global y en lesiones a distancia para su control. Recientemente han surgido nuevas técnicas que permiten no solo mejorar la calidad del control sino que además ampliar el espectro de lesiones a tratar

- **Quimioterapia:** Es uno de los principales pilares de tratamiento. Puede utilizarse en distintas etapas de la enfermedad. Uno de los avances más recientes es su uso antes de la cirugía en combinación con o sin inmunoterapia para lograr remisión de la enfermedad y luego confirmar esa respuesta con cirugía (Neoadyuvancia)
- **Inmunoterapia:** Agentes que ayudan al sistema inmunológico a reconocer y atacar las células tumorales y han demostrado mejorar la supervivencia cuando se combinan con quimioterapia. Hace muy poco tiempo se han introducido en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo operable previos a la cirugía asociados a quimioterapia con resultados muy satisfactorios.
- **Anticuerpos conjugados con drogas antitumorales (ADCs):** Son anticuerpos que llevan la quimioterapia directamente a las células tumorales, produciendo un efecto más importante en las mismas y reduciendo el daño a células sanas.
- **Terapias dirigidas:** Inhibidores de PARP como **olaparib** y **talazoparib** se usan en pacientes con mutaciones genéticas (como BRCA1/2 y PALB2). Estas terapias bloquean mecanismos de reparación de las células tumorales.

3.1 ENFERMEDAD TEMPRANA (ESTADIOS I-III): EL ÉXITO DE LA NEOADYUVANCIA

Para tumores mayores a 2 cm o con afectación ganglionar documentada el estándar actual es el tratamiento **neoadyuvante** (quimioterapia sistémica administrada antes de la cirugía). El objetivo principal de este abordaje es alcanzar una **Respuesta Patológica Completa (pCR)**. La pCR es un subrogante directo de la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en CMTN.

El esquema terapéutico contemporáneo de referencia internacional está dictado por el estudio clínico **KEYNOTE-522**: (ver esquema al pie de página).

La adición de **Pembrolizumab** (un anticuerpo monoclonal anti-PD-1) al régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, taxanos y **carboplatino** elevó la tasa de pCR del 51.2% al 64.8%, disminuyendo significativamente el riesgo de progresión o muerte. El beneficio se observó en tumores PDL1 positivos y negativos. Por ese motivo no se necesita su determinación.

En el escenario post-quirúrgico (adyuvancia), si la paciente presenta enfermedad residual (no logró pCR), el estudio **CREATE-X** demostró que

la adición de 6 a 8 ciclos de **Capecitabina** (una fluoropirimidina oral) reduce el riesgo de recurrencia. Asimismo, si la paciente es portadora de una mutación germinal en BRCA1/2, el estudio **Olympia** validó el uso de **Olaparib** (un inhibidor de PARP) durante un año, mejorando sustancialmente la supervivencia global.

3.2 ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

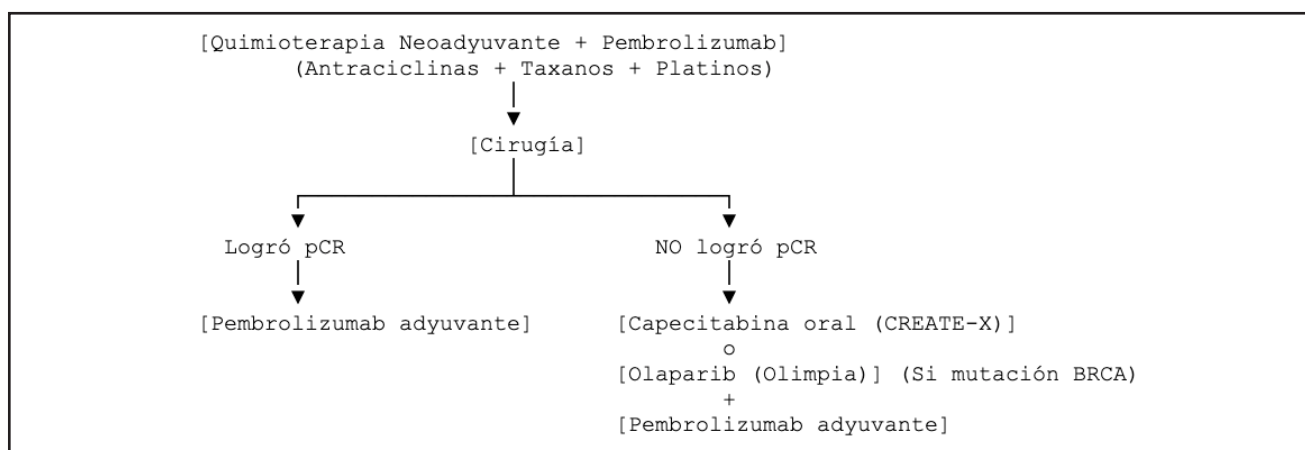
Aunque el cáncer de mama triple negativo es considerado popularmente como desafiante o atemorizante, existen cada vez más avances médicos en su tratamiento, diagnóstico y mejoras en su pronóstico. En el escenario paliativo de primera línea, el tratamiento se estratifica rigurosamente según el estado de PD-L1 y mutaciones genéticas

Hasta la aparición de nuevas estrategias, la supervivencia global (OS) media apenas superaba los 12 a 15 meses bajo el uso exclusivo de regímenes de quimioterapia citotóxica secuencial en monoterapia (taxanos, con o sin el agregado de bevacizumab disponible en nuestro país, luego antraciclinas, platinos, capecitabina o eribulina otros). Este sombrío panorama estaba condicionado por la ausencia de blancos te-

rapéuticos clásicos y la rápida aparición de resistencia a drogas. Sin embargo, el paradigma terapéutico actual ha pasado del enfoque empírico y "talla única" a un abordaje **biomarcador-dirigido** desde la primera línea. El algoritmo actual exige el conocimiento de tres factores críticos en el tejido tumoral o en la línea germinal: el estado de expresión del ligando 1 de muerte programada (**PD-L1**), la presencia de mutaciones germinales en **BRCA1/2** y, más recientemente, la determinación del estado de **HER2-low** (baja expresión de HER2).

3.2.1 INMUNOTERAPIA EN ENFERMEDAD AVANZADA

La evasión inmunitaria mediada por el eje PD-1/PD-L1 juega un papel crítico en la progresión del CMTNm. El estudio clínico de fase III **KEYNOTE-355** consolidó la adición de **pembrolizumab** a la quimioterapia de primera línea, pero en la enfermedad metastásica, el beneficio está estrictamente supeditado a la magnitud de la expresión de PD-L1. El estudio evaluó a pacientes con CMTNm no tratado previamente (permitiendo un intervalo libre de enfermedad mayor a 6 meses desde la terapia neoadyuvante/adyuvante). Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir pembrolizumab cada



3 semanas) o placebo combinados con una quimioterapia a elección del investigador (Paclitaxel, Nab-paclitaxel o la combinación de Gemcitabina más Carboplatino). **Resultados de Eficacia (Subgrupo CPS $\geq$ 10):** En las pacientes cuyos tumores presentaban un CPS $\geq$ 10 (aproximadamente el 38% de la cohorte), la adición de pembrolizumab demostró una prolongación estadísticamente significativa y clínicamente muy relevante de la Supervivencia Global (OS) mediana, alcanzando **23.0 meses** frente a **16.1 meses** en el brazo de quimioterapia y placebo con significancia estadística. El estudio no demostró un beneficio en la supervivencia global en el subgrupo con CPS <10 ni en la población general por intención de tratar (ITT). Por tanto, la aprobación regulatoria global de pembrolizumab en CMTN metastásico se limita estrictamente a pacientes con CPS $\geq$ 10.

3.2.2 INHIBIDORES DE PARP

Para el 10-15% de las pacientes con CMTNm que albergan una mutación germinal patogénica en *BRCA1* o *BRCA2*, la inhibición de la enzima PARP representa la terapia dirigida de elección en primera o segunda línea, superando los resultados de la quimioterapia convencional. Dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados transformaron la práctica clínica en este nicho molecular:

Estudio OlympiAD (Olaparib): Comparó **olaparib** oral en monoterapia frente a la quimioterapia elegida por el médico (capecitabina, eribulina o vinorelbina) en pacientes con mutación germinal de BRCA y cáncer de mama metastásico HER2-negativo. En la población general, olaparib prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión (PFS) mediana a 7.0 meses frente a 4.2 meses. Un análisis post-hoc demostró que el beneficio en la supervivencia global fue particular-

mente pronunciado cuando olaparib se utilizó en la primera línea de tratamiento metastásico, logrando una ganancia de casi 8 meses en comparación con la quimioterapia.

Estudio EMBRACA (Talazoparib): Evaluó a una población similar utilizando **talazoparib** un inhibidor de PARP via oral con una potencia de "atrapamiento" del complejo PARP-ADN sustancialmente mayor. Talazoparib demostró una superioridad frente a la quimioterapia, prolongando la PFS mediana a **8.6 meses** versus **5.6 meses**, además de ofrecer una mejora drástica en las tasas de respuesta objetiva (62.6% vs. 27.2%) y en los índices de calidad de vida informados por las pacientes.

Ambos fármacos desplazan a la quimioterapia citotóxica en este subgrupo con mutación genética debido a su perfil de eficacia superior y a una toxicidad no hematológica menor, permitiendo posponer el uso de regímenes intravenosos

3.2.3 ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS (ADCs)

La mayor revolución en las líneas subsecuentes (segunda línea en adelante) es la introducción de **Sacituzumab Govitecan**. Este fármaco es un ADC dirigido contra el antígeno de superficie celular de trofoblasto 2 (**Trop-2**), una proteína sobreexpresada en más del 85% de los CMTN. El anticuerpo está acoplado químicamente mediante un enlazador escindible a un citotóxico (SN-38, el metabolito activo del irinotecán). En el estudio de fase III **ASCENT**, Sacituzumab Govitecan demostró una prolongación sin precedentes de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la quimioterapia elegida por el médico, transformando el manejo de la enfermedad quimiorresistente.

Trastuzumab deruxtecan (TDXD)

El estudio Destiny Breast 04 para pacientes con tumores Her2 low mostro beneficios significativos en segunda línea o más. Aunque el grueso del estudio incluyó pacientes con receptores hormonales positivos, el análisis del subgrupo de CMTN metastásico demostró que T-DxD prolongó sustancialmente la PFS mediana a **8.5 meses** frente a **2.9 meses** en el brazo de quimioterapia a elección del médico. La supervivencia global también se incrementó significativamente, alcanzando **18.2 meses** versus **8.3 meses**. Sin embargo la experiencia es escasa porque fueron estudiados solo 58 pacientes con CMTN en ese estudio.

Se encuentran en desarrollo clínico avanzado otros ADCs con resultados positivos:

Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd): dirigido también contra Trop-2 pero acoplado a la carga útil deruxtecan (DXd). Ha demostrado una actividad clínica antitumoral robusta en los estudios de la serie TROPION, ofreciendo un perfil de toxicidad diferente al de sacituzumab govitecan, caracterizado por una menor tasa de neutropenia y diarrea, pero con una mayor incidencia de estomatitis y toxicidad ocular superficial. Aun no disponible en nuestro país.

Patritumab Deruxtecan dirigido al receptor Her3 con resultados aún preliminares pero positivos.

ADCs Biespecíficos: Moléculas diseñadas para unirse de forma simultánea a dos antígenos de superficie celular diferentes (por ejemplo, co-dirigidos contra Trop-2 y HER3, o HER2 y VEGF), buscando optimizar la especificidad de la internalización celular y mitigar la resistencia por regulación a la baja de un solo receptor estromal.

Combinaciones de Inmunoterapia y ADCs:

Ensayos clínicos evalúan la adición de inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-PD-1/anti-PD-L1) de forma concomitante con sacituzumab govitecan o Dato-DxD en primeras líneas metastásicas. El fundamento biológico es que la destrucción celular masiva e inmunogénica inducida por el potente *bystander effect* de los ADCs libera una gran cantidad de neoantígenos tumorales al microambiente, transformando tumores inmunológicamente “fríos” en “calientes” y potenciando de forma sinérgica la eficacia de la inmunoterapia.

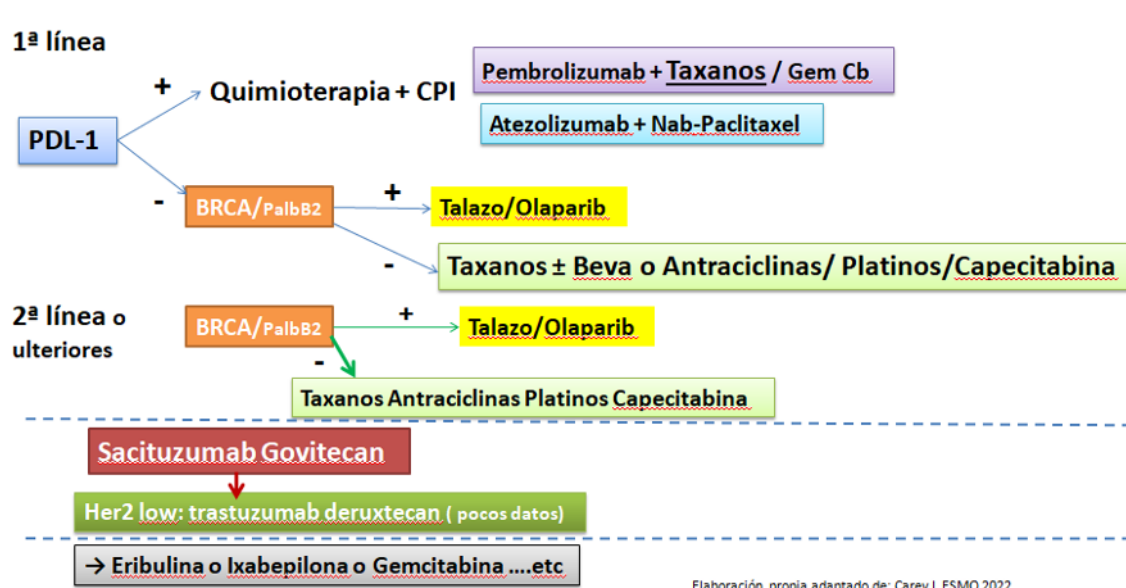
El estudio ASCENT-04 demostró una mejora significativa y clínicamente relevante en la supervivencia libre de progresión (SLP) con SG + pembrolizumab frente a quimioterapia + pembrolizumab en participantes con cáncer de mama triple negativo avanzado PD-L1 positivo no tratado previamente.

Otros ADCs están siendo evaluados en combinación con agentes anti PDL-1

■ 4 CONCLUSIONES

- 1. Redefinición Biológica:** El cáncer de mama triple negativo ya no puede ser considerado un diagnóstico único ni una entidad puramente de exclusión. Su definición clínica (ausencia de RE, RP y sobreexpresión/amplificación de HER2) engloba un espectro molecularmente heterogéneo de neoplasias con dependencias transcripcionales marcadamente distintas, perfectamente tipificadas en los subtipos Basal-like 1, Basal-like 2, Mesenquimal y Receptor de Andrógenos Luminal (LAR) de la clasificación de Lehmann.
- 2. Cambio de Paradigma en Enfermedad Temprana:** El estándar de oro para el CMTN en estadios I-III de alto riesgo es la neoadyuvancia intensiva basada en el protocolo **KEYNOTE-522**. La adición de pembrolizumab a una columna vertebral de quimioterapia que incluya taxanos, antraciclinas y la incorporación mandatoria de **platinos (carboplatino)** maximiza la obtención de Respuesta Patológica Completa (pCR), el subrogado pronóstico más robusto de supervivencia a largo plazo.
- 3. Estratificación Postquirúrgica y Rescate:** La presencia de enfermedad residual tras la cirugía quirúrgica define un escenario de alto riesgo que exige una intervención post-neoadyuvante dirigida. El algoritmo actual recomienda el uso de **Capecitabina** adyuvante (CREATE-X) para pacientes sin mutación de BRCA y **Olaparib** (OlympiA) durante un año en presencia de mutaciones germinales en *BRCA1/2*.
- 4. Mejoras en el Escenario Metastásico:** La primera línea del CMTNm está estrictamente supeditada al perfil de biomarcadores, requiriendo el uso de Pembrolizumab combinada con quimioterapia sólo si la expresión de PD-L1 alcanza un CPS > 10, o inhibidores de PARP (Olaparib/Talazoparib) en presencia de mutación germinal de BRCA.

Algoritmo actual de tratamiento



Elaboración propia adaptado de: Carey L ESMO 2022

5. El Inicio de la era de los ADCs:

Los anticuerpos conjugados han transformado las líneas subsiguientes de la enfermedad avanzada. **Sacituzumab Govitecan**, se ha establecido como el estándar de segunda línea gracias a su mecanismo dirigido contra Trop-2. Y se vienen para primera línea. Y combinados con inmunoterapia si hay expresión suficiente de PDL-1 Asimismo, la validación del concepto **HER2-low** mediante el estudio DESTINY-Breast04 permite que un subgrupo de pacientes con CMTN se beneficie de la terapia con **Trastuzumab Deruxtecan**, mejorando la supervivencia global de una enfermedad históricamente grave.

■ BIBLIOGRAFIA

- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-1366.
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529-1541. (Estudio ASCENT).
- Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, et al. Sacituzumab govitecan surpasses physicians' choice outcomes in second-line metastatic triple-negative breast cancer: Analysis of the phase 3 ASCENT trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):1005.
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Tolaney SM, Im SA, Gelmon KA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-1828.
- Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217-226.
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Bielefeld M, Köhne CH, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40-50.
- Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Boylston M, Shukla J, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250-1268.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-2767.
- Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Subtypes as an Essential Step in Clinical Trial Design. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763. (Estudio EMBRACA).
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):494-504.
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Im SA, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159. (Estudio CREATE-X).
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. (Estudio DESTINY-Breast04).
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533. (Estudio OlympiAD).
- Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, Kümmel S, Bergh J, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-567.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-

- Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821. (Estudio KEYNOTE-522).
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-every-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13-21.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405. (Estudio OlympiA).
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focus Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122.

QUIMIORRESISTENCIA TUMORAL: estrategias para desarticular los mecanismos de supervivencia celular

Palabras clave: quimioterapia, resistencia a fármacos, dianas terapéuticas, descubrimiento de fármacos.

Key words: chemotherapy, drug resistance, therapeutic targets, drug discovery.

Resumen: La quimioterapia ha sido durante décadas el pilar fundamental en la lucha contra el cáncer, salvando innumerables vidas. Sin embargo, uno de los mayores desafíos de la oncología actual es la resistencia a los fármacos desarrollada por las células tumorales, las cuales generan mecanismos para eludir los tratamientos convencionales. Para superar este obstáculo, la ciencia moderna se ha centrado en la medicina de precisión y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas basadas en las vulnerabilidades del metabolismo tumoral.

Un ejemplo clave es la enzima acil-CoA sintetasa 4 (ACSL4) en el metabolismo lipídico, del que dependen los tumores para obtener energía y proliferar. Para ser metabolizados, los ácidos grasos se activan uniéndose a la coenzima A y generando el acil-CoA. Esta esterificación constituye un punto de control crítico mediado por estas enzimas. Al ser esencial para la supervivencia y adaptación celular, la investigación actual convirtió a ACSL4 en un objetivo estratégico para bloquear su actividad y revertir la resistencia.

Este artículo explica cómo el diseño de nuevos medicamentos ya no depende del azar, sino de la identificación de estas dianas terapéuticas. Al apuntar a objetivos específicos como ACSL4, no solo se abren las puertas a tratamientos capaces de volver a vulnerar las células tumorales, sino también a terapias más selectivas y menos tóxicas para los pacientes. La constante búsqueda de puntos vulnerables de la biología tumoral nos acerca cada día más a redefinir el futuro de la oncología

**Paula Mariana Maloberti^{1,2*},
Ana Fernanda Castillo^{1,2},
Ulises Daniel Orlando^{1,2} y
Ernesto Jorge Podesta^{1,2}**

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica Humana, Buenos Aires, Argentina

² CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Buenos Aires, Argentina

* E-mail: pmaloberti@fmed.uba.ar

Tumor chemoresistance: strategies for disrupting cell survival mechanisms

Abstract: For decades, chemotherapy has been the cornerstone of the fight against cancer, saving countless lives. However, one of the greatest challenges in oncology today is the drug resistance that tumor cells develop, generating mechanisms to evade conventional treatments. To overcome this obstacle, modern science has turned to precision medicine, searching for new therapeutic targets based on tumor metabolic vulnerabilities.

One key example is the enzyme acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4), which plays a crucial role in lipid metabolism and is heavily relied upon by tumors to obtain energy and proliferate. Fatty acids must be activated by binding to coenzyme A to be metabolized, generating acyl-CoA. This esterification process is a critical control point that is mediated by enzymes. Since ACSL4 is essential for cell survival and adaptation, researchers have turned it into a strategic target in an attempt to block its activity and reverse resistance.

This article explains how drug design no longer relies on chance but rather on identifying these therapeutic targets. By targeting specific objectives, such as ACSL4, we can develop treatments that make tumor cells vulnerable again and create more selective, less toxic therapies for patients. The constant search for vulnerable points in tumor biology brings us closer every day to redefining the future of oncology.

■ ¿QUÉ ES LA QUIMIOTERAPIA?

La quimioterapia se define como el uso de fármacos que actúan sobre las células en diferentes etapas de su ciclo de vida, impidiendo su división, crecimiento y provocando

la muerte celular. Es una terapia ampliamente difundida y conocida por ser uno de los tratamientos contra el cáncer.

El término quimioterapia surgió asociado a la idea de un tratamiento

anticancerígeno basado en moléculas de estructura conocida capaces de destruir las células cancerosas y respetar las sanas. El término fue utilizado por primera vez por el médico, farmacólogo y serólogo Paul Ehrlich, nacido en Brandeburgo

(Lagow) en el año 1854. Ehrlich fue galardonado en el año 1908 con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo, que compartió con el inmunólogo ruso Élie Metchnikoff.

Ehrlich sentó las bases para el desarrollo de la inmunología y la quimioterapia. Su trabajo con la droga arsenobenzol y el desarrollo del Salvarsan establecieron los fundamentos para el tratamiento de nuevas formas de enfermedades infecciosas. Uno de los resultados principales de su investigación fue establecer la distinción entre la quimioterapia y la farmacología, identificando y caracterizando tres terapias: la organoterapia (utilización de hormonas), la bacterioterapia (utilización de elementos inmunológicos) y la quimioterapia experimental, esta última basada en el concepto de afinidad selectiva.

La mostaza nitrogenada fue el primer fármaco que mostró regresiones tumorales en pacientes con linfoma de Hodgkin y el primer quimioterápico aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para uso humano. Sin embargo, este compuesto no se concibió inicialmente con fines médicos, sino como un arma militar letal.

La historia indica que corría el año de 1943, en medio de una Europa en ruinas a causa de la Segunda Guerra Mundial. En el puerto italiano de Bari, a causa del estruendo de las bombas, ocurrió un hecho que cambiaría la historia de la medicina. Diecisiete barcos estadounidenses que transportaban toneladas de gas mostaza, entre ellos el SS John Harvey, fueron atacados y hundidos por bombarderos alemanes. La población local, sin saberlo, quedó expuesta a este agente químico. El gas

mostaza, con su nube amarillenta, causó la muerte, así como quemaduras, náuseas e irritaciones en la piel y en los ojos de los sobrevivientes. Sin embargo, de entre las ruinas y el sufrimiento surgió una chispa de esperanza. El médico militar estadounidense Stewart F. Alexander fue enviado a Bari para investigar los efectos del desastre y descubrió algo inusual en los sobrevivientes y en las autopsias: las víctimas registraron un recuento muy bajo de glóbulos blancos, células fundamentales del sistema inmunológico. Sus hallazgos llegaron a oídos de la pareja de farmacólogos Alfred Gilman y Louis Goodman, de la Universidad de Yale, quienes ya investigaban en secreto los efectos del gas mostaza por encargo del gobierno estadounidense. Esta confluencia de observaciones los llevó a una idea: si el gas mostaza detenía la reproducción de los glóbulos blancos, ¿podría ocurrir lo mismo con las células cancerosas? Así nació la quimioterapia para el tratamiento del cáncer, una guerra química cuyo campo de batalla es el cuerpo humano. Este episodio es relatado por el oncólogo estadounidense Siddhartha Mukherjee en el libro *El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer*.

La quimioterapia funciona deteniendo o ralentizando el crecimiento de las células cancerosas, que se dividen y multiplican con rapidez. Con el paso del tiempo, su aplicación ha tenido mucho éxito, y para algunos pacientes se ha convertido en la única terapia. Sin embargo, con mayor frecuencia se opta por combinarla o sustituirla por diferentes enfoques terapéuticos según el tipo específico de patología oncológica.

La célula, al igual que cualquier organismo vivo, tiene como objetivo principal sobrevivir. Un claro ejemplo de ello es la capacidad de la cé-

lula cancerosa para activar procesos que intentan eliminar los efectos de la quimioterapia, conocidos como mecanismos de quimiorresistencia. Por ello, este fenómeno es una de las principales causas del fracaso en el tratamiento del cáncer, lo que supone un problema muy grave, ya que provoca la recurrencia de la enfermedad o incluso la muerte.

En términos biológicos, este tipo de quimiorresistencia no es más que una manifestación de la capacidad general que pueden llegar a desarrollar los organismos patógenos frente a determinados fármacos o compuestos químicos que suelen ser letales para su especie.

La mayoría de los pacientes con tumores que responden inicialmente a la quimioterapia presentan recaídas en su evolución, ya que desarrollan resistencia a múltiples fármacos antineoplásicos (MDR, por sus siglas en inglés: *multidrug resistance*). La investigación en genética bacteriana, sobre los mecanismos de resistencia bacteriana y en técnicas de ADN recombinante ha desempeñado un papel importante en el conocimiento de los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales.

Uno de los mecanismos principales para lograr este objetivo es regular unas moléculas proteicas denominadas transportadores de membrana, cuya función es expulsar las drogas de la célula, aprovechando que el paso selectivo de sustancias es una de las funciones más importantes de la membrana plasmática (Fletcher et al., 2016). Entre los mecanismos de transporte involucrados en este proceso, se encuentra el transporte activo, que requiere de la participación de algunas proteínas transmembrana. Estas moléculas determinan el paso de las sustancias en contra de un gradiente de concen-

tración o de un potencial electroquímico, por lo que necesitan consumir energía en forma de ATP para su funcionamiento.

Así es como las células tumorales insensibles a las drogas antineoplásicas poseen un fenotipo de resistencia a múltiples fármacos. Las proteínas que pueden estar involucradas en esta resistencia están asociadas al transporte, como son la P-glicoproteína, la proteína 1 de resistencia a multidroga, la proteína de resistencia en cáncer de mama y la proteína relacionada con la resistencia en pulmón (LRP). Además, la célula cancerosa utiliza los mismos fármacos quimioterapéuticos para activar mecanismos de regulación de la expresión de estas moléculas. Varios mecanismos pueden contribuir a dicha quimiorresistencia, como la amplificación o el aumento de la expresión de la familia de transportadores de membrana de la P-glicoproteína (por ej: MDR1, MRP y LRP), que eliminan la acumulación intracelular de las drogas utilizadas en quimioterapia, la activación de oncogenes y los cambios en el ADN por mutaciones en genes regulatorios. En este contexto, varios estudios clínico-patológicos han demostrado que la expresión de estas proteínas es un factor pronóstico independiente de una peor respuesta a la quimioterapia, así como de una menor supervivencia global y libre de enfermedad.

El término quimioterapia también se puede utilizar para referirse al tratamiento de otras patologías, como por ejemplo los fármacos empleados para tratar la tuberculosis o algunas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, lo más habitual es que el término quimioterapia se reserve a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función impedir la reproducción de las células cancerosas.

Durante las décadas de 1960 y 1970, se tendía a identificar todo tratamiento médico del cáncer con quimioterapia. El tratamiento hormonal, también conocido como hormonoterapia, aunque tiene una historia mucho más larga, solo se limitaba a algunos tipos de cánceres con células sensibles a las hormonas, como el cáncer de mama y el de próstata. Este tipo de tratamiento todavía es útil en algunos casos.

La inmunoterapia también ocupaba un lugar propio en las clasificaciones de los fármacos antineoplásicos, y aunque los resultados iniciales fueron desalentadores, en la actualidad aún constituye una base fundamental en el tratamiento del cáncer. A partir de la década de los noventa, el desarrollo de los fármacos diseñados contra dianas moleculares específicas (*targeted therapy*), anticuerpos monoclonales específicos y pequeñas moléculas con acción intracelular, modificó el concepto del tratamiento del cáncer hasta lo que es en la actualidad. Estos fármacos actúan bloqueando los genes o las proteínas presentes en las células cancerosas, y que suelen dañar menos las células sanas, lo que indica que el desarrollo del tratamiento antitumoral actual va mucho más allá de la quimioterapia.

La combinación de diferentes modalidades terapéuticas citorreductoras aumentan las probabilidades de curación más que su uso aislado, especialmente si se combina cirugía y/o radioterapia para erradicar el tumor primario, combinado con quimioterapia para tratar de erradicar las micrometástasis. Estos principios siguen vigentes en gran medida pese al tiempo transcurrido desde que se postularon. Por ejemplo, hoy en día no tenemos dudas de que la quimioterapia adyuvante (administrada después de la cirugía para tratar una enfermedad localiza-

da que se ha extirpado por completo) puede curar a algunos pacientes.

En todo el mundo, existen numerosos grupos de investigación tratando de estudiar los diferentes mecanismos que permiten a la célula cancerígena desarrollar resistencia a los tratamientos, ya sea con fármacos (quimioterapia) o con terapia hormonal. Esta última se utiliza en los tumores hormonodependientes, como los de mama y de próstata, y puede combinarse o no con quimioterapia.

Estos estudios se llevan a cabo principalmente para encontrar uno o más blancos terapéuticos capaces de inhibir los mecanismos que les otorgan resistencia a las células cancerígenas. Estas investigaciones requieren años de trabajo para poder dilucidar dichos procesos y descubrir una diana molecular efectiva.

Una vez identificados los blancos terapéuticos, recién comienza el camino, ya que se deben estudiar y encontrar los potenciales agentes terapéuticos adecuados. Todos estos estudios se realizan en etapas experimentales denominadas *in vitro*, es decir, con moléculas utilizando células tumorales. Estos enfoques están muy desarrollados en la actualidad y permiten obtener resultados muy prometedores cada año.

La segunda fase es un poco más complicada, ya que, una vez identificados los posibles agentes terapéuticos en ensayos con células tumorales, deben evaluarse en animales de experimentación (ensayos *in vivo*). Si los resultados son positivos, en esta fase se deben proteger enviando solicitudes de patentes locales y mundiales para salvaguardar los compuestos como potenciales agentes terapéuticos y su futura utilización en humanos para diferentes patologías.

En lo que respecta a los desarrollos en Argentina, si bien se puede resguardar la invención a nivel local, como el país todavía no ha firmado los tratados internacionales, esta protección no tiene reconocimiento internacional. Por tanto, es necesario obtener la protección internacional mediante la solicitud denominada PCT, que se realiza en las oficinas del *International Bureau of the World Intellectual Property Organization*. Tras obtener resultados prometedores en la evaluación, se deben enviar las solicitudes de a nivel nacional, por ejemplo, a Estados Unidos y la Unión Europea (Podesta et al., 2020).

Finalmente, se llega a la tercera y última etapa, que consiste en el desarrollo de los estudios preclínicos de seguridad para poder comenzar con los estudios clínicos. Esta etapa es la que se considera como la transferencia a la sociedad de los progresos realizados en investigación. Esta transferencia sin duda muy importante; sin embargo, también hay que señalar que no es la única forma en la que la sociedad se beneficia con los desarrollos en investigación. Este punto es fundamental, ya que no siempre se tiene en cuenta: la transferencia a través de la capacitación de recursos humanos.

En la fase de investigación no clínica o preclínica de un medicamento potencial, se somete exhaustivamente a ensayo el compuesto seleccionado para evaluar la seguridad de su administración a humanos y su actividad farmacológica. La fase preclínica incluye: ensayos con células o tejidos (*in vitro*), modelos computacionales (*in silico*), pruebas físico-químicas (*in chemico*) y/o con organismos vivos (*in vivo*), con la finalidad de conocer la actividad farmacológica y la toxicología del medicamento seleccionado. Los ensayos que estudian la seguridad

del medicamento a nivel preclínico deberán realizarse cumpliendo las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

La actividad farmacológica consiste en estudiar la farmacocinética del compuesto y su biodisponibilidad. La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia la evolución temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo. Este proceso abarca varias fases, desde que el fármaco ingresa al cuerpo hasta que es completamente eliminado. Las fases principales son la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del fármaco. La farmacocinética es fundamental para comprender cómo interactúan los medicamentos con el organismo y para predecir su acción terapéutica o tóxica.

La biodisponibilidad es un concepto esencial en farmacología que se refiere a la fracción y velocidad con que un fármaco administrado alcanza la circulación sistémica en su forma activa, lo que le permite ejercer su efecto terapéutico. Este término es fundamental para comprender la eficacia de los medicamentos y optimizar su uso en el tratamiento de enfermedades.

No es necesario que los desarrollos lleguen con éxito a su etapa final para que la sociedad se beneficie de los estudios y las etapas de la investigación básica y/o experimental, aunque sí sería lo más deseable. La formación de recursos humanos en investigación, mediante la dirección de tesis doctorales, es la manera más importante de poder tener una estructura de desarrollo científico sólida. La segunda transferencia es la formación de profesionales a cargo de los docentes investigadores en todas las disciplinas, que imparten su experiencia y aportan su perspectiva basada en los desarrollos como

investigadores a cada tema de la enseñanza.

Nuestro grupo de trabajo, formado por investigadores y docentes, tuvo la oportunidad de llevar a cabo un desarrollo dentro de la disciplina oncológica para obtener un blanco molecular junto a un potencial agente terapéutico destinados al tratamiento del cáncer de mama y próstata, el cual pasaremos a ilustrar como un ejemplo concreto de los conceptos señalados anteriormente.

■ DESCIFRANDO EL METABOLISMO TUMORAL: HACIA LA DESCRIPCIÓN DE UN NUEVO BLANCO TERAPÉUTICO

El tratamiento del cáncer ha experimentado una transformación radical desde las observaciones fortuitas tras el desastre de Bari hasta la aparición de las terapias dirigidas. Sin embargo, el obstáculo sigue siendo el mismo: la asombrosa capacidad de la célula tumoral para priorizar su supervivencia y desarrollar mecanismos de quimiorresistencia.

Es aquí donde cobra relevancia el metabolismo de los lípidos, entendido como el procesamiento de los lípidos para la obtención de energía, su almacenamiento, la producción de componentes estructurales y la utilización de las grasas procedentes de la dieta o de las reservas del cuerpo. En este metabolismo, la enzima Acil-CoA sintetasa 4 (ACSL4) emerge como protagonista central asociado a patologías oncológicas, como se ampliará a continuación.

En el complejo entramado metabólico de la célula, los lípidos han trascendido su función clásica como reservas energéticas o componentes estructurales de las membranas, y se ha descubierto que actúan como potentes moléculas de transducción de señales. Para que un ácido gra-

so libre pueda incorporarse a estas complejas vías metabólicas, primero debe activarse bioquímicamente. Este paso limitante es catalizado por la familia de las enzimas Acil-CoA sintetasas llamadas "de cadena larga" (ACSL). Dentro de esta familia, la enzima ACSL4 exhibe una característica bioquímica que la distingue del resto de la familia: posee una marcada preferencia de sustrato por los llamados ácidos grasos poliinsaturados, conocidos por la sigla (PUFAs), y de manera muy específica, por el ácido araquidónico (AA) (Kuwata & Hara, 2019). La función principal de la enzima ACSL4 es convertir el ácido araquidónico en un producto esterificado; es decir, formar un éster con la coenzima A (CoA) mediante el consumo de ATP para producir araquidonoil-CoA. Los esterés son compuestos químicos de gran importancia que se utilizan en diversas industrias como plastificantes, aromas artificiales, aditivos alimentarios y en la fabricación de plásticos. Además, son esenciales en la formulación de medicamentos y en la industria alimentaria para mejorar la textura y el sabor de los productos. Sin embargo, también pueden causar contaminación y enfermedades debido a su uso en compuestos sintéticos poco degradables. En nuestro caso la industria de producción es la célula humana.

La esterificación con CoA constituye la activación del ácido graso y un punto de control crítico. Una vez convertido el ácido araquidónico en araquidonoil-CoA, queda "atrapado" en un compartimento intracelular y entre otras vías puede ser canalizado hacia la síntesis de mediadores lipídicos bioactivos, conocidos como eicosanoides (tales como las prostaglandinas y los leucotrienos).

Estas moléculas actúan a nivel autocrino y paracrino, y modulan procesos fisiológicos vitales como

la respuesta inflamatoria y la síntesis de hormonas esenciales para la vida (como la testosterona, el estradiol y el cortisol), y también pueden activar la muerte celular regulada, un proceso necesario para el equilibrio de las células.

En condiciones fisiológicas normales, la expresión (es decir, la aparición o presencia de la enzima) y la actividad de la ACSL4 están finamente reguladas para mantener la homeostasis lipídica del tejido, es decir, la capacidad de los organismos para mantener una condición interna estable, compensando los cambios en su entorno. Sin embargo, cuando estos mecanismos de control se alteran, se producen fallos críticos para la célula que derivan en diferentes patologías cuyas consecuencias son graves.

En el contexto de la oncogénesis, el proceso mediante el cual las células normales se transforman en células cancerosas impulsado por mutaciones genéticas y un crecimiento celular desregulado, diversos subtipos de tumores (como los carcinomas agresivos de mama y próstata) exhiben una marcada sobreexpresión de ACSL4 (Castillo et al., 2021). Esta hiperactividad enzimática provoca una desregulación del flujo de ácido araquidónico que, por un lado, genera una sobreproducción sostenida de eicosanoides protumorales y, por otro, altera las vías metabólicas. En consecuencia, la ACSL4 deja de ser un simple catalizador metabólico para convertirse en un promotor activo de la proliferación celular, la invasión tisular y la resistencia a los agentes quimioterapéuticos.

Gracias a las investigaciones llevadas a cabo por nuestro grupo, la enzima ACSL4 ha pasado de ser una pieza más del rompecabezas del metabolismo lipídico a consolidarse

como un posible objetivo terapéutico para el tratamiento de tumores altamente agresivos. Inicialmente, nos centramos en el papel de la ACSL4 en las glándulas y tejidos productores de esteroides, donde demostramos que esta enzima es esencial para generar el ácido araquidónico intramitocondrial necesario para la síntesis de hormonas esteroideas (Castillo et al., 2006; Maloberti et al., 2005). Dado que los desequilibrios en el metabolismo lipídico son un sello distintivo del cáncer, decidimos investigar su papel en oncología.

Tras varios experimentos, descubrimos un patrón claro en el cual la expresión de ACSL4 está directamente correlacionada con la agresividad tumoral. En modelos de cáncer de mama para estudios *in vitro*, las líneas celulares con baja agresividad (referida a su tasa de crecimiento y diferenciación) y dependientes de hormonas (como MCF-7) presentan niveles bajos de la enzima, mientras que las líneas celulares de cáncer de mama triple negativo (TNBC), que se denominan así por carecer de receptores hormonales y son altamente invasivas (como MDA-MB-231), muestran una marcada sobreexpresión de ACSL4 (Maloberti et al., 2010). Esta misma sobreexpresión se ha corroborado en muestras clínicas de pacientes y en otros tumores como el de próstata, por otros grupos internacionales de investigación (Monaco et al., 2023; Monaco et al., 2010).

Con el fin de confirmar que ACSL4 era la causa directa de la agresividad, desarrollamos un modelo celular (MCF-7 Tet-Off/ACSL4) que nos permitió "encender" y "apagar" la expresión de la enzima mediante el tratamiento con doxiciclina, un fármaco ampliamente conocido que, en este caso, utilizamos como herramienta para regular la

expresión de la enzima en nuestro modelo. Para demostrar de manera concluyente que la sobreexpresión de ACSL4 por sí sola es suficiente para impulsar la tumorigénesis, evaluamos el impacto de esta enzima en modelos *in vivo* (Orlando et al., 2012). Para ello, utilizamos el modelo de xenoinjerto, que consiste en inyectar células tumorales derivadas de pacientes con cáncer en ratones inmunodeficientes. Estos modelos se han convertido en un enfoque fundamental en la investigación traslacional, particularmente en el avance de la medicina de precisión. En nuestro estudio, el uso de líneas

celulares modificadas genéticamente para aumentar específicamente la expresión de ACSL4 confirmó que la presencia elevada de la enzima provoca, por sí sola, un desarrollo tumoral acelerado y sostenido en los animales de experimentación.

El análisis histopatológico de estas masas tumorales reveló características intrínsecas de alta agresividad biológica impulsadas exclusivamente por la actividad de la enzima, evidenciada por un marcado polimorfismo nuclear y el elevado índice mitótico (ambos marcadores reconocidos de agresividad celular).

Asimismo, de forma concordante con lo observado a nivel celular, estos tumores *in vivo* exhibieron una baja expresión de los receptores hormonales, lo que ratifica que la disregulación aislada de ACSL4 no solo promueve el crecimiento tumoral, sino que reprograma a un fenotipo refractario al tratamiento hormonal (Orlando et al., 2012).

Analizamos qué mecanismos moleculares implicados en la agresividad y el crecimiento tumoral eran regulados por la enzima. Los resultados revelaron que el impacto de la sobreexpresión de ACSL4 se ma-

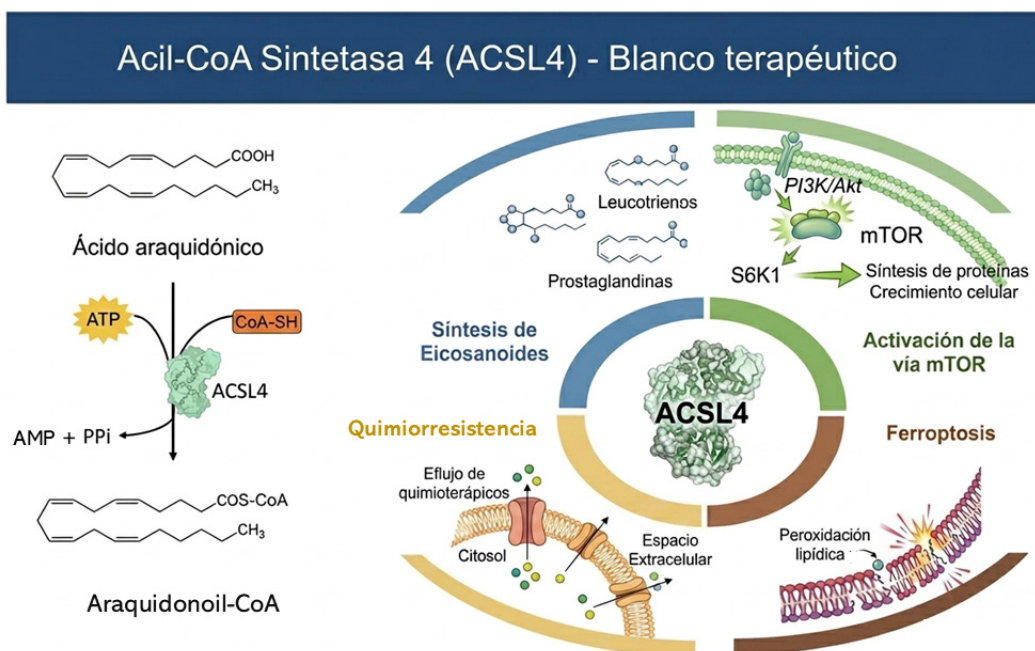


Figura 1. La Acil-CoA Sintetasa 4 (ACSL4) como blanco terapéutico y sus principales vías efectoras celulares. (Izquierda) Esquema de la reacción enzimática catalizada por ACSL4, la cual media la conversión del ácido araquidónico en araquidonoil-CoA mediante un proceso dependiente de ATP y CoA-SH, con la consecuente liberación de pirofosfato inorgánico (PPI) y AMP. (Derecha) Representación de los cuatro procesos fisiopatológicos claves regulados por la actividad de ACSL4 en el entorno celular. La enzima modula la síntesis de eicosanoides a través de la producción de mediadores lipídicos proinflamatorios como leucotrienos y prostaglandinas. Asimismo, promueve la activación de la vía mTOR mediante el eje de señalización transmembrana PI3K/Akt y la activación de S6K1, estimulando la síntesis proteica y el crecimiento celular. En el contexto oncológico, ACSL4 contribuye a la quimiorresistencia favoreciendo el eflujo activo de agentes quimioterápicos desde el citosol hacia el espacio extracelular mediante transportadores de membrana. Finalmente, la enzima participa críticamente en la inducción de la ferroptosis, un mecanismo de muerte celular programada dependiente de hierro caracterizado por la peroxidación lipídica y el daño estructural de la bicapa fosfolipídica celular. Abreviaturas: ACSL4, acil-CoA sintetasa de cadena larga 4; ATP, adenosín trifosfato; CoA-SH, coenzima A libre; mTOR, diana de la rapamicina en células de mamífero; PPI, pirofosfato inorgánico

nifestaba a través de una compleja red de mecanismos interconectados. En primer lugar, el aumento de la expresión de esta enzima incrementa la producción de mediadores lipídicos, como las prostaglandinas y los leucotrienos, y que activa una importante vía de señalización reguladora de procesos intracelulares denominada mTOR, que impulsa de manera contundente la proliferación, migración e invasión de las células tumorales (Orlando et al., 2015). A este elevado potencial metastásico, inducido por la sobreexpresión de ACSL4, se suma una profunda alteración de la biología del tumor, ya que descubrimos que ACSL4 regula negativamente la expresión del receptor de estrógeno alfa (RE α). La expresión de la enzima disminuye la presencia de estos receptores, lo que provoca la pérdida de la dependencia hormonal, e insensibilidad a las terapias hormonales tradicionales. Finalmente, uno de nuestros hallazgos más reveladores fue que la enzima le confiere a la célula tumoral capacidad de quimiorresistencia o MDR.

Hemos observado que la sobreexpresión de ACSL4 aumenta directamente la expresión de las proteínas transportadoras de la familia ABC (tales como ABCC8, ABCC4 y ABCG2). Estas proteínas funcionan como bombas de eflujo que expulsan de manera activa los agentes quimioterapéuticos del interior de la célula, lo que le confiere al tumor una gran resistencia a fármacos de primera línea, como el cisplatino, la doxorubicina y el paclitaxel (Orlando et al., 2019).

■ DEL BLANCO BIOLÓGICO AL DISEÑO RACIONAL DEL INHIBIDOR DE LA ENZIMA ACSL4 (PRGL493)

Tras validar que la inhibición de la expresión de ACSL4 reducía el crecimiento tumoral y revertía la

resistencia celular a los fármacos, el siguiente paso lógico de nuestro grupo fue crear una droga específica que inhibiera su actividad. Los inhibidores existentes (como la rosiglitazona o la triacsina C) no eran lo suficientemente específicos y presentaban toxicidad limitante.

Para diseñar un fármaco capaz de inhibir a la enzima, recurrimos a la bioinformática y al modelado tridimensional *in silico*. Gracias a estas herramientas informáticas de vanguardia, logramos mapear la estructura de la enzima y seleccionar el dominio denominado GATE, un estrecho túnel hidrofóbico que funciona como la puerta de acceso exclusiva para el ácido araquidónico. Este dominio, considerado como la unidad estructural y funcional tridimensional de la proteína, se utilizó para llevar a cabo un exhaustivo cribado virtual. Este procedimiento bioinformático consistió en evaluar una biblioteca de 400.000 compuestos químicos en busca de moléculas capaces de bloquear ese túnel al interactuar de manera específica con un aminoácido clave en su interior. Se detectó un número reducido de moléculas que cumplían con esta capacidad y una de ellas se optimizó químicamente para asegurar que este candidato terapéutico pudiera actuar con la máxima eficacia en el entorno biológico. Mediante una reacción de acetilación, mejoramos su solubilidad y su capacidad para ingresar en las células (biodisponibilidad). Como resultado de este riguroso proceso de diseño racional, se desarrolló nuestro inhibidor específico, el compuesto denominado PRGL493 (Castillo et al., 2021).

■ VALIDACIÓN PRECLÍNICA: REVERSIÓN DE LA RESISTENCIA

La eficacia del PRGL493 como inhibidor de la enzima ACSL4 se confirmó mediante ensayos *in vitro* e

in vivo de xenoinjertos en ratones. Estos resultados confirmaron nuestra hipótesis terapéutica: la premisa de que bloquear específicamente la actividad de la enzima ACSL4 reduce los mecanismos de resistencia del cáncer.

Durante estos ensayos, el inhibidor frenó significativamente el crecimiento tumoral en modelos de cáncer de mama triple negativos (TNBC) y de próstata resistente a la castración (CRPC), demostrando así su alta eficacia sin que presentaran signos de toxicidad sistémica los animales de experimentación. A nivel metabólico, se observó que el fármaco logró bloquear la esteroidogénesis *de novo* en los tumores de próstata (línea PC-3), inhibiendo la síntesis local de esteroides, que es un mecanismo de supervivencia clave que utilizan estos tumores cuando son sometidos a terapias de deprivación de andrógenos sistémicos.

Aún más sorprendente fue el efecto de reprogramación celular: al inhibir la actividad de ACSL4, los tumores revirtieron su fenotipo y volvieron a expresar sus receptores hormonales (como el receptor de estrógenos en las células TNBC y el de andrógenos en las CRPC), mientras que disminuyó drásticamente la presencia de los transportadores implicados en la quimiorresistencia (como la proteína ABCG2). Este último hallazgo sugiere que, al inhibir a la enzima ACSL4 y disminuir la presencia de las bombas transportadoras (proteínas ABC) en la membrana celular, los fármacos quimioterapéuticos ya no podrían ser expulsados y quedarían atrapados dentro del tumor, aumentando así su eficacia.

Para comprobar esta hipótesis, diseñamos ensayos *in vitro* con células humanas de cáncer de mama (línea MDA-MB-231) y de próstata (línea PC-3) altamente agresivas. En

el laboratorio, expusimos estas células a dosis subóptimas (dosis mínimamente efectivas) de quimioterapia; es decir, concentraciones tan bajas que, administradas de forma aislada, resultaban completamente inocuas para el tumor. Sin embargo, la coadministración de estas dosis mínimas junto con el inhibidor PRGL493 generó un bloqueo efectivo de las bombas de expulsión y un profundo efecto sinérgico sobre la proliferación celular. En el modelo de mama, demostramos que se potenciaba drásticamente la letalidad del cisplatino, la doxorubicina y el paclitaxel, mientras que en el de próstata observamos la misma si-

nergia al combinar el inhibidor con docetaxel. Estos resultados validan la estrategia clínica: desarticular la maquinaria de eflujo del tumor permite alcanzar una eficacia terapéutica letal utilizando apenas una fracción de los agentes tóxicos convencionales.

Nuestro trabajo demostró que la ACSL4 funciona como un nodo metabólico crítico del que dependen los tumores agresivos para su crecimiento y resistencia a los tratamientos. Al diseñar PRGL493, no solo hemos desarrollado un nuevo agente antitumoral, sino también una herramienta capaz de “resensibili-

zar” al tumor, lo que abre la puerta a futuras estrategias clínicas en las que terapias combinadas con dosis más bajas de quimioterapia estándar puedan volver a ser letales para las células cancerígenas (Castillo et al., 2021).

Sin embargo, el impacto de la inhibición de la enzima ACSL4, trasciende ampliamente el ámbito de la oncología. Al descubrirse que esta proteína actúa como un mediador esencial en los procesos de ferropotosis (un tipo de muerte celular regulada dependiente del hierro y caracterizada por la peroxidación masiva de lípidos de las membranas celular-

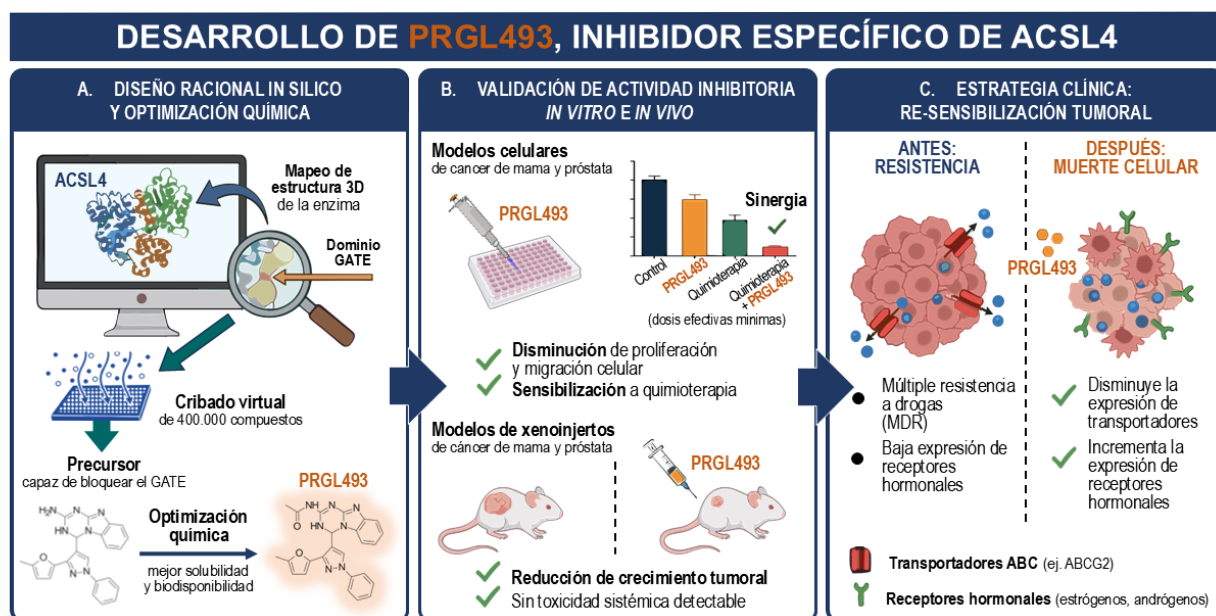


Figura 2. Esquema general del desarrollo, validación y estrategia clínica de PRGL493 como un inhibidor específico de ACSL4. (A) Diseño racional in silico y optimización química: Modelado tridimensional de la enzima ACSL4 enfocado en el dominio GATE, seguido de un cribado virtual. El proceso de optimización química del precursor seleccionado dio lugar a PRGL493. (B) Validación de la actividad inhibitoria in vitro e in vivo: En modelos celulares de cáncer de mama y próstata, la combinación de PRGL493 con quimioterapia estándar a dosis efectivas mínimas demuestra un efecto sinérgico, reduciendo la proliferación y migración celular, y aumentando la sensibilización al tratamiento. En modelos de xenoinjertos in vivo, la administración de PRGL493 induce una notable reducción del crecimiento tumoral sin evidenciar toxicidad sistémica detectable. (C) Mecanismo propuesto para la estrategia clínica de re-sensibilización tumoral: El fenotipo tumoral resistente (Antes) se caracteriza por una baja expresión de receptores hormonales y resistencia múltiple a drogas (MDR) mediada por la alta expresión de transportadores ABC (ej., ABCG2), los cuales realizan el eflujo de los agentes quimioterapéuticos (esferas azules). El tratamiento con PRGL493 (Después) revierte este mecanismo al disminuir la expresión de los transportadores ABC, permitiendo la acumulación intracelular del quimioterápico, e incrementar la expresión de receptores hormonales (estrógenos y andrógenos), conduciendo finalmente a la muerte celular tumoral.

res)(Doll et al., 2017), el espectro de aplicación del PRGL493 se extiende a nuevos campos en medicina (Ding et al., 2023). En diversas patologías en las que el objetivo clínico no es inducir la muerte celular, sino prevenir el daño tisular irreversible, el bloqueo de ACSL4 surge como una estrategia protectora de vanguardia. En este sentido, la capacidad del inhibidor para frenar la cascada ferroptótica abre vías de tratamiento para enfermedades neurodegenerativas, lesiones graves por isquemia-reperusión (como las observadas en infartos o trasplantes de órganos) y trastornos inflamatorios agudos (Cui et al., 2021; Jia et al., 2023; Li et al., 2019; Liu & Kang, 2022). Al evitar la toxicidad producida por la peroxidación lipídica, la molécula se posiciona como un potencial tratamiento capaz de preservar la viabilidad de los tejidos sanos frente al estrés oxidativo letal.

Hoy sabemos que bloquear la ferroptosis abre un extraordinario panorama clínico en múltiples disciplinas médicas, y que investigaciones de grupos internacionales han propuesto a la inhibición de ACSL4 como un blanco terapéutico estratégico en áreas fundamentales.

De acuerdo con este gran potencial, diversos grupos internacionales de investigación han comenzado a adoptar y validar nuestra molécula, y la literatura científica mundial ya refleja estudios preclínicos para diversas aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo, investigaciones recientes han demostrado la notable eficacia del compuesto PRGL493 en el tratamiento de la endometriosis, una enfermedad ginecológica crónica y debilitante. En modelos preclínicos, el tratamiento con PRGL493 consiguió reducir significativamente el volumen de las lesiones, frenar el daño celular mediado por lípidos tóxicos y, lo que es más importante, restaurar los marcadores de recep-

tividad endometrial, lo que supone una nueva vía terapéutica para abordar la infertilidad asociada a esta enfermedad (Xu et al., 2025).

Por otro lado, en estudios independientes se ha evaluado y propuesto el PRGL493 como un potente agente protector del tejido cardiovascular frente a la hipertrofia cardíaca (engrosamiento y agrandamiento anormal del músculo del corazón, generalmente del ventrículo izquierdo). Los resultados demostraron que la inhibición de ACSL4 con nuestra molécula funciona como un escudo protector, ya que reduce drásticamente la muerte celular por ferroptosis, inhibe el crecimiento celular excesivo de los miocitos ventriculares y mejora la función cardíaca (Bi et al., 2024).

Al mismo tiempo, equipos internacionales de primer nivel han aportado validación externa sólida a nuestra estrategia oncológica. Publicaciones recientes en revistas de alto impacto han confirmado que la administración conjunta de PRGL493 y la quimioterapia tradicional, logra suprimir el metabolismo y el crecimiento tumoral, y que la inhibición de ACSL4 reduce el desarrollo de metástasis *in vivo* (Sinha et al., 2024).

Estos trabajos internacionales demuestran de manera contundente el alcance de nuestra tecnología en numerosas patologías, más allá del área de la oncología. Este respaldo mundial tan sólido aumenta considerablemente el valor del proyecto y subraya la urgencia médica de avanzar en nuestra actual fase de traslación: el escalado de producción conforme a las normativas internacionales de buenas prácticas de manufactura (GMP) y la realización de los estudios preclínicos toxicológicos regulatorios. Estos son los pasos definitivos y necesarios para que el PRGL493 pueda cruzar finalmente

la barrera del laboratorio y llegar a la clínica.

No cabe duda de que la investigación científica es el motor del progreso de la medicina. Gracias a ella se descubren nuevas formas de diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, lo que mejora la salud pública. Se podría concluir que la investigación es un imperativo moral para la comunidad de profesionales de la salud. Este artículo ofrece una visión integral de los avances en investigación y pretende abrir el camino para examinar las tendencias emergentes, identificar las mejores prácticas y ofrecer perspectivas críticas sobre el futuro de la investigación en el área de las ciencias médicas. Constituye una lectura relevante para educadores, investigadores, responsables de políticas educativas y todos aquellos interesados en impulsar la transformación positiva de la investigación traslacional. Con un enfoque en la colaboración, la creatividad y la excelencia académica, a través de la investigación y la innovación tecnológica y educativa, podemos aprovechar todo el potencial de la tecnología para preparar a las generaciones futuras para los desafíos y oportunidades de un mundo cada vez más digitalizado y globalizado.

■ GLOSARIO

Ácido araquidónico (AA): Un tipo ácido graso presente en nuestras células. Es la molécula sobre la que actúa principalmente la enzima ACSL4 y a partir de la cual la célula fabrica mensajeros químicos vinculados a la inflamación.

Ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs): Un grupo de lípidos que forman parte de las membranas celulares y que por su estructura se oxidan con facilidad, algo que resulta clave en la ferroptosis.

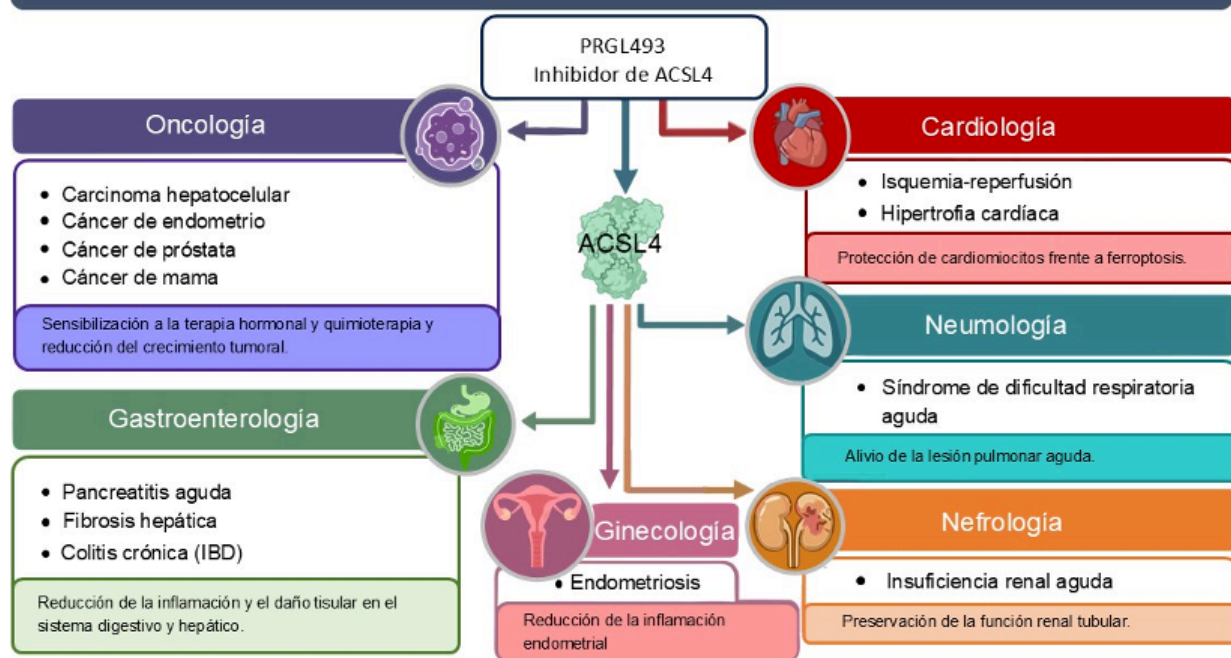
PRGL493: MECANISMOS DE ACCIÓN Y AMPLIO POTENCIAL TERAPÉUTICO EN MÚLTIPLES PATOLOGÍAS

Figura 3. Visión integral de los mecanismos de acción y amplio potencial terapéutico de PRGL493 en múltiples patologías. Representación esquemática de los potenciales efectos terapéuticos mediados por PRGL493 al actuar como inhibidor específico de la enzima ACSL4, en patologías donde la enzima ha sido descrita como un blanco terapéutico. En el bloque de Oncología, se detallan sus potenciales aplicaciones en cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de endometrio y carcinoma hepatocelular, donde induce la sensibilización a la terapia hormonal y a la quimioterapia, además de la reducción del crecimiento tumoral. En Cardiología, el compuesto ejerce una función protectora frente a la muerte celular por ferroptosis en contextos de hipertrofia cardíaca. En el ámbito de la Neumología, su uso en el síndrome de dificultad respiratoria aguda podría favorecer el alivio de la lesión pulmonar aguda y la preservación de la función renal tubular durante la insuficiencia renal aguda en Nefrología. Por su parte, la intervención en Ginecología enfocada en la endometriosis demuestra una notable reducción de la inflamación endometrial y de la proliferación de lesiones ectópicas. Finalmente, en Gastroenterología, se aborda el tratamiento de la pancreatitis aguda, la fibrosis hepática y la colitis crónica a través de la reducción de la inflamación y el daño tisular en los sistemas digestivo y hepático.

ACSL4 (acil-CoA sintetasa 4): Enzima del metabolismo de lípidos que se encarga de activar los ácidos grasos poliinsaturados para que puedan ser metabolizados. Su sobreexpresión se asocia con la agresividad tumoral, la resistencia a los fármacos y la regulación de la ferroptosis, lo que la convierte en un blanco terapéutico de interés.

Apoptosis: Forma de muerte celular programada y ordenada mediante la cual el organismo elimina células

dañadas o innecesarias. Se diferencia de la ferroptosis en su mecanismo y su morfología.

ATP (adenosina trifosfato): Principal molécula que la célula utiliza para almacenar y aportar la energía que necesitan sus procesos. Algunos mecanismos de resistencia, como las bombas que expulsan los fármacos, consumen ATP.

Biodisponibilidad: Fracción y velocidad con que un fármaco adminis-

trado alcanza la circulación sistémica en su forma activa, quedando disponible para ejercer su efecto terapéutico.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC): Subtipo clínico de cáncer de mama caracterizado por su alta agresividad y definido por la falta de expresión de receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y la falta de amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC): Etapa del cáncer de próstata en la que el tumor sigue creciendo, aunque se hayan reducido al mínimo los niveles de testosterona, la hormona de la que normalmente depende.

Coenzima A (CoA): Molécula que transporta y activa grupos químicos, entre ellos los ácidos grasos, en numerosas reacciones del metabolismo celular.

Cribado virtual: Una búsqueda hecha por computadora: se prueban virtualmente cientos de miles de moléculas para encontrar las pocas que podrían servir como medicamento, antes de fabricarlas y ensayarlas en el laboratorio.

Diana o blanco terapéutico: Molécula, habitualmente una proteína, clave en el desarrollo de una enfermedad, sobre la cual se diseña un fármaco para bloquear o modificar su función.

Diseño racional de fármacos: Estrategia que crea medicamentos a partir del conocimiento de la estructura tridimensional de su blanco molecular, en contraposición al hallazgo por azar.

DNA (deoxyribonucleic acid): El ácido desoxirribonucleico (denominado ADN en castellano) es la molécula que contiene, codificada, la información genética que rige el funcionamiento de la célula. Las alteraciones o mutaciones en el DNA pueden originar un cáncer.

Eicosanoides: Familia de mediadores lipídicos bioactivos derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y los leucotrienos, que regulan procesos como la inflamación y la respuesta inmunitaria.

Ensayos in vitro, in vivo e in silico: Tres maneras de poner a prueba una idea científica: in vitro, con células en el laboratorio; in vivo, en organismos vivos (por ejemplo, animales); e in silico, mediante simulaciones por computadora.

Esterificación: Reacción química que une un ácido con otra molécula formando un éster; en este contexto, la unión del ácido araquidónico con la coenzima A que activa al ácido graso para su metabolismo.

Esteroidogénesis: Proceso de síntesis de hormonas esteroideas, como la testosterona, el estradiol y el cortisol, a partir del colesterol.

Estudios preclínicos: Etapa de evaluación de un fármaco candidato en modelos celulares, computacionales y animales, previa a su prueba en seres humanos, destinada a establecer su seguridad y su actividad farmacológica.

Farmacocinética: Rama de la farmacología que estudia la evolución temporal de un fármaco en el organismo a través de su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Fenotipo: Conjunto de características observables de una célula o un organismo, resultado de la interacción entre su información genética y el entorno.

Ferroptosis: Forma de muerte celular programada, no apoptótica y dependiente de hierro, caracterizada por la acumulación letal de peróxidos lipídicos en las membranas celulares.

Línea celular: Población de células de un mismo origen que se cultiva y se mantiene en el laboratorio como modelo de estudio (por ejemplo, MCF-7, MDA-MB-231 o PC-3).

Medicina de precisión: Enfoque terapéutico que adapta el tratamiento a las características moleculares específicas de la enfermedad de cada paciente.

Metabolismo lipídico: Conjunto de procesos mediante los cuales la célula sintetiza, degrada y utiliza los lípidos para obtener energía, formar membranas y generar moléculas de señalización.

Metástasis: Diseminación de células tumorales desde el tumor original hacia otros órganos o tejidos, donde originan nuevos focos de enfermedad.

Peroxidación lipídica: Daño oxidativo de los lípidos de las membranas celulares que altera su estructura y su función; es el evento central de la ferroptosis.

PRGL493: Inhibidor específico de la enzima ACSL4 desarrollado mediante diseño racional, capaz de frenar el crecimiento tumoral y de revertir la quimiorresistencia en modelos experimentales.

Quimiorresistencia: Capacidad que adquieren las células tumorales para sobrevivir y eludir el efecto de los fármacos quimioterapéuticos; es una de las principales causas de fracaso del tratamiento del cáncer.

Receptores hormonales: Proteínas celulares, como el receptor de estrógeno o el de andrógenos, que captan hormonas y desencadenan respuestas; su presencia o ausencia condiciona la respuesta a las terapias hormonales.

Remodelado lipídico: Alteración dinámica en la composición de los lípidos de las membranas celulares, un proceso bioquímico frecuente.

mente utilizado por las células tumorales para adaptarse al microambiente, evadir la muerte celular y promover la proliferación.

Resistencia a múltiples fármacos (MDR): Fenotipo por el cual una célula tumoral se vuelve simultáneamente resistente a fármacos de estructura y mecanismo de acción diferentes.

Sobreexpresión: Aumento anómalo de la cantidad de una proteína, o de la actividad de su gen, respecto de los niveles normales de la célula.

Transportadores ABC (bombas de eflujo): Proteínas de membrana que, consumiendo energía en forma de ATP, expulsan fármacos y otras sustancias fuera de la célula; su sobreexpresión contribuye a la quimiorresistencia.

Vía mTOR: Vía de señalización intracelular que regula el crecimiento, la proliferación y el metabolismo de la célula, y que se encuentra activada en numerosos tumores.

Xenoinjerto: Modelo experimental que consiste en implantar células o tejidos tumorales humanos en animales inmunodeficientes para estudiar la biología del tumor y la eficacia de los tratamientos.

■ BIBLIOGRAFÍA

Castillo, A. F., Maciel, F. C., Castilla, R., Duarte, A., Maloberti, P., Paz, C., & Podesta, E. J. (2006). cAMP increases mitochondrial cholesterol transport through the induction of arachidonic acid release inside this organelle in Leydig cells. *FEBS J*, 273(22), 5011–5021. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05496.x>

Castillo, A. F., Orlando, U. D., Maloberti, P. M., Prada, J. G., Dattilo, M. A., Solano, A. R., Bigi, M. M.,

Medrano, M. A. R., Torres, M. T., Indo, S., Caroca, G., Contreras, H. R., Marelli, B. E., Salinas, F. J., Salvetti, N. R., Ortega, H. H., Menna, P. L., Szajnman, S., Gomez, D. E., ... Podesta, E. J. (2021). New inhibitor targeting Acyl-CoA synthetase 4 reduces breast and prostate tumor growth, therapeutic resistance and steroidogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 78(6), 2893–2910. <https://doi.org/10.1007/S00018-020-03679-5>

Cui, Y., Zhang, Y., Zhao, X., Shao, L., Liu, G., Sun, C., Xu, R., & Zhang, Z. (2021). ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 93, 312–321. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.003>

Ding, K., Liu, C., Li, L., Yang, M., Jiang, N., Luo, S., & Sun, L. (2023). Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism. *Chinese Medical Journal*, 136(21), 2521–2537. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002533>

Jia, B., Li, J., Song, Y., & Luo, C. (2023). ACSL4-Mediated Ferroptosis and Its Potential Role in Central Nervous System Diseases and Injuries. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 10021. <https://doi.org/10.3390/IJMS241210021>

Kuwata, H., & Hara, S. (2019). Role of acyl-CoA synthetase ACSL4 in arachidonic acid metabolism. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 144. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106363>

Li, Y., Feng, D., Wang, Z., Zhao, Y., Sun, R., Tian, D., Liu, D., Zhang, F., Ning, S., Yao, J., & Tian, X.

(2019). Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion. *Cell Death and Differentiation*, 26(11), 2284–2299. <https://doi.org/10.1038/S41418-019-0299-4>

Liu, L., & Kang, X. xiao. (2022). ACSL4 is overexpressed in psoriasis and enhances inflammatory responses by activating ferroptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 623, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2022.07.041>

Maloberti, P., Castilla, R., Castillo, F., Maciel, F. C., Mendez, C. F., Paz, C., & Podesta, E. J. (2005). Silencing the expression of mitochondrial acyl-CoA thioesterase I and acyl-CoA synthetase 4 inhibits hormone-induced steroidogenesis. *FEBS Journal*, 272(7). <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04616.x>

Maloberti, P. M., Duarte, A. B., Orlando, U. D., Pasqualini, M. E., Solano, A. R., Lopez-Otín, C., & Podesta, E. J. (2010). Functional interaction between acyl-coa synthetase 4, lipooxygenases and cyclooxygenase-2 in the aggressive phenotype of breast cancer cells. *PLoS ONE*, 5(11), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015540>

Monaco, M. E. (2023). ACSL4: biomarker, mediator and target in quadruple negative breast cancer. *Oncotarget*, 14, 563–575. <https://doi.org/10.18632/ONCO-TARGET.28453>,

Monaco, M. E., Creighton, C. J., Lee, P., Zou, X., Topham, M. K., & Stafforini, D. M. (2010). Expression of long-chain fatty Acyl-CoA synthetase 4 in breast and prostate cancers is associated with

- sex steroid hormone receptor negativity. *Transl Oncol*, 3(2), 91–98. <https://doi.org/10.1593/tlo.09202>
- Orlando, U. D., Castillo, A. F., Dattilo, M. A., Solano, A. R., Maloberti, P. M., & Podesta, E. J. (2015). Acyl-CoA synthetase-4, a new regulator of mTOR and a potential therapeutic target for enhanced estrogen receptor function in receptor-positive and -negative breast cancer. *Oncotarget*, 6(40), 42632–42650. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5822>
- Orlando, U. D., Castillo, A. F., Medrano, M. A. R., Solano, A. R., Maloberti, P. M., & Podesta, E. J. (2019). Acyl-CoA synthetase-4 is implicated in drug resistance in breast cancer cell lines involving the regulation of energy-dependent transporter expression. *Biochemical Pharmacology*, 159, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.11.005>
- Orlando, U. D., Garona, J., Ripoll, G. V., Maloberti, P. M., Solano, Á. R., Avagnina, A., Gomez, D. E., Alonso, D. F., & Podestá, E. J. (2012). The functional interaction between acyl-coa synthetase 4, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 controls tumor growth: A novel therapeutic target. *PLoS ONE*, 7(7), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040794>
- Bi, X., Wu, X., Chen, J., Li, X., Lin, Y., Yu, Y., Fang, X., Cheng, X., Cai, Z., Jin, T., Han, S., Wang, M., Han, P., Min, J., Fu, G., & Wang, F. (2024). Characterization of ferroptosis-triggered pyroptotic signaling in heart failure. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1, 9(1), 257-. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01962-6>
- Podesta, E., Orlando, U., Gomez, D., Prada, J., Lorenzano Mena, P., Rodríguez, J., Maloberti, P., Solano, A., Szajnman, S., & Castillo, A. (2020). Patente de Invencción: Acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4) inhibitory compound.. <https://patentscope.wipo.int/search/en/WO2020170192>
- Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y. Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., Irmeler, M., Beckers, J., Aichler, M., Walch, A., Prokisch, H., Trümbach, D., Mao, G., Qu, F., Bayir, H., Füllekrug, J., Scheel, C. H., Wurst, W., Schick, J. A., ... Conrad, M. (2017). ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nature Chemical Biology*, 13(1), 91–98. <https://doi.org/10.1038/NCHEMBIO.2239>
- Fletcher, J. I., Williams, R. T., Henderson, M. J., Norris, M. D., & Haber, M. (2016). ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resistance Updates*, 26, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.DRUP.2016.03.001>
- Sinha, A., Saini, K. K., Chandramouli, A., Tripathi, K., Khan, M. A., Satrusal, S. R., Verma, A., Mandal, B., Rai, P., Meena, S., Nengroo, M. A., Singh, M. P., Bhushan, N. S., Vasudevan, M., Singhai, A., Singh, K., Mishra, A. K., Kamat, S. S., & Datta, D. (2024). ACSL4-mediated H3K9 and H3K27 hyperacetylation upregulates SNAIL to drive TNBC metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(52). <https://doi.org/10.1073/PNAS.2408049121/-/DC-SUPPLEMENTAL>
- Xu, L., Wei, H., Shang, Y. H., & Yang, Q. (2025). Association of elevated ACSL4 expression with impaired endometrial receptivity in endometriosis and restoration by ACSL4 inhibitor PRGL493. *Journal of Reproductive Immunology*, 171, 104630. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2025.104630>

CUANDO UNA REACCIÓN NUCLEAR SE CONVIERTE EN UNA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER.

La historia del programa argentino de BNCT: cómo una comunidad transformó una idea de física nuclear en un motor de desarrollo inagotable.

Palabras clave: BNCT; Terapia por captura neutrónica en boro; Melanoma cutáneo; Reactores nucleares de investigación; Hadronterapia; Radioterapia.
Key words: BNCT; Boron neutron capture therapy; Cutaneous melanoma; Nuclear research reactors; Hadron therapy; Radiotherapy.

Resumen: La Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) propone una estrategia innovadora contra el cáncer: desencadenar una reacción nuclear dirigida a escala celular para destruir selectivamente las células tumorales preservando el tejido sano. Este artículo repasa la trayectoria del programa argentino de BNCT, impulsado por la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) junto a un sólido entramado interinstitucional. A través del uso de los reactores de investigación RA-6, RA-3 y RA-1, Argentina se convirtió en pionera del hemisferio sur al realizar ensayos clínicos en melanomas cutáneos en extremidades y desarrollar un amplio conjunto de investigaciones fundamentales en física y dosimetría, química, radiobiología e ingeniería. Más allá de los hitos tecnológicos, como el desarrollo de dosimetría computacional avanzada, técnicas de microdistribución de boro e investigación en aceleradores, el mayor logro del programa es la consolidación de una comunidad científica fuertemente interdisciplinaria y con gran alcance internacional. Hoy, esta experiencia acumulada no solo acompaña la transición global de BNCT hacia entornos hospitalarios, sino que constituye el cimiento para proyectos de frontera en el país, tales como la protonterapia.

Sara J. González^{1*} y Agustina M. Portu²

¹ Grupo Física Computacional y Biofísica de las Radiaciones (COMPHYAR), Dpto. BNCT, Comisión Nacional de Energía Atómica. Investigadora Principal (CNEA-CONICET). Prof. Titular (IDB, CNEA-UNSAM)

² Laboratorio de Trazas Nucleares y Autorradiografía Neutrónica (LaTAN), Dpto. Radiobiología, Comisión Nacional de Energía Atómica. Investigadora Independiente (CNEA-CONICET). Prof. Asociada (ECyT-UNSAM)

* E-mail: sarajosefinagonzalez@cnea.gob.ar

When a Nuclear Reaction Becomes a Cancer Treatment

The History of Argentina's BNCT Program: How a Scientific Community Transformed an Idea Rooted in Nuclear Physics into an Inexhaustible Engine of Technological Development.

Abstract: Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) offers an innovative strategy in cancer treatment: triggering a targeted nuclear reaction at the cellular scale to selectively destroy tumor cells while sparing healthy tissue. This article reviews the trajectory of the Argentine BNCT program, led by the National Atomic Energy Commission (CNEA) alongside a robust inter-institutional network. Utilizing the RA-6, RA-3, and RA-1 research reactors, Argentina became a pioneer in the Southern Hemisphere by conducting clinical trials on cutaneous melanomas of the extremities and driving a broad set of fundamental investigations in physics and dosimetry, chemistry, radiobiology, and engineering. Beyond technological milestones, such as the development of advanced computational dosimetry, boron microdistribution techniques, and accelerator research, the program's greatest asset is the consolidation of a highly interdisciplinary scientific community with a broad international reach. Today, this accumulated expertise not only supports the global transition of BNCT toward hospital-based settings, but also serves as the foundation for cutting-edge projects such as proton therapy in the country.

■¿DE QUÉ HABLAMOS CUANDO HABLAMOS DE BNCT?

La terapia por captura neutrónica en boro, más conocida como BNCT por sus siglas en inglés (*Boron Neutron Capture Therapy*), propone una estrategia fascinante: lograr que una reacción nuclear ocurra preferentemente dentro de las células tumorales para destruirlas.

Formulada en 1936 por el físico estadounidense Gordon Locher, a pocos años del descubrimiento del neutrón, la idea original planteaba un escenario idealizado. Locher proponía que existen elementos, como el boro (un micronutriente para los humanos), con la capacidad de absorber neutrones y liberar fragmentos con un enorme potencial de destrucción celular (Locher, 1936). Si se lograra que el boro se acumulara en forma selectiva en el tejido enfermo (actuando como un marcador celular inofensivo), el truco de la física

nuclear consistiría en “encender” ese marcador desde afuera irradiando la zona de interés con un haz de neutrones. Al interactuar el neutrón con el boro, el átomo resultante se rompe y libera dos partículas: una partícula alfa y un núcleo de litio, como se esquematiza en la Figura 1. Como estas partículas descargan una gran cantidad de energía en un recorrido muy corto, apenas el diámetro de una sola célula, provocan un daño letal que queda estrictamente confinado a ese espacio celular. De esta manera, el tumor se destruye célula por célula desde adentro, preservando el tejido sano circundante (Kruger, 1940; Sweet, 1951).

La propuesta resultaba particularmente atractiva porque apuntaba a uno de los principales desafíos de la oncología: la selectividad biológica. Sin embargo, entre la brillante formulación conceptual y su aplicación real existía una distancia considerable.

Rápidamente se hizo evidente que ningún campo del conocimiento podía abordar por sí solo este desafío. Para que la técnica funcionara, era necesario desarrollar compuestos químicos que tuvieran cierta preferencia por el tumor, estudiar su distribución biológica, diseñar fuentes adecuadas de neutrones en reactores y construir herramientas de planificación que permitieran estimar la dosis de radiación en condiciones reales.

En Argentina, asumir este desafío dio lugar a un programa de investigación y desarrollo sostenido por décadas. A lo largo de los años, se alcanzaron hitos muy visibles, como la irradiación de pacientes humanos y veterinarios, pero reducir el recorrido de BNCT a esos ensayos clínicos sería contar solo una pequeña parte de la historia.

Esta es la historia de una idea extraordinaria que impulsó la crea-

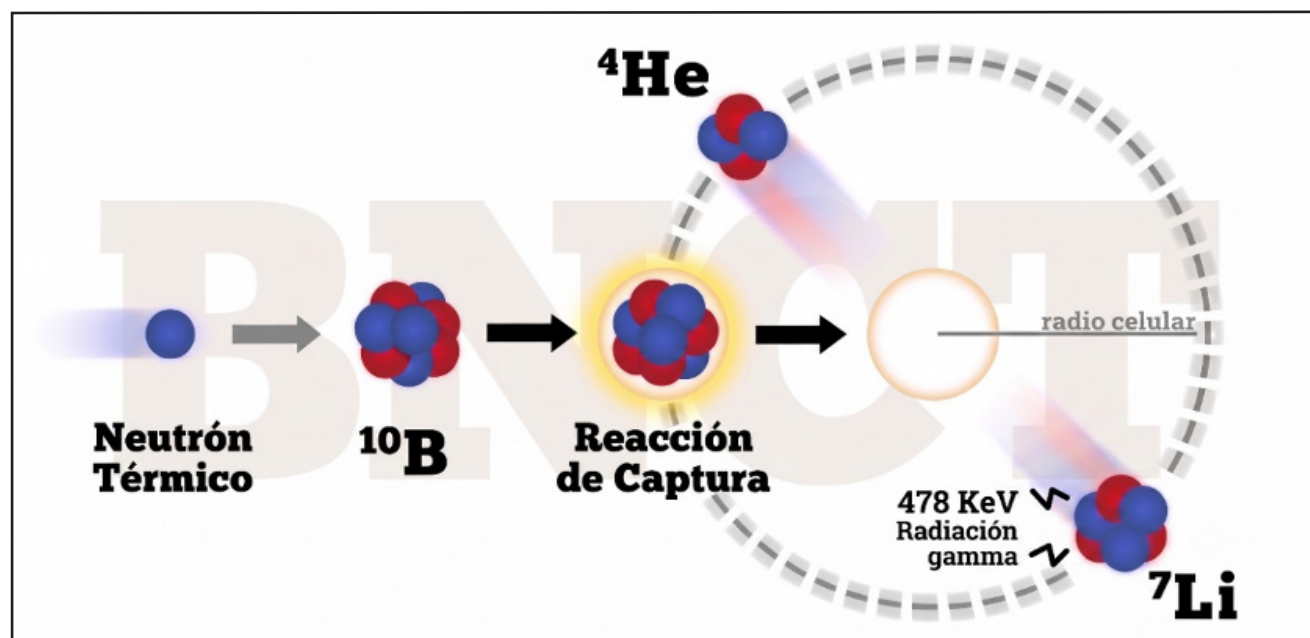


Figura 1. Representación esquemática de la captura neutrónica. Al absorber un neutrón de baja energía, el boro (específicamente el isótopo boro 10 o ^{10}B) alojado en la célula tumoral forma un núcleo inestable que se fragmenta al instante, liberando las partículas de alta energía responsables del daño localizado. Imagen gentileza L. Provenzano.

ción de una importante comunidad científica. Una red interdisciplinaria que integró conocimientos, construyó infraestructura tecnológica de primer nivel y continúa abriendo caminos en la ciencia nacional.

■ EL PUENTE ENTRE EL REACTOR Y EL HOSPITAL

Para que esta terapia saliera de los pizarrones y los cálculos teóri-

cos, hacía falta una infraestructura imponente. En Argentina, la terapia encontró un terreno inmejorable para germinar: la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) (<https://www.argentina.gob.ar/cnea>).

Desde los primeros desarrollos de BNCT en el país, en la década de 1990, los reactores nucleares de investigación fueron nuestra princi-

pal fuente de neutrones (Figura 2). La vasta experiencia de la CNEA en el diseño, construcción y operación de estos reactores no solo aportó la infraestructura indispensable para la técnica, sino también un ecosistema natural de trabajo donde especialistas de múltiples áreas ya convivían bajo un mismo techo.

Pero tratar el cáncer exige mucho más que dominar la física de

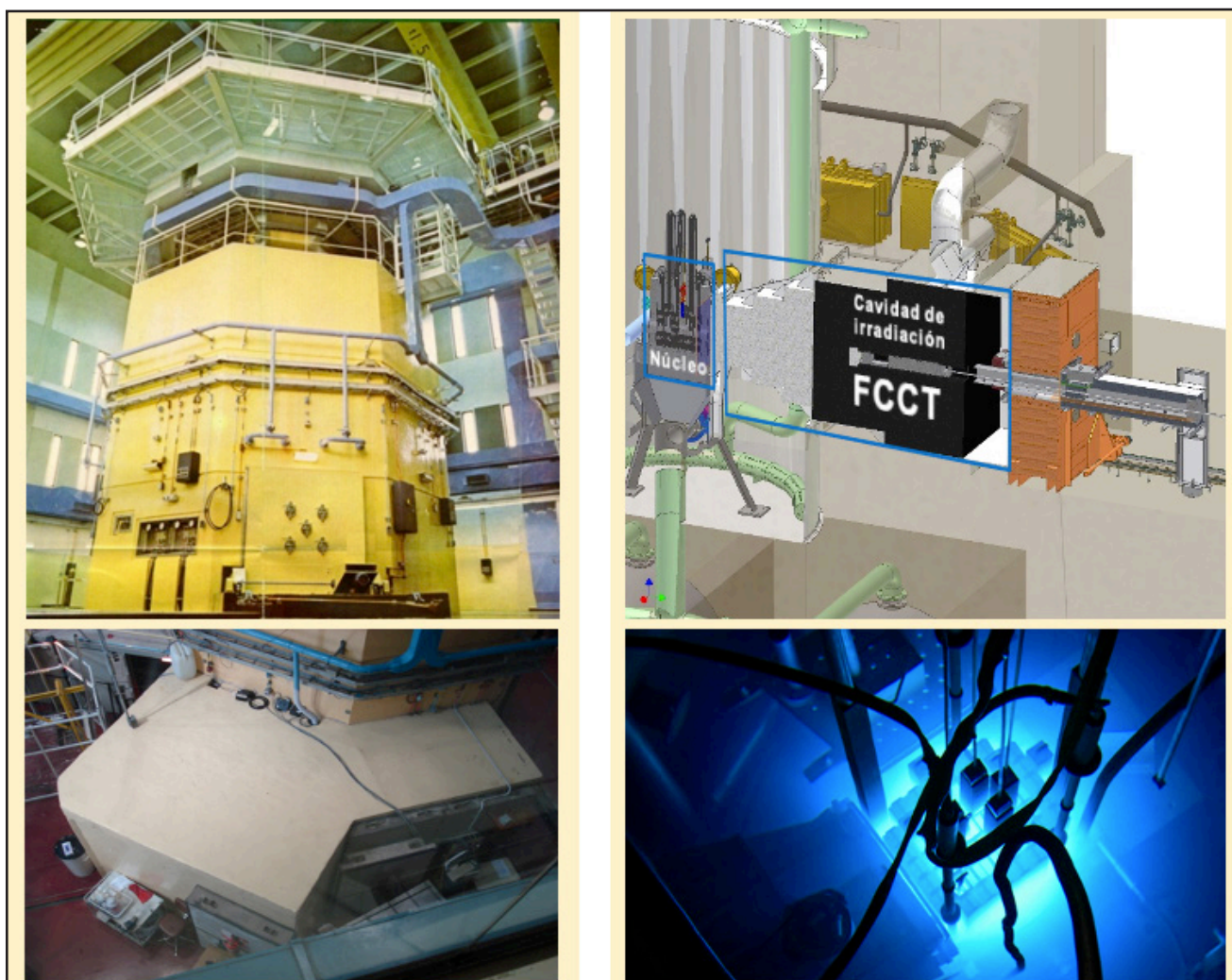


Figura 2. Pilares del programa argentino de BNCT. Panel izquierdo: arriba, el recinto del reactor nuclear RA-6 en el Centro Atómico Bariloche, la principal fuente de neutrones utilizada para los tratamientos clínicos en humanos. Abajo, vista superior exterior de su sala de irradiación. Panel derecho: arriba, esquema en corte de la facilidad experimental central en la columna térmica (FCCT) del reactor RA-3 en el Centro Atómico Ezeiza. En él se aprecian el núcleo y la cavidad de irradiación donde se realizaron los estudios radiobiológicos fundamentales que sustentan el proyecto. Abajo, el núcleo del reactor operando a plena potencia, donde el característico resplandor del efecto Cherenkov ilumina la columna térmica. (Fotos: gentileza del personal de los reactores RA-6 y RA-3).

una reacción nuclear o desarrollar una nueva tecnología; el objetivo final siempre fue mejorar las opciones para los pacientes. Había que tender un puente entre los centros atómicos y el hospital. A medida que el proyecto maduraba, la incorporación de la mirada clínica se volvió una necesidad esencial. En este punto, la alianza con el equipo de radioterapia del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo de la Universidad de Buenos Aires fue un hito determinante. Sus especialistas aportaron el rigor oncológico y la experiencia médica para pensar, concretamente, cómo llevar esta técnica desde los laboratorios de investigación hacia los pacientes.

Con el paso de los años, esta interacción trascendió las fronteras de las instituciones y BNCT dejó de ser un proyecto de un solo grupo para transformarse en un esfuerzo colectivo. Se consolidó una verdadera comunidad científica distribuida entre centros atómicos, universidades, hospitales y centros de investigación nacionales.

■ UNA COMUNIDAD QUE SE CONSTRUYE GENERACIÓN TRAS GENERACIÓN

Los desarrollos científicos, tecnológicos y clínicos alcanzados por el programa argentino de BNCT fueron posibles gracias a una comunidad de personas que se fue construyendo y renovando a lo largo de décadas.

Desde sus comienzos, el programa reunió a especialistas provenientes de disciplinas muy diferentes. Profesionales de la física, química, biología, medicina, ingeniería, junto a personal técnico hospitalario y estudiantes compartieron un desafío común que difícilmente podía abordarse desde una única área del conocimiento.

La colaboración cotidiana entre personas con formaciones y trayectorias diversas generó un entorno de trabajo poco habitual. Resolver los problemas que planteaba BNCT requería aprender el lenguaje de otras disciplinas, comprender perspectivas diferentes y construir dinámicas de trabajo compartidas. Con el tiempo, esta interacción contribuyó a consolidar una cultura de colaboración que se convirtió en una de las características distintivas del programa.

A lo largo de los años, investigadoras e investigadores con experiencia formaron a nuevas generaciones de profesionales que fueron incorporándose progresivamente a los distintos grupos de trabajo. Muchas de las personas que comenzaron participando como estudiantes, tesisistas o con becas de investigación asumieron posteriormente responsabilidades crecientes dentro de los proyectos, convirtiéndose a su vez en formadoras de nuevas generaciones.

Las redes de colaboración nacionales e internacionales contribuyeron a fortalecer este proceso. Intercambios académicos, proyectos conjuntos, estancias de formación, direcciones compartidas de tesis y programas de cotutela con universidades extranjeras ampliaron las oportunidades de formación y favorecieron la circulación de conocimientos con instituciones del exterior. Este esfuerzo sostenido por establecer lazos internacionales generó colaboraciones tan fuertes y arraigadas que, hoy en día, continúan dando frutos y resultan fundamentales para el avance de otros grandes proyectos científicos y tecnológicos de la Argentina.

De esta manera, el programa no solo produjo conocimientos cien-

tíficos y desarrollos tecnológicos; también contribuyó a formar una comunidad capaz de sostener y renovar esas capacidades a lo largo del tiempo. Quizás uno de los legados más importantes de BNCT en Argentina resida precisamente en esa comunidad: una red de personas que, desde distintos lugares e instituciones, continúa proyectando hacia nuevos desafíos los conocimientos, experiencias y vínculos construidos durante décadas.

■ DEL LABORATORIO A LOS PACIENTES: EL DESAFÍO DE LA REALIDAD CLÍNICA

A mediados de la década de 1990, el programa comenzó a tomar su forma definitiva con un objetivo claro y ambicioso: construir las capacidades científicas y médicas para aplicar esta terapia en pacientes.

Durante años de trabajo “invisible”, el avance se dio en múltiples frentes simultáneos. Mientras algunos grupos estudiaban los efectos radiobiológicos, otros preparaban y adecuaban los haces de neutrones, creaban sistemas de detección y cálculo de dosis, y desarrollaban metodologías complejas para medir cuánto boro lograba ingresar realmente a las células (Blaumann, 2004; Casal, 2004; González, 2004).

Uno de los pasos más valientes de esta etapa preparatoria vino de la mano de los propios pacientes. A través de protocolos formales de biodistribución, personas que iban a ser sometidas a cirugías oncológicas aceptaron, mediante la firma de un consentimiento informado, recibir los compuestos de boro antes de sus operaciones (Lieberman, 2004). El análisis de esos tejidos extraídos brindó la evidencia empírica necesaria para confirmar cómo se distribuía el marcador entre el tumor y

el tejido sano. Esos datos fueron el punto de partida para establecer los protocolos terapéuticos.

El destino quiso que la última paciente en sumarse voluntariamente a estos estudios de biodistribución fuera, poco tiempo después, la primera persona reclutada para recibir el tratamiento completo. Y entonces, tras años de trabajo interdisciplinario, llegó el día. El **9 de octubre de 2003** se realizó el **primer tratamiento clínico con BNCT** en el marco del programa argentino (Figura 3) (González, 2004). El escenario fue el reactor nuclear RA-6 del Centro Atómico Bariloche y el ensayo estuvo destinado a evaluar la terapia en pacientes con melanoma cutáneo, un tipo de cáncer de piel, localizado en extremidades superiores e inferiores.

■ EL PESO DE LA RESPONSABILIDAD

Detrás de la precisión de ese primer tratamiento había años de cálculos incansables. Desde el grupo de dosimetría computacional y planificación de tratamientos habíamos

desarrollado, en colaboración con investigadores de la Universidad de Harvard y del Massachusetts Institute of Technology (MIT), el sistema de planificación que estimaría las dosis de radiación que recibiría cada paciente (González, 2002; González, 2005). El programa computacional había superado todas las validaciones posibles y la confianza técnica era total. Sin embargo, el día del tratamiento, la abstracción científica chocó de frente con la realidad clínica. Frente a la inminencia del momento, los nervios inevitables nos asaltaron con una pregunta muy humana: *“¿Estará bien todo lo que programamos?”*. Esa vulnerabilidad de los instantes previos ilustra, mejor que cualquier dato, la inmensa presión de transformar código y física en una oportunidad de vida.

Vivir un día de tratamiento era asistir al despliegue coordinado y simultáneo de múltiples disciplinas, donde cada grupo se enfocaba en una tarea crucial. Todo comenzaba en el propio edificio del reactor: mientras el grupo médico se encargaba de la infusión del compuesto

de boro en la sala de reposo, el grupo de química encendía y calibraba el equipo para medir el boro en las muestras de sangre, y el equipo del reactor ponía a punto y realizaba los controles pertinentes del haz de neutrones. El proceso continuaba con la extracción periódica de muestras de sangre para que, en base a los valores medidos por el grupo de química, el equipo de física médica fuera ajustando el tiempo de irradiación necesario para cumplir con el plan de tratamiento. Una vez finalizada la infusión, se procedía al traslado a la sala de irradiación, donde se realizaba el posicionamiento milimétrico, asegurando siempre el confort de la persona.

Durante el tiempo que duraba la irradiación, entre 60 y 90 minutos, se cerraba la puerta del búnker. La persona bajo tratamiento quedaba a solas en la sala, pero el grupo médico mantenía un monitoreo constante y un contacto estrecho a través de cámaras y micrófonos. Afuera del edificio, por estricto protocolo de seguridad de este ensayo pionero, una ambulancia permanecía

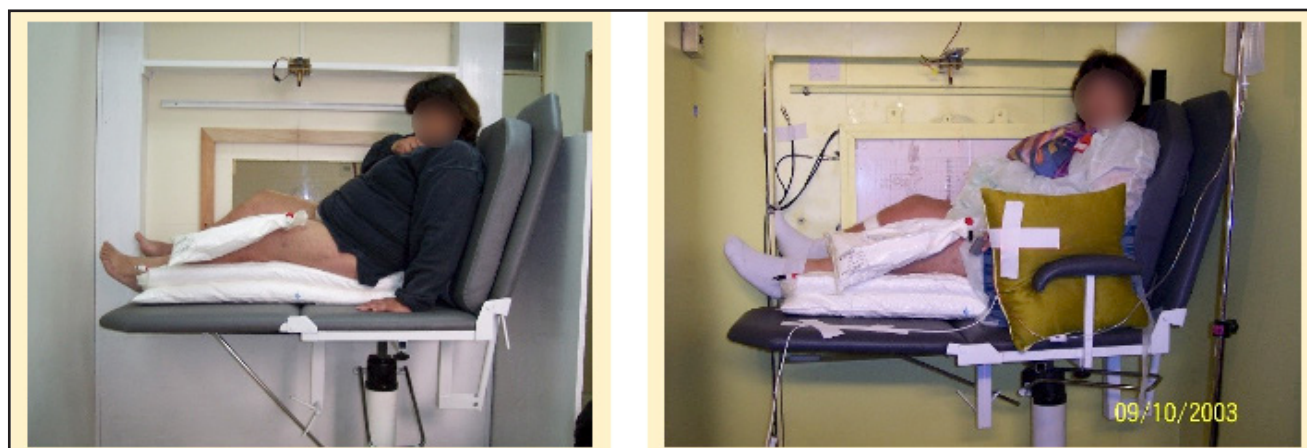


Figura 3. El hito de finales de 2003 mostrando los inicios de la práctica clínica. Izquierda: sala de simulación en el Centro Atómico Constituyentes (Buenos Aires), donde se determinaban las condiciones de tratamiento antes de viajar a Bariloche. Derecha: La primera paciente posicionada para su tratamiento en el RA-6 el 9/10/2003. Obsérvese el diseño original de la sala clínica, cuya valiosa experiencia pionera sentaría las bases para las posteriores reformas.

apostada de forma preventiva ante cualquier eventualidad. Finalmente, una vez terminada la irradiación, se trasladaba a la persona a un hospital local para pasar la noche bajo observación, tal como lo exigía el diseño del ensayo, completando así

una jornada donde la física nuclear se aplicaba al tejido vivo en tiempo real.

Los tratamientos experimentales se llevaron a cabo en el marco de un ensayo clínico que continuó en

el Centro Atómico Bariloche hasta junio de 2007. Durante ese período, el equipo logró tratar a **8 pacientes**. Sin embargo, la magnitud del ensayo se apreciaba mejor en los detalles: se llevaron a cabo **11 sesiones de irradiación** (abarcando entre una y



Figura 4. El retorno en 2015, reflejando el salto de calidad del programa tras las reformas estructurales del RA-6. Panel superior: El interior de la actual sala de BNCT, remodelada tras la primera etapa clínica (2003-2007). Resaltan los sistemas de posicionamiento láser laterales, vertical y frontal (izquierda), encargados de proyectar un punto de mira tridimensional sobre el puerto de salida del haz, el cono que protruye de la pared (derecha). Este sistema garantiza la precisión del tratamiento sobre el paciente, ubicado en la camilla electromecánica diseñada para su correcta alineación y comodidad. Panel inferior: Paciente tratada durante la reactivación del ensayo clínico en junio de 2015, evidenciando la sofisticación técnica alcanzada por el equipo.

tres áreas simultáneas por sesión), lo que permitió tratar, en total, **más de 100 lesiones tumorales** individuales (Menéndez, 2009).

La continuidad de estos tratamientos se vio posteriormente interrumpida por modificaciones estructurales asociadas al reactor RA-6. Lejos de detenerse, el equipo aprovechó esa pausa para rediseñar por completo la infraestructura clínica. Años más tarde, en 2015, las actividades pudieron retomarse en la instalación del RA-6 completamente renovada (Figura 4). Aunque para entonces la aparición

de nuevas alternativas inmunológicas para el melanoma modificó el escenario de los tratamientos en humanos, el salto cualitativo de la infraestructura argentina ya estaba consolidado.

Más allá de la evolución posterior de las opciones disponibles, la experiencia acumulada constituyó un hito dorado en la historia científica nacional. **Argentina** se convirtió en el **único país del hemisferio sur en realizar tratamientos clínicos con BNCT** y, hasta la actualidad, en el **único de América del Sur que aplicó clínicamente una hadronterapia¹ en**

pacientes humanos. Las capacidades técnicas, los sistemas computacionales propios y la infraestructura médica desarrollados en este búnker no quedaron en el olvido: se transformaron en las bases científicas que permitirían al programa reinventarse y abrir nuevos desafíos de investigación.

■ MUCHO MÁS QUE UN ENSAYO CLÍNICO

Los tratamientos clínicos constituyen el capítulo más visible de nuestra historia. Sin embargo, la implementación de BNCT exige abordar

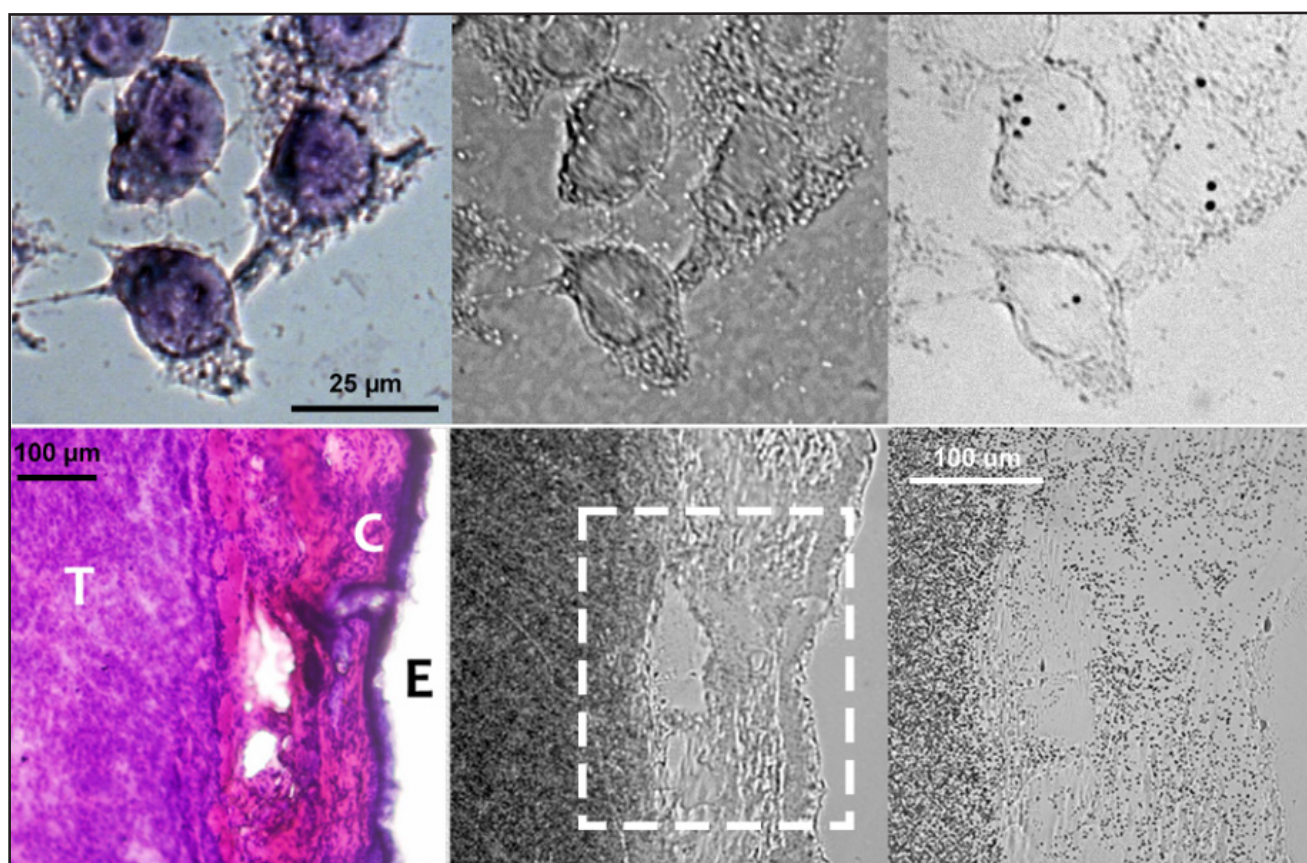


Figura 5. Autorradiografía neutrónica para estudios de microdistribución *in vitro* e *in vivo*. Arriba: Cultivo celular de la línea Mel-J (melanoma) sobre policarbonato (detector de trazas nucleares) coloreado con hematoxilina, junto a la impronta celular generada con irradiación UV-C y la imagen de trazas nucleares (derecha). Los "puntos negros" representan la distribución de átomos de boro en el interior de las células. Abajo: Corte de tejido de tumor de melanoma subcutáneo (Mel-J) en ratones Nude. El corte coloreado con hematoxilina-eosina permite identificar la zona de tumor (T) y la piel (tejido conectivo, C, y epitelio, E). Se observa la impronta celular y un recorte enfocando las trazas, donde se aprecia acumulación preferencial del compuesto en tumor. Compuesto: borofenilalanina (BPA). Fluencia de neutrones: $10^{13} \text{ n cm}^{-2}$.

problemas de una complejidad importante que movilizan, hasta el día de hoy, a múltiples grupos de investigación en todo el país. Quienes escribimos este artículo formamos parte activa de ese entramado desde distintas escalas de análisis. El desarrollo de modelos dosimétricos para la planificación de tratamientos, aplicado justamente en aquel primer tratamiento de melanoma en el país, fue el eje de la tesis doctoral de Sara González (González, 2005). Por su parte, la puesta a punto de la metodología de autorradiografía neutrónica para analizar con precisión la microdistribución del boro en muestras biológicas es el

centro del trabajo doctoral de Agustina Portu (Portu, 2012).

A partir de este cruce entre la modelización clínica y la mirada microscópica, se comprende por qué el primer gran desafío actual sigue siendo, precisamente, el comportamiento del boro. Comprender cómo se distribuye exige el trabajo coordinado de grupos especializados en **química e imagenología**, quienes se dedican a estudiar tanto su cuantificación como su localización a escala tisular, celular e incluso subcelular (Olivera, 2025; Portu, Life (Basel), 2023; Portu, J Phys Conf Ser., 2023). En paralelo, los equipos

de **radiobiología** investigan incansablemente utilizando modelos biológicos *in vitro* e *in vivo* para entender a fondo la toxicidad y la eficacia terapéutica (Carpano, 2015; Monti Hughes, 2022). De sus laboratorios surgen desde la evaluación de nuevos compuestos portadores de boro hasta sofisticadas estrategias de vehiculización utilizando, por ejemplo, nanomedicinas y nanovectores (Gadan, 2015).

Por el lado de la **física médica**, estimar con precisión cuánta energía se depositará en el tumor y en los tejidos normales impulsó al grupo de física computacional a estu-

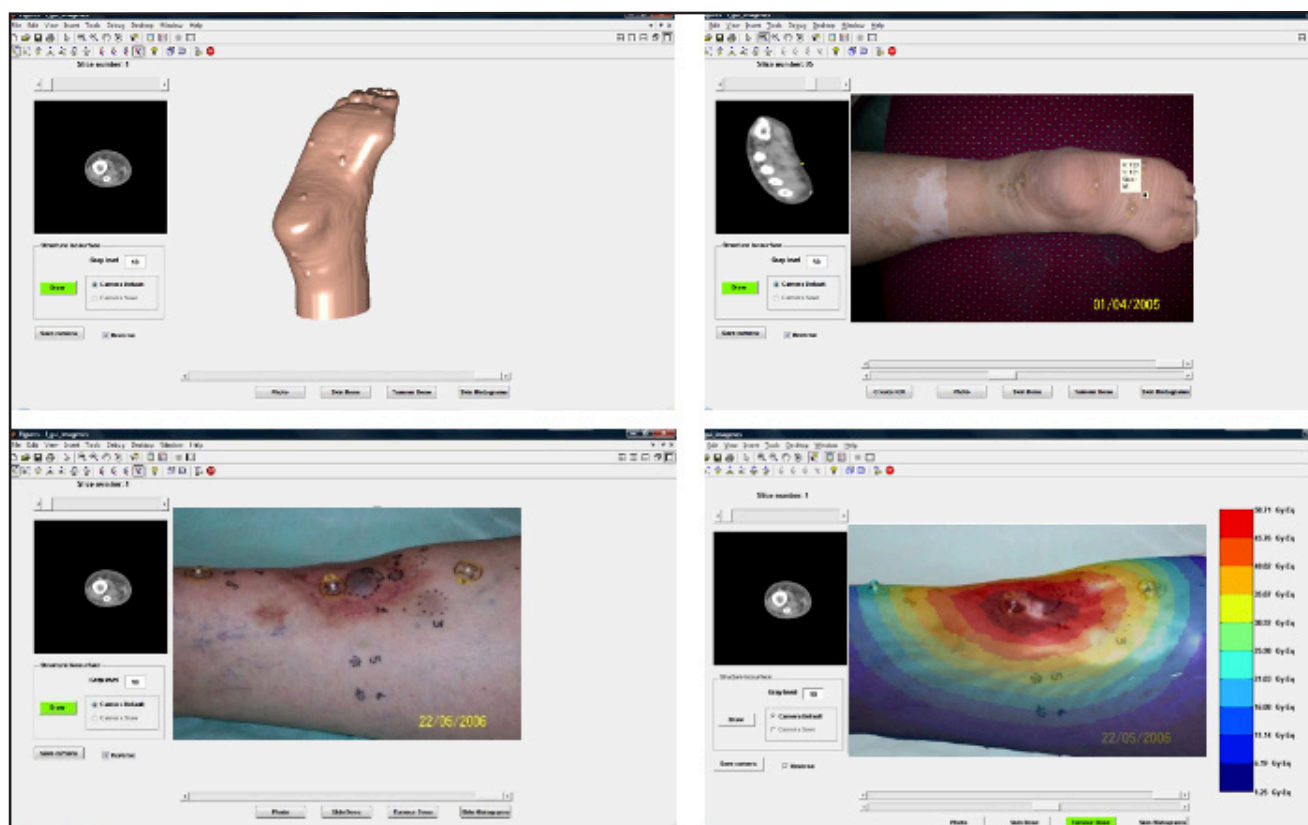


Figura 6. Herramientas computacionales para la planificación y evaluación clínica. Arriba: Fusión de modelos anatómicos 3D con fotografías clínicas en el sistema SPHERE (Gossio, 2009). A la izquierda, reconstrucción tridimensional de un pie tratado; a la derecha, su superposición con la fotografía real. Esta interfaz permite al equipo médico marcar una lesión directamente en la foto para que el sistema localice automáticamente sus coordenadas exactas en la tomografía. Abajo: Mapeo de dosis en lesiones tumorales. A la izquierda, fotografía clínica original mostrando múltiples nódulos y marcas de referencia; a la derecha, la misma imagen fusionada con un mapa de colores semitransparente que representa la distribución de la dosis. Este desarrollo interactivo permite evaluar visualmente y conocer de forma instantánea la dosis de radiación que recibió cada lesión.

diar en profundidad la biofísica de los campos mixtos de radiación y a desarrollar modelos avanzados de cálculo de dosis y probabilidad de efecto (González, 2017; Dattoli Viegas, 2024); Marcaccio, 2026). Estas herramientas permiten planificar tratamientos y modelar escenarios que habrían sido imposibles de estudiar exclusivamente mediante mediciones físicas. La dosimetría requirió combinar física, biología y matemática de un modo que generó capacidades tecnológicas de frontera. Un claro ejemplo es el desarrollo de herramientas informáticas propias para los ensayos clínicos, como muestra la Figura 6. Esta tecnología fusiona fotografías de los pacientes con modelos anatómicos 3D y mapas de dosis, asistiendo al equipo médico en la localización de las lesiones en las imágenes tomográficas y en la evaluación de la radiación recibida, tanto en la piel sana como en cada lesión tumoral (Gossio, 2009).

A su vez, todo este conocimiento abstracto necesita una infraestructura física que lo sostenga.

Los grupos de **instrumentación** desarrollaron equipamiento dedicado exclusivamente a BNCT, como los sistemas de detección para medir el flujo de neutrones durante la irradiación de un paciente o de gama instantáneo para medir la concentración de boro en los tejidos (Miller, 2011). Al mismo tiempo, los equipos a cargo de los **reactores nucleares** no solo desarrollaron el haz clínico en el RA-6 en Bariloche, sino que construyeron facilidades de experimentación vitales en los reactores RA-1 y RA-3 de Buenos Aires (Pozzi, 2007; Pozzi, 2009; Quinteiro, 2002).

Y, de manera paralela desde los mismísimos inicios del programa, otro grupo de investigación se dedicó a anticipar el futuro de la técnica

trabajando en el diseño y desarrollo de **aceleradores de partículas** para BNCT, previendo el salto tecnológico que la terapia experimentaría a nivel global años después (Kreiner, 2011).

Hoy, la instrumentación especializada, los sistemas informáticos y las metodologías creadas en este ecosistema han encontrado aplicaciones en muchísimos otros proyectos científicos, convirtiéndose en el cimiento fundamental para un hito histórico: la instalación en nuestro país del **primer centro de protonterapia de América del Sur**.

Las herramientas forjadas durante décadas en el programa de BNCT están hoy en el corazón de este nuevo gran desafío nacional y regional. Por un lado, los modelos teóricos y sistemas de cálculo de dosis que desarrollamos originalmente se extendieron para su uso en la protonterapia clínica (Valeriano, 2026). En paralelo, los modelos radiobiológicos comenzaron a estudiarse experimentalmente mediante irradiaciones en el haz vertical de protones del acelerador TANDAR, ubicado en el Centro Atómico Constituyentes (Basili, 2026). A su vez, las técnicas de detección del grupo de imagenología, como el uso de detectores de trazas y sensores de imagen tipo CMOS, ya se están ensayando tanto en ese haz vertical como en otras líneas de protones para su evaluación (Espain, 2025). En definitiva, la experiencia integral de nuestra comunidad allanó el camino para la medicina del futuro.

■ DE LOS REACTORES A LOS ACCELERADORES: LA REALIDAD CLÍNICA ACTUAL

El escenario internacional de BNCT experimentó en las últimas décadas una transformación tecnológica decisiva. Históricamente, depender de

reactores nucleares limitaba la terapia a entornos atómicos altamente especializados. A menudo, esto genera en algunos sectores el preconceito erróneo de que BNCT sigue siendo una práctica exclusivamente experimental o de difícil acceso. Sin embargo, la realidad actual es completamente distinta.

Con el avance del conocimiento, se consolidó la alternativa largamente buscada: producir haces de neutrones mediante aceleradores de partículas. Este cambio permitió diseñar sistemas compactos pensados para su uso directo en el ámbito hospitalario. El punto de inflexión definitivo ocurrió en 2020, cuando Japón marcó un hito global al aprobar y realizar los primeros tratamientos clínicos estándar utilizando aceleradores para pacientes con cáncer de cabeza y cuello, integrando la terapia a su sistema nacional de salud (Suzuki, 2020)

Hoy, el estado del arte demuestra que BNCT es una herramienta médica en plena expansión, con participación de empresas dedicadas a ofrecer soluciones integrales de BNCT. En la actualidad, existen más de diez instalaciones clínicas distribuidas principalmente en Asia y Europa operando activamente para tratar pacientes y acumulando miles de tratamientos (IAEA, 2023) (<https://isnct.net/bnct-clinical-centers/> <https://neutrontherapeutics.com/technology/>; neutrontherapeutics, página de internet). Ya no se trata de adaptaciones en centros de investigación, sino de instalaciones construidas *ad hoc* en centros médicos y hospitales, basadas íntegramente en tecnología de aceleradores. A este ecosistema en funcionamiento se suman, además, varios centros que se encuentran actualmente en plena fase de construcción y puesta a punto a nivel internacional.

En este contexto de cambio de paradigma mundial, la Argentina, a través de una estrecha colaboración entre la CNEA, la Universidad de San Martín (UNSAM) y diversas instituciones del sistema científico nacional, mantuvo su espíritu pionero: desarrollaron un programa específico para diseñar un **acelerador electrostático** propio con arquitectura modular (Cartelli, 2020). El éxito de este desarrollo argentino, capaz de competir con las tecnologías de radiofrecuencia de otros países, fue tal que uno de sus módulos fue transferido e integrado en instalaciones de BNCT en un centro en Corea del Sur.

Con múltiples centros hospitalarios funcionando a nivel global, BNCT ya está demostrando su eficacia en pacientes con diversas patologías. Además del cáncer de cabeza y cuello, actualmente se están llevando a cabo tratamientos y ensayos clínicos activos para tumo-

res de altísima complejidad, como el glioblastoma y otros gliomas malignos, meningiomas de alto grado, angiosarcomas y melanomas (tanto cutáneos como de mucosas) (<https://isnct.net/>). Con esta actividad clínica concreta, BNCT ha dejado atrás definitivamente la exclusividad de las infraestructuras de investigación para consolidarse como una realidad en la práctica médica hospitalaria. Sobre estos cimientos sólidos, la investigación científica ya mira hacia el futuro y evalúa la factibilidad de expandir la técnica a tumores óseos, metástasis pulmonares y cáncer de mama, entre otros.

■ UN LEGADO QUE CONTINÚA

La historia de BNCT en Argentina sigue abierta y viva. El reactor RA-6 continúa ocupando un rol central como plataforma experimental y de futuros ensayos clínicos. Tras los tratamientos pioneros en melanoma,

el programa expandió sus fronteras hacia la medicina veterinaria para tratar tumores espontáneos en animales de compañía (Schwint, 2020). Más allá de ofrecer una alternativa compasiva, esta línea se consolidó como una plataforma de investigación traslacional crucial, impulsando innovaciones como el desarrollo de réplicas anatómicas mediante impresión 3D para optimizar la dosimetría y el posicionamiento (Figura 8). La respuesta al tratamiento en estos pacientes generó datos biológicos de gran relevancia que hoy sirven como puente directo para el próximo gran horizonte del RA-6: los futuros ensayos clínicos orientados a tumores de cabeza y cuello.

A su vez, la calidad de nuestras y nuestros investigadores es reconocida mundialmente con galardones de máximo prestigio. El Premio Hatanaka a la trayectoria distinguió a la Dra. Amanda Schwint y al Dr. An-



Figura 7. La nueva era de BNCT hospitalaria. Panel izquierdo: fachadas de los nuevos centros clínicos construidos ad hoc para la terapia por captura neutrónica en Japón (arriba) y China (abajo). Panel derecho: la moderna sala de tratamiento del Hospital Universitario de Helsinki, Finlandia, que evidencia el salto de esta tecnología hacia la práctica médica cotidiana. (Fotos adaptadas de páginas de internet de ISNCT y Neutron Therapeutics, ver referencias).

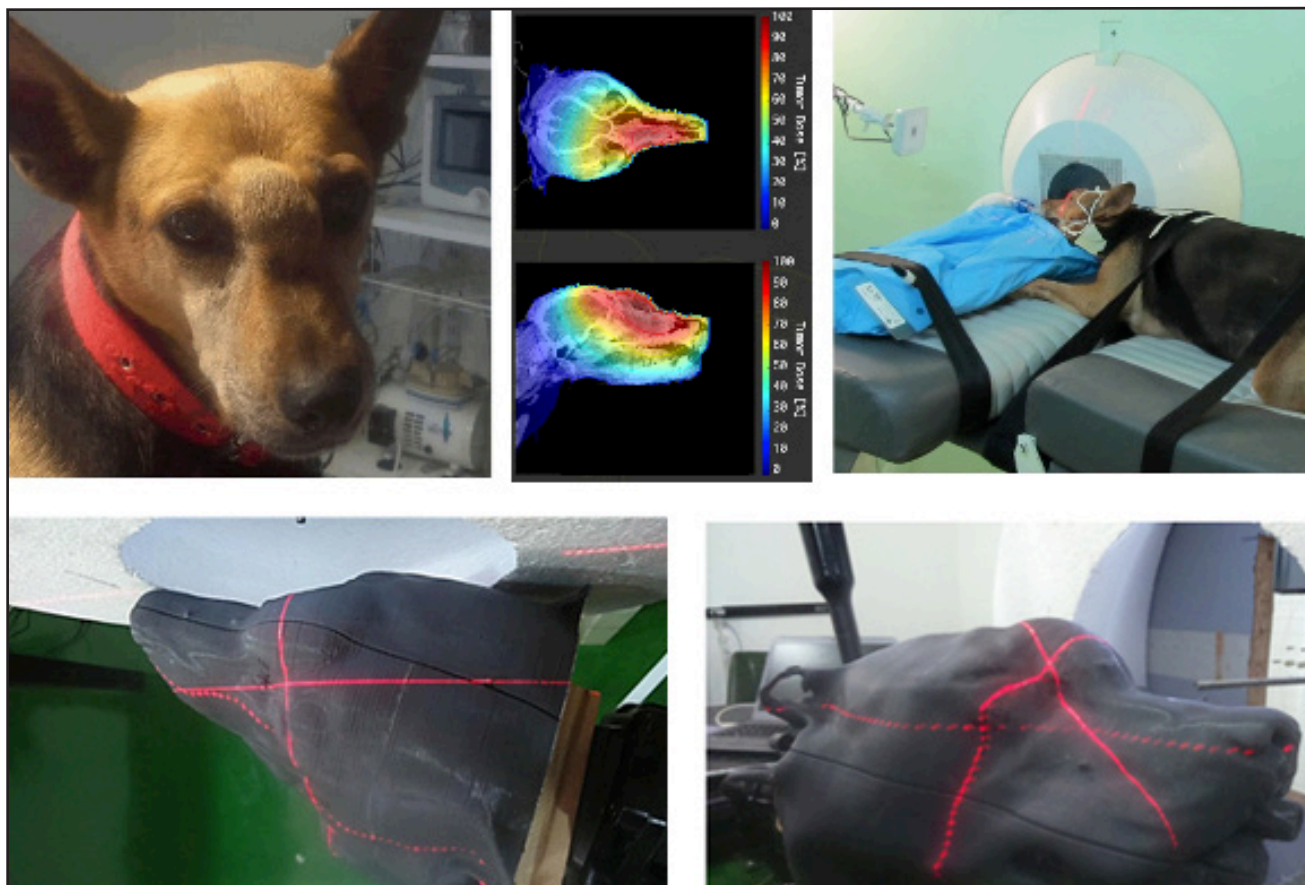


Figura 8. El hito del primer tratamiento veterinario. Arriba: De izquierda a derecha, fotografía de la paciente canina; cortes bidimensionales mostrando la distribución de la dosis; y la paciente posicionada para su tratamiento en la sala de irradiación del reactor RA-6. Abajo: Vistas del modelo anatómico tridimensional de la cabeza del animal impreso especialmente para el caso. Obsérvese cómo esta innovación permitió simular y ajustar el posicionamiento del animal, una experiencia pionera que optimizó las prácticas de inmovilización y planificación clínica.

drés Kreiner mientras que el Premio Fairchild coronó, a lo largo de varias generaciones, el trabajo destacado de múltiples jóvenes. Haber sido sede del Congreso Internacional de BNCT en 2010 fue un hito, pero la verdadera prueba de la vigencia del programa argentino en el mapa global ocurre hoy mismo: en octubre de este año, nuestro país volverá a convertirse en el epicentro mundial de la disciplina al recibir el 21° Congreso Internacional de Terapia por Captura Neutrónica (ICNCT-21), que tendrá como sede justamente a la Universidad Nacional de San Martín (<https://icnct21.unsam.edu.ar/>).

La historia de BNCT en nuestro país es, en última instancia, la histo-

ria de una comunidad que aprendió a hablar distintos lenguajes científicos para alcanzar un objetivo común. Más allá del hito clínico de irradiar un tumor, el legado de este programa es haber construido una red humana y tecnológica consolidada, capaz de seguir contribuyendo hacia el futuro a la ciencia argentina.

Las autoras agradecen a los miembros de la comunidad BNCT, que con su trabajo y esfuerzo contribuyen al desarrollo de esta terapia.

■ REFERENCIAS

Basili L, Rodríguez A, Gossio S, Figari J, Valeriano M, Canay E, Monti

Hughes A, Arazi A, González S. Protonterapia aplicada a modelos preclínicos de cáncer oral: desarrollo de metodologías experimentales y dosimétricas. En: XV Congreso Argentino de Física Médica; 3–4 de septiembre de 2026; La Plata, Argentina.

Blaumann HR, González SJ, Longhino J, Santa Cruz GA, Calzetta Larrieu OA, Bonomi MR, Roth BMC. Boron neutron capture therapy of skin melanomas at the RA-6 reactor: a procedural approach to beam set up and performance evaluation for upcoming clinical trials. *Med Phys*. 2004;31(1):70-80.

- Carpano M, Perona M, Rodriguez C, Nieves S, Olivera M, Santa Cruz GA, Brandizzi D, Cabrini R, Pisarev M, Juvenal GJ, Dagrosa MA. Experimental studies of boronophenylalanine (^{10}BPA) biodistribution for the individual application of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(2):344-352. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.05.039.
- Cartelli DE, Capoulat ME, Baldo M, Suárez Sandín JC, Igarzabal M, del Grosso MF, Valda AA, Caneipa N, Gun M, Minsky DM, Conti G, Erhardt J, Somacal HR, Bertolo AA, Bergueiro J, Gaviola PA, Kreiner AJ. Status of low-energy accelerator-based BNCT worldwide and in Argentina. *Appl Radiat Isot.* 2020;166:109315. doi:10.1016/j.apradi-so.2020.109315.
- <https://www.argentina.gob.ar/cnea>
- Casal MR, González SJ, Blaumann HR, Longhino J, Calzetta Larrieu OA, Wemple CA. Comparison of the performance of two NCT treatment planning systems using the therapeutic beam of the RA-6 reactor. *Appl Radiat Isot.* 2004;61:805-810.
- Dattoli Viegas AM, Carando DG, Koivunoro H, Joensuu H, González SJ. Predicting radiotoxic effects after BNCT for brain cancer using a novel dose calculation model. *Phys Med.* 2024;128:104840.
- Espain MS, Lipovetzky J, Perez M, Alurralde M, Canay E, Thorp SI, Curotto P, Pozzi E, Marin J, Longhino JM, Sofo Haro M, Blostein J, Gomez Berisso M, Saint Martin G, González SJ, Portu A. Exploring commercial off-the-shelf CMOS imagers for real-time particle detection techniques in hadrontherapy. *Int J Part Ther.* 2025;17(Suppl):100828. doi:10.1016/j.ijpt.2025.100828
- Gadan MA, González SJ, Batalla M, Olivera MS, Policastro L, Szejnberg ML. Application of BNCT to the treatment of HER2+ breast cancer recurrences: Research and developments in Argentina. *Appl Radiat Isot.* 2015;104:155-159. doi:10.1016/j.apradi-so.2015.07.006.
- González SJ, Bonomi MR, Santa Cruz GA, Blaumann HR, Calzetta Larrieu OA, Menéndez PR, Jiménez Rebagliati RA, Longhino J, Feld DB, Dagrosa MA, Argerich C, Castiglia SG, Batistoni DA, Liberman SJ, Roth BMC. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: Dosimetric analysis and clinical outcome. *Appl Radiat Isot.* 2004;61:1101-1105.
- González SJ, Carando DG, Bonomi MR. A new approach to determine tumor-to-blood 10B concentration ratios from the clinical outcome of a BNCT treatment. *Appl Radiat Isot.* 2004;61:923-928.
- González SJ, Carando DG, Santa Cruz GA, Zamenhof RG. Voxel model in BNCT treatment planning: performance analysis and improvements. *Phys Med Biol.* 2005;50:441-458.
- González SJ, Pozzi ECC, Monti Hughes A, Provenzano L, Koivunoro H, Carando DG, Thorp SI, Casal MR, Bortolussi S, Trivillin VA, Garabalino MA, Curotto P, Heber EM, Santa Cruz GA, Kankaanranta L, Joensuu H, Schwint AE. Photon iso-effective dose for cancer treatment with mixed field radiation based on dose-response assessment from human and an animal model: clinical application to boron neutron capture therapy for head and neck cancer. *Phys Med Biol.* 2017;62:7938-7958.
- González SJ, Santa Cruz GA, Kiger WS III, Goorley JT, Palmer MR, Busse PM, Zamenhof RG. NCT-Plan, the new PC version of MacNCTPlan: Improvements and verification of a BNCT treatment planning system. In: Sauerwein W, Moss R, Wittig A, editors. *Proceedings of the Tenth International Congress on Neutron Capture Therapy.* Bologna: Monduzzi Editore; 2002. p. 557-561.
- González SJ. *Desarrollos en dosimetría computacional y optimización de tratamientos para la terapia por captura neutrónica en boro* [Tesis doctoral en Ciencias Físicas]. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires; 2005.
- Gossio S, Carando DG, González SJ. A computational dosimetry tool for the study of tumor doses and skin toxicities in BNCT. *Appl Radiat Isot.* 2009;67(7-8):145-148.
- <https://icnct21.unsam.edu.ar/>
- <https://isnct.net/bnct-clinical-centers/>
- International Atomic Energy Agency. *Advances in boron neutron capture therapy.* Vienna: International Atomic Energy Agency; 2023.
- Kreiner AJ, Castell W, Di Paolo H, Baldo M, Bergueiro J, Burlon AA, Cartelli D, Thatar Vento V, Kesque JM, Erhardt J, Ilardo JC, Valda AA, Debray ME, Somacal HR, Suarez Sandin JC, Igarzabal M, Huck H, Estrada L, Repetto M, Obligado

- M, Padulo J, Minsky DM, Herrera M, González SJ, Capoulat ME. Development of a tandem-electrostatic-quadrupole facility for accelerator-based boron neutron capture therapy. *Appl Radiat Isot.* 2011;69(12):1672-1675.
- Kruger PG. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1940;26(3):181-192.
- Liberman SJ, Dagrosa A, Jiménez Rebagliati RA, Bonomi MR, Roth BMC, Turjanski L, Castiglia SI, González SJ, Menéndez PR, Cabrini R, Roberti MJ, Batistoni DA. Biodistribution studies of boronophenylalanine-fructose in melanoma and brain tumor patients in Argentina. *Appl Radiat Isot.* 2004;61:1095-1100.
- Locher, G. L. (1936). Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *American Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, 36, 1-13.
- Marcaccio B, Portu AM, Santa Cruz GA, Fiore L, Gadan MA, Olivera MS, Policastro L, Pozzi ECC, Thorp SI, Curotto P, Espain MS, Cansolino L, Ferrari C, Pezzi C, Fatemi S, Postuma I, Bortolussi S, González SJ. Unraveling the role of boron microdistribution in BNCT dosimetry of glioblastoma multiforme: Combined theoretical and experimental insights. *Phys Med Biol.* 2026;71(8).
- Menéndez PR, Roth BM, Pereira MD, Casal MR, González SJ, Feld DB, Santa Cruz GA, Kessler J, Longhino J, Blaumann H, Jiménez Rebagliati R, Calzetta Larriau OA, Fernández C, Nievas SI, Liberman SJ. BNCT for skin melanoma in extremities: Updated Argentine clinical results. *Appl Radiat Isot.* 2009;67(7-8):S50-S53.
- Miller ME, Szejnberg ML, González SJ, Thorp SI, Longhino JM, Estryk G. Rhodium self-powered neutron detector as a suitable online thermal neutron flux monitor in BNCT treatments. *Med Phys.* 2011;38(12):6502-6513.
- Monti Hughes A. Importance of radiobiological studies for the advancement of boron neutron capture therapy (BNCT). *Expert Rev Mol Med.* 2022;24:e14. doi:10.1017/erm.2022.7.
- <https://neutrontherapeutics.com/technology/>
- Olivera MS, Sallucci CI, Carpano M, Dagrosa MA, Espain MS, Brandizzi D, Curotto P, Thorp SI, Pozzi ECC, Saint Martin G, Portu AM. Macro and microdistribution of boric acid in compact bone. *Appl Radiat Isot.* 2025;225:112046. doi:10.1016/j.apradiiso.2025.112046.
- Portu AM, Espain MS, Thorp SI, Trivillin VA, Curotto P, Monti Hughes A, Pozzi ECC, Garabalino MA, Palmieri MA, Granell PN, Golmar F, Schwint AE, Saint Martin G. Enhanced resolution of neutron autoradiography with UV-C sensitization to study boron microdistribution in animal models. *Life (Basel).* 2023;13(7):1578. doi:10.3390/life13071578.
- Portu AM, Espain MS, Viglietti JS, Saint Martin G. Neutron autoradiography with nuclear tracks detectors: an imaging technique for boron neutron capture therapy. *J Phys Conf Ser.* 2023;2605(1):012010.
- Portu AM. Autorradiografía neutrónica para determinar la distribución espacial cuantitativa de ^{10}B : desarrollo y aplicación a la Terapia por Captura Neutrónica. [Tesis doctoral en Ciencia y Tecnología, Mención Química]. San Martín, Provincia de Buenos Aires: Universidad Nacional de San Martín; 2012.
- Pozzi E, Nigg DW, Miller M, Thorp SI, Schwint AE, Heber EM, Trivillin VA, Zarza L, Estryk G. A small-animal irradiation facility for neutron capture therapy research at the RA-3 research reactor. *Trans Am Nucl Soc.* 2007;97:309-311.
- Pozzi EC, Nigg DW, Miller M, Thorp SI, Heber EM, Zarza L, Estryk G, Monti Hughes A, Molinari AJ, Garabalino M, Itoiz ME, Aromando RF, Quintana J, Trivillin VA, Schwint AE. Dosimetry and radiobiology at the new RA-3 reactor boron neutron capture therapy (BNCT) facility: application to the treatment of experimental oral cancer. *Appl Radiat Isot.* 2009;67(7-8):S309-S312.
- Quinteiro GF, Calabrese CR. Characterization and optimization analysis of a BNCT biological facility. *Ann Nucl Energy.* 2002;29(15):1779-1794. doi:10.1016/S0306-4549(02)00012-9.
- Schwint AE, Monti Hughes A, Garabalino MA, Santa Cruz GA, González SJ, Longhino J, Provenzano L, Oña P, Rao M, Cantarelli MA, Leiras A, Olivera MS, Trivillin VA, Alessandrini P, Brollo F, Boggio E, Costa H, Ventimiglia R, Binia S, Pozzi ECC, Nievas SI, Santa Cruz IS. Boron neutron capture therapy (BNCT) studies in veterinary patients with head and neck cancer: Bridging the gap between translational and clinical research. *Biology (Basel).* 2020;9(10):327.

Suzuki M, Kato I, Aihara T, Hiratsuka J, Yoshimura K, Niimi M, Sakurai Y, Masunaga SI, Maruhashi A, Ono K. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (10B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. *Radiother Oncol.* 2020;151:62-67.

Sweet WH. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *N Engl J Med.* 1951;245(23):875-878.

Valeriano ML, Ramos RL, Casali A, Carante M, Ballarini F, Bortolussi S, Santa Cruz GA, González SJ. The photon isoeffective dose model for proton therapy. *Phys Med Biol.* 2026;71:125032. doi:10.1088/1361-6560/ae788d.

■ NOTAS

1 La hadronterapia es una forma de radioterapia que utiliza partículas subatómicas, como los neutrones y los protones, en lugar de los fotones de radioterapia convencional.

DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES PARA LA ADOPCIÓN DE LA PROTONTERAPIA EN AMÉRICA LATINA

Palabras clave: protonterapia, oncología, investigación e innovación tecnológica, pediatría, tumores complejos.

Key words: proton therapy, oncology, research and technological innovation, pediatrics, complex tumors.

Resumen: La protonterapia constituye una de las modalidades más avanzadas de radioterapia que, gracias a la particular curva de dosis en profundidad de los protones, también llamada “Pico de Bragg”, permite concentrar la dosis en el tumor con baja exposición a la radiación en tejidos sanos. Sus ventajas clínicas incluyen reducción significativa de eventos adversos, menor riesgo de segundos cánceres radioinducidos y potencial de mejorar la calidad de vida, con especial impacto en oncología pediátrica y tumores de localización compleja. A nivel global, más de 140 centros operan en Norteamérica, Europa y Asia, mientras que en América Latina la adopción es incipiente. En Argentina y en una estrecha colaboración entre la Comisión Nacional de Energía Atómica, la Universidad de Buenos Aires y la compañía INVAP, el Centro Argentino de Protonterapia (CeArP) será el primero de la región y representa un modelo de colaboración científico-tecnológico con fuerte componente de investigación y formación de capital humano. Sin embargo, la brecha entre la necesidad estimada —más de 50.000 pacientes candidatos por año en Sudamérica— y la capacidad instalada es aún enorme.

Los principales desafíos para la implementación incluyen los altos costos de inversión y operación, la escasez de personal especializado, la complejidad regulatoria, la necesidad de contar con modelos de financiamiento sostenibles y las barreras geográficas de acceso. En contraposición, existen oportunidades estratégicas: mejorar resultados clínicos en poblaciones vulnerables, reducir derivaciones al extranjero, impulsar polos de investigación e innovación tecnológica y fortalecer la formación de profesionales altamente especializados.

La adopción responsable de la protonterapia en la región requerirá planificación nacional integrada, evaluación rigurosa de costo-efectividad, inversión sostenida en capital humano y políticas de acceso equitativo. En este contexto, la protonterapia se perfila como una herramienta con potencial transformador para la oncología latinoamericana, aunque su expansión será gradual y selectiva, con un foco específico en pediatría y tumores complejos.

Challenges and Opportunities for the Adoption of Proton Therapy in Latin America

Abstract: Proton therapy is one of the most advanced forms of radiation therapy; thanks to the unique depth dose curve of protons—also known as the “Bragg peak”—it allows the dose to be concentrated on the tumor while minimizing radiation exposure to healthy tissues. Its clinical advantages include a significant reduction in adverse events, a lower risk of radiation-induced secondary cancers, and the potential to improve quality of life, with a particular impact in pediatric oncology and tumors in complex locations.

Globally, more than 140 centers are in operation across North America, Europe, and Asia, while adoption in Latin America is still in its early stages. In Argentina, through close collaboration between the National Atomic Energy Commission, the University of Buenos Aires, and the company INVAP, the Argentine Center for Proton Therapy (CeArP) will be the first of its kind in the region and represents a model of scientific-technological collaboration with a strong focus on research and human capital development. However, the gap between the estimated need—more than 50,000 eligible patients per year in South America—and installed capacity remains enormous.

The main challenges to implementation include high investment and operating costs, a shortage of specialized personnel, regulatory complexity, the need for sustainable financing models, and geographical barriers to access. On the other hand, there are strategic opportunities: improving clinical outcomes for vulnerable populations, reducing the need for overseas referrals, fostering centers for research and technological innovation, and strengthening the training of highly specialized professionals.

The responsible adoption of proton therapy in the region will require integrated national planning, rigorous cost-effectiveness assessments, sustained investment in human capital, and policies ensuring equitable access. In this context, proton therapy is emerging as a tool with the potential to transform Latin American oncology, although its expansion will be gradual and selective, with a specific focus on pediatric cases and complex tumors.

Gustavo A. Santa Cruz^{1*}

¹ Departamento Protonterapia, Comisión Nacional de Energía Atómica, Av. Nazca 3429, C1417 Cdad. Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: gustavosantacruz@cnea.gob.ar

■ I. PROTONTERAPIA: FUNDAMENTOS Y VENTAJAS CLÍNICAS

A. DEFINICIÓN, VENTAJAS DOSIMÉTRICAS Y TECNOLOGÍA ASOCIADA

La protonterapia se define como una modalidad avanzada de radioterapia que utiliza haces de protones de altas energías para administrar dosis de radiación con el objetivo de inactivar células tumorales y de esa manera, en conjunto con otras estrategias de abordaje del cáncer (cirugía, quimioterapia, etc.), ejercer un grado importante de control tumoral. Representa una alternativa a la radioterapia convencional, la cual emplea predominantemente fotones (rayos X de altas energías o rayos gamma). Los protones son partículas subatómicas con carga positiva y masa mucho mayor que la del electrón (la partícula que, a partir de la interacción de los fotones con el tejido, es la responsable final de la entrega de dosis en la radioterapia convencional).

A diferencia de los fotones, que depositan energía gradualmente a medida que atraviesan los tejidos y continúan depositando una dosis significativa más allá del blanco tumoral (dosis de salida), los protones tienen un rango de penetración bien definido y depositan la mayor parte de su energía al final de su trayectoria, en una región limitada, llamada "Pico de Bragg". Esta característica permite concentrar una alta dosis de radiación directamente en el volumen tumoral, mientras se minimiza drásticamente la dosis recibida por los tejidos sanos ubicados distalmente (más allá) del tumor. La profundidad a la que ocurre este pico de deposición de energía puede ser controlada con precisión ajustando la energía inicial del haz de protones, permitiendo adaptar la distribución de dosis a la localización específica del tumor.

El funcionamiento técnico de un centro de protonterapia involucra varios componentes de alto desarrollo tecnológico los que, en conjunto, conforman el sistema de entrega del tratamiento de Protonterapia:

- **Aceleración:** mediante máquinas llamadas ciclotrones o sincrotrones, los protones obtenidos a partir de la ionización de hidrógeno gaseoso son acelerados hasta alcanzar energías clínicamente relevantes (típicamente entre 70 y 250 Megaelectronvolts, o MeV) utilizando campos eléctricos alternantes de alta frecuencia (que los aceleran) y campos magnéticos de alta intensidad (que los confinan en trayectorias espirales). Los ciclotrones, como el modelo C230® de IBA (*Ion Beam Applications*) que se ha instalado en el Centro Argentino de Protonterapia (CeArP), permiten generar un haz continuo de protones de energía fija máxima, correspondiente a un alcance máximo en tejido de alrededor de 32 cm. Para tratar tumores a menor profundidad, se requiere el uso de sistemas degradadores de energía. Los sincrotrones, por otro lado, pueden variar la energía del haz pulso a pulso, eliminando la necesidad de degradadores.
- **Transporte del Haz:** una vez acelerado, el haz de protones es guiado a través de una línea de vacío mediante una serie de electroimanes (dipolos para desviar el haz y cuadrupolos para enfocar) hasta la sala de tratamiento designada.
- **Entrega de Dosis:** la irradiación del paciente se realiza típicamente mediante un portal rotatorio o gantry, una gran estructura (que puede pesar más de 100 toneladas) equipada con

electroimanes, que permite dirigir el haz hacia el tumor desde múltiples ángulos alrededor del paciente y rotar con precisión milimétrica. Algunos centros también disponen de salas con haces fijos (horizontales o verticales). El componente final de la línea de haz, conocido como cabezal (*nozzle*), es responsable de conformar y modular dinámicamente el haz de protones para que se ajuste tridimensionalmente a la forma del tumor.

- **Técnicas de Entrega:** la tecnología de entrega de dosis ha progresado significativamente. Las técnicas iniciales de dispersión pasiva (*passive scattering*) y doble dispersión (*double scattering*) utilizaban elementos físicos (dispersores, colimadores, compensadores) para ensanchar y conformar el haz. La técnica más avanzada y actualmente preferida es el escaneo con haz delgado tipo lápiz (*Pencil Beam Scanning* - PBS). PBS utiliza un haz de protones de sección de apenas uno milímetros (como la punta de un lápiz) que es dirigido mediante campos magnéticos dinámicos para entregar la dosis en el tumor punto por punto, capa por capa, ajustando la energía para cada capa de profundidad. Esto permite la Protonterapia de Intensidad Modulada (IMPT), ofreciendo una conformalidad dosimétrica superior y mayor precisión, especialmente para tumores de forma compleja. Esta evolución hacia PBS/IMPT es fundamental, ya que no solo maximiza el beneficio del Pico de Bragg al eliminar la dosis de salida, sino que también permite una conformación del haz comparable a las técnicas de fotones más avanzadas (IMRT/VMAT), abordando limitaciones de precisión de las técnicas de protones más

antiguas y ampliando su aplicabilidad clínica.

- **Planificación, Verificación y Adaptación:** la planificación del tratamiento es un proceso complejo que requiere imágenes de alta calidad, incluyendo Tomografía Computarizada 4D (tres dimensiones espaciales y línea de tiempo registrando procesos temporales como la respiración) para evaluar y adaptar la dinámica del haz al movimiento del volumen tumoral debido a desplazamientos anatómicos, ya que la distribución de dosis de protones es particularmente sensible a estos cambios. A partir del estudio tomográfico los especialistas en física médica realizan cálculos muy complejos mediante sistemas computacionales dedicados (planificadores de tratamiento), que permiten ejecutar la “prescripción” del tratamiento, solicitada por el médico o médica radiooncólogo/a.

En la sala de tratamiento y antes de cada sesión, se realiza una verificación exhaustiva de la posición del tumor relativa al paciente utilizando sistemas de imágenes de tomografía de haz cónico, permitiendo corregir o adaptar el tratamiento diario para cumplir la prescripción original. Las sesiones de tratamiento pueden durar entre 20 y hasta 60 minutos en total dependiendo del caso clínico y su complejidad (por ejemplo, el uso de sedación), incluyendo el posicionamiento y la verificación, aunque el tiempo neto de irradiación suele ser muy corto, a menudo inferior a un par de minutos.

B. VENTAJAS CLÍNICAS DIFERENCIALES FRENTE A LA RADIOTERAPIA CONVENCIONAL

Las propiedades físicas únicas de los protones se traducen en varias ven-

tajas clínicas potenciales en comparación con la radioterapia basada en fotones:

- **Reducción Superior de Dosis en Tejidos Sanos:** la ventaja más fundamental es la capacidad de depositar la dosis máxima en el tumor con una caída abrupta de la dosis más allá del volumen blanco (gracias al Pico de Bragg), minimizando así la radiación innecesaria a los tejidos sanos circundantes y distales (más allá del tumor). Se ha estimado que esta reducción de dosis a tejido sano puede ser de hasta un 50% o 60% en comparación con haces de fotones. La Figura 1 ilustra esta propiedad.
- **Menor Toxicidad Temprana y Tardía:** como consecuencia directa de la mejor preservación del tejido sano, la protonterapia tiene el potencial de reducir la incidencia y severidad de los efectos adversos, tanto agudos (que ocurren durante o poco después del curso del tratamiento, como inflamación de mucosas, reacciones cutáneas, fatiga) como tardíos (que pueden manifestarse meses o años después, como fibrosis, daño a órganos críticos -corazón, pulmón-, déficits neurocognitivos, disfunción sexual).
- **Potencial para la Escalada de Dosis:** al reducir la dosis en los órganos sanos cercanos al tumor (órganos en riesgo), la protonterapia puede, en teoría, permitir administrar una dosis de radiación más alta y potencialmente más efectiva al tumor, sin exceder los límites de tolerancia de los tejidos normales. Esto podría mejorar las tasas de control local del cáncer y las posibilidades de curación en ciertos escenarios clínicos.

- **Reducción del Riesgo de Cánceres Secundarios Radioinducidos:** la menor dosis integral de radiación depositada en el cuerpo con protones, comparada con fotones, y la menor producción de neutrones secundarios (especialmente con técnicas PBS), sugiere un menor riesgo a largo plazo de desarrollar segundos tumores malignos inducidos por la radiación. Esta ventaja es particularmente relevante para pacientes pediátricos y adultos jóvenes que tienen una larga expectativa de vida por delante.
- **Mejora de la Calidad de Vida:** la combinación entre un buen control tumoral y la menor toxicidad aguda y tardía puede conducir a una mejor calidad de vida para los pacientes, tanto durante el tratamiento como a largo plazo, permitiéndoles mantenerse en buenas condiciones físicas y retomar sus actividades cotidianas más rápidamente.
- **Efectividad Biológica Relativa:** si bien en la práctica clínica a menudo se asume que los protones son un 10% más efectivos biológicamente que los fotones para la misma dosis absorbida, existe evidencia preclínica y modelos de acción de la radiación que sugieren que su efectividad no es constante, sino que aumenta cerca del final del rango del haz de protones, en la región del Pico de Bragg. Esta efectividad variable podría conferir una ventaja biológica adicional en el grado de control tumoral, aunque su cuantificación precisa y aplicación clínica rutinaria aún son objeto de investigación activa y debate.

Es importante comprender que la principal ventaja clínica demos-

trada de la protonterapia no radica necesariamente en una mayor capacidad intrínseca para eliminar las células cancerosas en comparación con las modalidades avanzadas de radioterapia con haces de fotones, sino en su capacidad para ampliar la ventana terapéutica. Es decir, permite administrar dosis eficaces para el control tumoral, minimizando el daño colateral a los tejidos sanos. Esta reducción de la toxicidad es el beneficio más consistentemente reportado y es especialmente valiosa en situaciones clínicas donde la preservación de la función de órganos críticos o la minimización de secuelas a largo plazo son primordiales. La posibilidad de mejorar el control tumoral mediante la escalada de dosis segura o por la mayor efectividad intrínseca de los protones representa un potencial adicional que requerirá mayor validación a través de ensayos clínicos prospectivos para indicaciones con desarrollo de evidencia.

C. INDICACIONES CLÍNICAS CLAVE

La literatura científica mundial es ahora suficientemente abundante como para justificar el uso del tratamiento con protones para una serie de indicaciones basadas en evidencia, estimándose que globalmente **120 pacientes por millón de habitantes por año** se beneficiarían sustancialmente con la protonterapia.

Si bien la protonterapia puede considerarse como tratamiento para una amplia gama de tumores localizados (es decir, excluyendo los del sistema circulatorio, como leucemias o linfomas), existen indicaciones donde su beneficio es más claro y ampliamente aceptado por la comunidad oncológica:

- Oncología Pediátrica: esta es, quizás, la indicación más fuerte y menos controvertida para la protonterapia. Los niños son particularmente susceptibles a los

efectos deletéreos a largo plazo de la radiación debido a que sus tejidos y órganos están aún en desarrollo¹. La radiación puede afectar el crecimiento óseo, el desarrollo neurocognitivo y la función endocrina. Además, tienen un riesgo basal más alto de desarrollar segundos cánceres a lo largo de su vida, riesgo que se incrementa con la exposición a la radiación. La capacidad de la protonterapia para minimizar la dosis en tejidos sanos es crucial para reducir estas secuelas tardías, preservar la función cognitiva, disminuir la toxicidad hematológica y endocrina y reducir el riesgo de malignidades secundarias radioinducidas.

- Tumores de Localización Anatómica Compleja: se benefician de la alta precisión de los protones aquellos blancos de tratamiento situados en proximidad inmediata a estructuras críticas

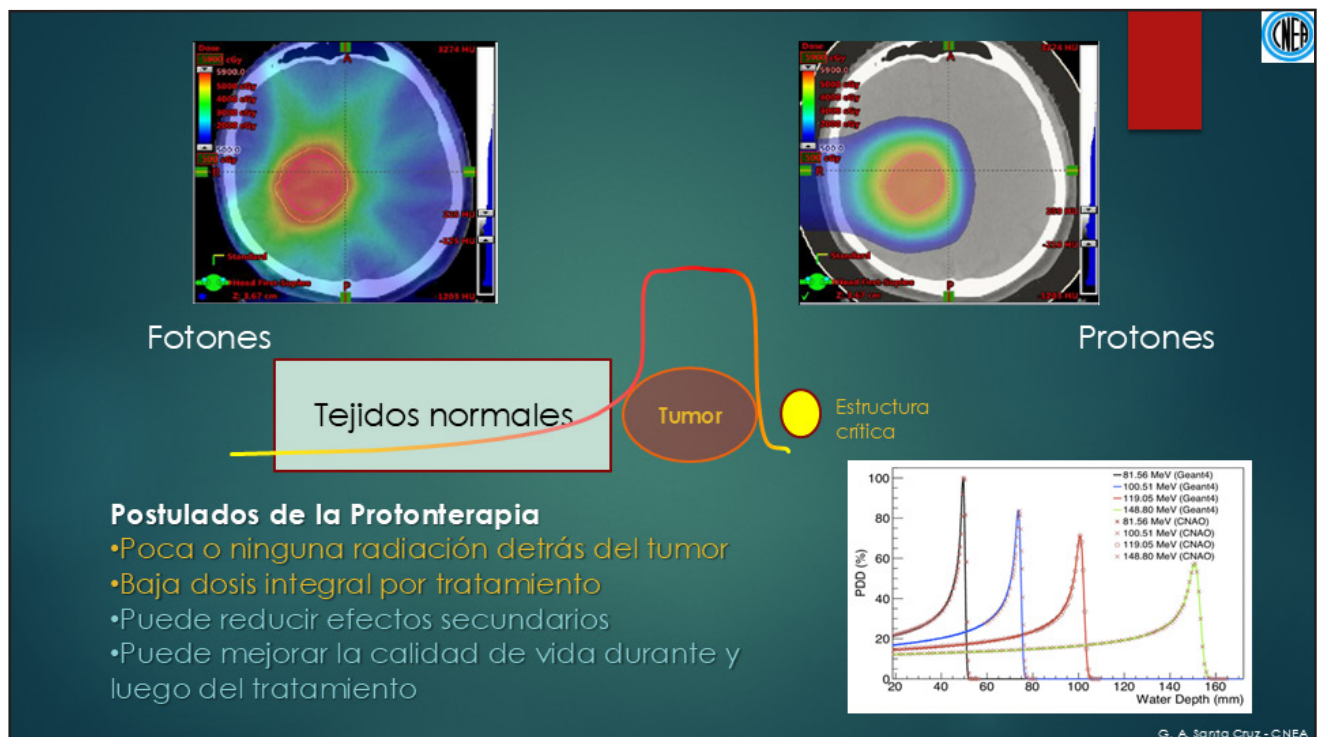


Figura 1. Comparación de dosis en tejido sano frente a radioterapia convencional (fotones).

sensibles a la radiación, donde incluso pequeñas dosis pueden causar déficits funcionales significativos. Ejemplos paradigmáticos incluyen:

- Tumores de la Base del Cráneo: como cordomas y condrosarcomas, que a menudo envuelven nervios craneales y el tronco encefálico.
- Tumores Cerebrales y de la Médula Espinal: donde la preservación del tejido neural sano es vital.
- Cánceres de Cabeza y Cuello: para minimizar la dosis en glándulas salivales (reduciendo xerostomía), estructuras ópticas (nervio óptico, quiasma, retina), oído interno, y mucosa oral/faríngea (reduciendo mucositis y disfagia).
- Melanoma Ocular: históricamente, una de las primeras indicaciones para protonterapia, permitiendo entregar altas dosis al tumor con preservación del globo ocular y la visión en muchos casos.
- Cáncer de Pulmón: especialmente tumores centrales o apicales, para reducir la dosis al pulmón sano contralateral, corazón, esófago y médula espinal.
- Tumores Hepáticos (Carcinoma Hepatocelular): para tratar el tumor minimizando la dosis al hígado sano remanente, crucial en pacientes con cirrosis subyacente.
- Cáncer de Esófago y Páncreas: tumores a menudo rodeados por múltiples órganos sensibles.

- Cáncer de Próstata: aunque más controvertido por la existencia de alternativas de fotones muy precisas (IMRT/VMAT, SBRT), la protonterapia puede reducir la dosis en recto y vejiga, potencialmente disminuyendo toxicidades gastrointestinales y genitourinarias.
- Sarcomas: especialmente los localizados cerca de estructuras críticas.
- Cáncer de Mama: particularmente en el lado izquierdo o en casos que requieren irradiación de ganglios linfáticos internos mamarios, para reducir la dosis al corazón y pulmón.
- Casos de Reirradiación: en pacientes que han recibido previamente radioterapia en una misma región anatómica, los tejidos sanos ya han acumulado una dosis significativa de radiación, limitando la posibilidad de un segundo tratamiento con fotones. La alta conformalidad y la ausencia de dosis de salida de los protones pueden hacer factible una reirradiación segura en casos seleccionados, ofreciendo una opción curativa o paliativa que de otro modo no estaría disponible.

A pesar de estas indicaciones, es crucial reconocer las limitaciones y controversias. Si bien las ventajas dosimétricas (distribución física de la dosis) son innegables, la traducción de estas ventajas en beneficios clínicos demostrables (mejor supervivencia, mejor control tumoral, reducción significativa de toxicidades clínicamente relevantes) requiere evidencia de alta calidad, proveniente de ensayos clínicos aleatorizados los cuales no son frecuentes,

esencialmente por cuestiones éticas (dado que, generalmente, las distribuciones de dosis de protones son superiores, como ya se ha comentado). Para muchas indicaciones en adultos, esta evidencia que compara protonterapia con las técnicas de fotones más avanzadas (como IMRT o VMAT) aún es limitada, está en curso o ha arrojado resultados no concluyentes. Por lo tanto, la selección de pacientes debe ser cuidadosa y basada en criterios bien definidos. No todos los pacientes con cáncer son candidatos idóneos para protonterapia y, en muchos casos, la radioterapia de fotones avanzada puede ofrecer resultados clínicos equivalentes con un costo considerablemente menor. La justificación clínica más robusta sigue centrada en aquellos escenarios donde la reducción de la dosis a tejido sano es críticamente importante, ya sea por la vulnerabilidad intrínseca del paciente (niños o niñas) o por la localización tumoral (proximidad a órganos vitales). La extensión a indicaciones más prevalentes en adultos requiere una evaluación continua y rigurosa de la evidencia clínica y una evaluación de la relación costo-beneficio, en comparación con las alternativas terapéuticas establecidas.

■ II. PANORAMA DE LA PROTONTERAPIA: AMÉRICA LATINA EN EL CONTEXTO GLOBAL

A. ESTADO ACTUAL EN AMÉRICA LATINA

La adopción de la protonterapia en América Latina se encuentra en una fase extremadamente temprana, marcando un contraste significativo con otras regiones del mundo. A la fecha, no existen centros de protonterapia clínicamente operativos en ningún país de la región. El panorama actual se caracteriza por un único proyecto en fase avanzada de puesta en marcha (Argentina) y

algunas iniciativas o propuestas en etapas preliminares en otros países.

LA PROTONTERAPIA Y AMÉRICA LATINA

La situación actual revela una brecha considerable entre la necesidad potencial estimada y la capacidad instalada o proyectada. Estimaciones basadas en una cifra conservativa (aproximadamente 120 pacientes por millón de habitantes por año) sugieren que solo en Sudamérica, más de 50.000 pacientes por año podrían beneficiarse de la protonterapia, lo que requeriría más de 80 centros (equipados con 2 salas, considerando una capacidad típica en dos turnos diarios de alrededor de 300 pacientes/año por sala).

En base a estimaciones basadas en la cifra conservativa antes mencionada, podemos calcular el número específico de pacientes que

se beneficiarían de la protonterapia para los países de América del Sur. Como ejemplos, en Argentina el número de pacientes potencialmente beneficiados por año ascendería a 5.200 (equivalente a 16 salas de protonterapia). Esa misma estimación resultaría en más de 25.000 pacientes candidatos para Brasil, el país de mayor población de la región.

Según estadísticas del Hospital Garrahan, la principal institución pública en Argentina dedicada a la atención pediátrica, los principales tipos de cáncer en niños de 0 a 19 años son las enfermedades hematológicas (leucemias, por ejemplo), cáncer del Sistema Nervioso Central (SNC) y una variedad de tumores sólidos. La mayoría de los pacientes con cáncer del SNC recibirán radioterapia como parte del tratamiento. Si consideramos solamente los pacientes pediátricos con patologías del SNC en nuestro país llegamos a

totalizar alrededor de 300 pacientes por año. Esto significa que una sola sala puede dedicarse por completo a estos pacientes. Alrededor de 1900 pacientes pediátricos por año con patologías del SNC son candidatos para protonterapia, de nuestro país y provenientes de los países vecinos, llegando a totalizar más de 2800 pacientes pediátricos con patologías del SNC por año considerando toda América del sur. Vemos así que existe una necesidad real de implementar esta modalidad en la región, sólo considerando la población pediátrica.

Es importante destacar el hecho de que existe una diferencia notable en cuanto a los resultados clínicos y la supervivencia general para los pacientes con cáncer pediátrico, en términos del acceso a terapias avanzadas en países de bajos o medianos ingresos. En los países de altos ingresos, la disponibilidad y la asequibi-



Figura 2.a. Fachada del Centro Argentino de Protonterapia (CeArP).



Figura 2.b. Ubicación dentro de la Ciudad de Buenos Aires del Centro Argentino de Protonterapia (CeArP), actualmente en etapa de puesta en marcha.

lidad de los tratamientos hacen que los niños tengan una mejor supervivencia que en los países con bajos ingresos. El peor escenario es cuando los niños mueren sin tratamiento o sin cuidados paliativos o analgésicos, situación frecuente en países de medianos a bajos ingresos.

EL CENTRO ARGENTINO DE PROTONTERAPIA

Argentina lidera la introducción de esta tecnología en la región con el Centro Argentino de Protonterapia (CeArP), Figura 2a. Se encuentra en etapa de puesta en marcha y está destinado a ser el primer centro de su tipo en América Latina. Está ubicado (Figura 2b) en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en un predio adyacente al Instituto de Oncología Ángel H. Roffo y vecino al Centro de Diagnóstico Nuclear de la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA).

Es un proyecto de carácter público, fruto de la colaboración entre la CNEA -la institución promotora del proyecto-, realizado en el marco del Plan Nacional de Medicina Nuclear -creado por una resolución ministerial en el año 2014-, junto con la Universidad de Buenos Aires (UBA) y la empresa estatal de alta tecnología INVAP. La gestión operativa estará a cargo de la Fundación Centro Argentino de Protonterapia, creada conjuntamente por la CNEA y la UBA.

El corazón del área de protonterapia es un sistema Proteus®PLUS del fabricante belga IBA (*Ion Beam Applications*), que incluye un ciclotrón modelo C230 capaz de acelerar protones hasta 230 MeV. Contará con dos salas de tratamiento equipadas con ganimies rotatorios que utilizan la técnica de *Pencil Beam Scanning* (PBS) (Figura 3). Adicionalmente, el CeArP contará con un área exclusi-

vamente dedicada a investigación, el Laboratorio Argentino de Investigación y Desarrollo en Protonterapia - LAIDEP. El LAIDEP dispondrá de una sala con un haz de protones PBS fijo horizontal, idéntico al de las salas clínicas y destinado enteramente a investigación y desarrollo. Poseerá ocho laboratorios dedicados a diferentes áreas: radiobiología, física de haces de protones, electrónica, dosimetría y detectores de radiación, cálculo avanzado, entre otras. Contará además con oficinas, sala de reuniones y conferencias y espacio para la estadía de investigadoras/es nacionales e internacionales. El centro también albergará equipos de radioterapia convencional de última generación (Acelerador Lineal Versa HD® de la empresa Elekta, un sistema de radiocirugía CyberKnife® de la empresa Accuray) y equipos de diagnóstico por imagen avanzados (Resonancia Magnética, Tomógrafo Computarizado de Energía Dual

marca GE, primero de su tipo en nuestro país).

La instalación del ciclotrón, líneas de haz y salas comenzó a mediados de 2024 (Figura 4). Se estima que los ensayos de comisionamiento podrían iniciarse en la segunda mitad de 2026, con la expectativa de tratar a los primeros pacientes entre finales de 2026 y principios de 2027.

Se estima que cada sala de tratamiento podría atender hasta 300 pacientes por año. El centro en su conjunto, incluyendo las modalidades convencionales, podría tener una capacidad anual de unos 1.700 pacientes. La inversión inicial fue importante (reportada en 150 millones de USD), y financiada con fondos públicos.

Frente a esto, el único proyecto tangible a corto plazo es el CeArP en Argentina, con dos salas clínicas.

Esto indica que, incluso tras su inauguración, el acceso a la protonterapia seguirá siendo extremadamente limitado para la vasta mayoría de pacientes latinoamericanos con indicación médica.

El modelo de desarrollo del CeArP, basado en una fuerte colaboración científico-tecnológica (CNEA-UBA-INVAP) gestionado a través de una fundación sin fines de lucro, aunque con dependencia inicial de un proveedor tecnológico internacional (IBA), podría servir de referencia para futuros proyectos. Combina el aprovechamiento de capacidades locales existentes en áreas como la tecnología nuclear, la investigación científica y académica en hadronterapia y la ingeniería, con la adquisición de tecnología especializada de alta complejidad. Un modelo aplicable de mayor autonomía tecnológica, explotando capacidades nacionales preexistentes (como la aplicación de la Tera-

pia por Captura en Boro, BNCT, con aceleradores, proyecto desarrollado íntegramente por la CNEA) podría llevarse a cabo contando con estas capacidades locales en tecnologías nucleares, aunque enfrenta el desafío de asegurar el financiamiento a largo plazo. Estos enfoques representan vías alternativas para la adopción de la protonterapia en la región, cada una con sus ventajas y desventajas en términos de velocidad de implementación, costo, dependencia tecnológica y desarrollo de capacidades locales.

B. BREVE COMPARATIVA CON OTRAS REGIONES DEL MUNDO (NORTEAMÉRICA, EUROPA, ASIA)

El estado incipiente de la protonterapia en América Latina contrasta fuertemente con la situación en otras regiones del mundo, donde la tecnología está considerablemente más establecida y en expansión:

Características generales

HARDWARE
 Dos salas de tratamiento, con gantries de 360°+PBS+CBCT
 Técnicas de verificación / adaptación: estereoscópica oblicua y ortogonal.
 Una instalación de I+D+PBS+Laboratorios
 Ciclotrón de 230 MeV + sistema de transporte de haz + selector de E para las tres salas
 Acelerador lineal de alta energía (Versa HD)
 SBRT (Cyberknife)
 Resonador magnético 1.5 Tesla
 TAC de planificación, ESPECTRAL
 Accesorios de inmovilización, anestesia
 Sistemas y dispositivos de dosimetría

SOFTWARE
 Sistemas de planificación de tratamiento
 Sistemas de posicionamiento robótico
 Sistemas de seguridad
 Sistemas de Información Oncológica
 Software no clínico para I+D



G. A. Santa Cruz - CNEA

Figura 3. Equipamiento del CeArP, instalado en las salas de imágenes y tratamiento.



Figura 4. Ingreso del ciclotrón al búnker del CeArP (junio de 2024).

- **Distribución Global:** la gran mayoría de los centros de protonterapia operativos y en construcción se concentran en Norteamérica, Europa y Asia (Figura 5). La base de datos de PTCOG (*Particle Therapy Co-operative Group*, <https://ptcog.online/>) lista más de 140 centros operativos a nivel mundial (de protones y de iones de carbono) a principios de 2026, con decenas adicionales en construcción o planificación.
- **Norteamérica:** lidera el mercado global, con Estados Unidos concentrando el mayor número de centros operativos del mundo en un único país, operados en su gran mayoría por instituciones privadas.
- **Europa:** posee una red significativa y creciente de centros de protonterapia distribuidos en numerosos países, incluyendo Alemania, Francia, Italia, Suiza, Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Polonia, Suecia y el Reino Unido. Además, hay una notable expansión en curso, con múltiples centros en construcción o planificación, destacando el caso de España que está desarrollando una red nacional de protonterapia con varias unidades.
- **Asia:** es otra región con una adopción muy significativa y en rápido crecimiento. Japón tiene una larga trayectoria y un número considerable de centros operativos, tanto de protones como de iones de carbono. China está experimentando una expansión exponencial, con varios centros ya operativos y un gran número de proyectos en construcción o planificación, posicionándose como un mercado clave. Corea del Sur y Taiwán también cuentan con múltiples instalaciones operativas y en desarrollo. India ha comenzado igualmente a implementar esta tecnología.
- **Otras Regiones (África, Medio Oriente):** la presencia de la protonterapia es también muy limitada. Sudáfrica tuvo un centro histórico operativo durante muchos años. Se reportan proyectos en desarrollo en Egipto y Emiratos Árabes Unidos, y un centro operativo en Israel. Al presente, no existen centros operativos en el continente africano.
- **América Latina:** como se detalló anteriormente, se encuentra tomando sus primeros pasos, sin centros operativos y solo un proyecto (CeArP) próximo a iniciar actividades.

Este marcado desfase entre América Latina y las regiones de Europa, Asia y América del Norte no es meramente cuantitativo. Refleja, muy probablemente, diferencias estructurales profundas en los niveles de inversión pública en salud y desarrollo científico-tecnológico, la accesibilidad a equipamiento de primera

- (más de 30 años) es comparable al costo de 8-9 instalaciones con aceleradores lineales cuya vida útil es 3 veces menor que la de una instalación de protonterapia (la cual puede extenderse aún más sin perjuicio de la calidad de la misma).
- **Costos Operativos Elevados:** más allá de la inversión inicial, los gastos anuales de funcionamiento son sustanciales y continuos. Los principales componentes incluyen:
 - **Utilidades:** principalmente el consumo de electricidad de los aceleradores y sistemas asociados, aunque generalmente menor que los costos de personal y mantenimiento.
 - **Costos Indirectos y Amortización:** estos pueden ser el componente más grande del costo total, especialmente en centros independientes o durante la fase inicial de operación con bajo volumen de pacientes. Incluyen la amortización del equipo y la infraestructura (si no es considerado costo hundido, como en el caso del CeArP), eventualmente costos financieros (intereses de préstamos), gastos administrativos y generales.
 - **Operación, mantenimiento y Servicio Técnico:** los contratos de servicio para equipos tan complejos son costosos, representando una parte importante del presupuesto operativo anual (estimado en 1.2 millones USD/año para una sala única y 3-4 millones USD/año para un centro multi-sala) pudiendo estimarse globalmente en un 21% del costo operativo total.
 - **Personal Especializado:** se requiere un equipo multidisciplinario altamente calificado (físicos/as médicos/as, oncólogos/as radioterapeutas, técnicos/as, dosimetristas, enfermeros/as), cuyos salarios (que deben ser competitivos considerando los valores “de mercado” en el ámbito privado) representan un costo fijo significativo, especialmente en un centro de múltiples salas y modalidades. Aun así, estos profesionales pueden desempeñarse gestionando varias modalidades a la vez con el consiguiente aumento en los ingresos del centro, compensando la cantidad de personal asistencial.
 - **Costo por Tratamiento Elevado:** como resultado de los altos costos fijos y operativos, el costo por fracción o por curso completo de tratamiento para un paciente es considerablemente más alto que el de la radioterapia convencional avanzada. Las estimaciones sugieren que la protonterapia puede costar entre 2 y 3 veces más por curso completo de tratamiento que la radioterapia de fotones. Sin embargo, si al costo del tratamiento se le suma el costo del abordaje de los eventos adversos, que pueden existir por varios años, se ha demostrado que, para las patologías de indicación como el meduloblastoma pediátrico, el costo total del tratamiento y seguimiento del paciente luego de la protonterapia es significativamente menor que con radioterapia convencional.
 - **Dependencia de Economías de Escala:** la estructura de costos, dominada por la inversión fija y los gastos indirectos, implica que la viabilidad económica del centro es muy sensible al volumen de pacientes tratados. A medida que aumenta el número de pacientes y se acerca a la capacidad máxima, los costos fijos se distribuyen entre más tratamientos, reduciendo significativamente el costo unitario. Sin embargo, alcanzar y mantener un alto volumen de pacientes puede ser un desafío, especialmente al principio y en mercados con sistemas de referencia y reembolso aún no establecidos para esta tecnología. Esto subraya la importancia crítica de una planificación cuidadosa de la demanda, la gestión eficiente de las derivaciones y la existencia de mecanismos de financiación sostenibles.

B. CAPITAL HUMANO: NECESIDAD DE PERSONAL ALTAMENTE ESPECIALIZADO Y PROGRAMAS DE FORMACIÓN

Tan crucial como el financiamiento es la disponibilidad de personal adecuadamente capacitado, lo cual representa otro cuello de botella importante para la adopción de la protonterapia en la región.

- **Equipos Multidisciplinarios Especializados:** la operación segura y eficaz de un centro de protonterapia depende de un equipo coordinado de profesionales con formación específica, que incluye oncólogos/as radioterapeutas, físicos/as médicos/as, dosimetristas, técnicos/as en radioterapia (operadores del equipo), personal de enfermería oncológica, ingenieros/as de operación y mantenimiento y personal de soporte.
- **Rol Crítico del profesional de física médica:** estos profesionales desempeñan un papel central

e indispensable. Son responsables de la aceptación y puesta en servicio del equipamiento, el desarrollo y mantenimiento de los programas de garantía de calidad, la dosimetría clínica (cálculo y verificación de dosis), la planificación de tratamientos complejos, la implementación de nuevas técnicas, la supervisión técnica del mantenimiento y, fundamentalmente, la garantía de la protección radiológica para pacientes, personal y público. Su formación requiere un nivel académico avanzado (típicamente maestría o doctorado en física médica o campos afines) complementado con un entrenamiento clínico supervisado extenso y específico en el área de la radioterapia.

- **Formación de Oncólogos/as Radioterapeutas:** Los especialistas en oncología radioterápica necesitan adquirir conocimientos específicos sobre las indicaciones clínicas apropiadas para la protonterapia, las ventajas y limitaciones de la técnica, los métodos de planificación de tratamiento (incluyendo delineación de volúmenes y evaluación de planes), el manejo de posibles toxicidades y el seguimiento de los pacientes tratados con protones.
- **Escasez Regional de Personal:** América Latina enfrenta, en general, un déficit de profesionales adecuadamente formados en radioterapia avanzada y física médica. En Argentina, a través de la red de centros de medicina nuclear y radioterapia y mediante carreras de grado y posgrado dictadas en los tres institutos de CNEA, la formación y especialización en estas áreas de vacancia hace que localmente se puedan formar, aunque deficitariamente, profesionales alta-

mente capacitados en las aplicaciones nucleares a la salud, del país y de la región.

- **Necesidad de Programas de Formación Dedicados:** dada la complejidad inherente a la física de partículas, la dosimetría de protones y la operación de los equipos, se requieren programas de formación y capacitación específicos y de alta calidad. Iniciativas como las guías de formación académica y clínica para físicos médicos desarrolladas por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) en colaboración con la Asociación Latinoamericana de Física Médica (ALFIM) buscan establecer y armonizar estándares en la región. El OIEA también apoya programas de maestría regionales, como el iniciado en Chile. Proyectos como el CeArP en Argentina reconocen esta necesidad e incluyen explícitamente un componente de investigación y desarrollo (LAI-DEP) que también servirá como plataforma para la formación de capital humano, con potencial impacto regional.

La inversión en equipamiento de protonterapia debe ir necesariamente acompañada de una estrategia robusta y sostenida para desarrollar el capital humano requerido. Sin físicos/as médicos/as, oncólogos/as, técnicos/as y dosimetristas adecuadamente formados y en número suficiente, los centros no podrán operar de manera eficiente y a plena capacidad. La creación de programas de formación nacionales y regionales, idealmente coordinados y con reconocimiento mutuo, junto con políticas para mejorar el atractivo y la retención de estos profesionales, es un prerrequisito fundamental para la viabilidad a largo plazo de la protonterapia en América Latina.

C. MARCO REGULATORIO: COMPLEJIDAD EN EL PROCESO DE LICENCIAMIENTO Y APROBACIONES

La implementación de cualquier instalación de radioterapia está sujeta a una estricta supervisión regulatoria, y esto es particularmente cierto para tecnologías complejas y novedosas como la protonterapia.

- **Múltiples Autoridades y Normativas:** en América Latina, la regulación de estas instalaciones suele involucrar a diversas entidades gubernamentales. Por un lado, las autoridades de seguridad nuclear y radiológica (como la Autoridad Regulatoria Nuclear - ARN en Argentina, la *Comissão Nacional de Energia Nuclear* - CNEN en Brasil, o la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias - CNSNS en México) son responsables de licenciar la instalación, el equipamiento y el personal desde la perspectiva de la protección radiológica contra las radiaciones ionizantes. Por otro lado, las autoridades sanitarias (como ANMAT en Argentina, ANVISA en Brasil, COFEPRIS en México, ISP en Chile) regulan los aspectos relacionados con la habilitación sanitaria del establecimiento, la aprobación de los dispositivos médicos, las buenas prácticas clínicas y, en algunos casos, también aspectos de seguridad radiológica en el ámbito médico. Cada país tiene su propio conjunto de leyes, decretos, resoluciones y normas técnicas específicas.
- **Complejidad y Potenciales Retrasos:** navegar este entramado regulatorio multi-agencia puede ser un proceso complejo, prolongado y burocrático. La necesidad de obtener múltiples licencias y permisos (para cons-

trucción, puesta en marcha, operación, importación de equipos, personal, etc.) de diferentes entidades, cada una con sus propios requisitos y tiempos de evaluación, puede generar demoras significativas en la puesta en marcha de los proyectos.

- Falta de Experiencia Específica: dado que la protonterapia es una tecnología nueva para la región, es probable que muchas agencias regulatorias nacionales carezcan de la experiencia y los criterios técnicos específicos para evaluar y licenciar estas instalaciones de manera eficiente y estandarizada. Esto puede generar incertidumbre tanto para los promotores de los proyectos como para los propios reguladores.

- Necesidad de Armonización y Guías Específicas: conscientes de este desafío, existen esfuerzos para desarrollar guías y armonizar criterios. El Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores Radiológicos y Nucleares (FORO), con el apoyo técnico del OIEA y la colaboración de entidades con experiencia como el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) de España, está trabajando en la elaboración de guías específicas para el licenciamiento de instalaciones de protonterapia en la región. A nivel regional, también hay iniciativas para una mayor convergencia regulatoria en el ámbito de medicamentos y dispositivos médicos, como la propuesta Agencia de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (AMLAC). La adopción de estas guías internacionales y la colaboración entre las agencias reguladoras de los diferentes países serán fundamentales para facilitar la introducción segura y

eficiente de la protonterapia.

La adaptación de los marcos regulatorios existentes, la capacitación del personal de las agencias reguladoras y la adopción de estándares internacionales armonizados son pasos necesarios para superar la barrera regulatoria y asegurar que la implementación de la protonterapia se realice bajo condiciones óptimas de seguridad y calidad.

D. SUSTENTABILIDAD FINANCIERA: MODELOS DE FINANCIAMIENTO Y REEMBOLSO EN SISTEMAS DE SALUD REGIONALES

Asegurar la viabilidad económica a largo plazo de los centros de protonterapia dentro del contexto de los sistemas de salud latinoamericanos es un desafío mayor.

- Contexto Fiscal y Sanitario Regional: los sistemas de salud en América Latina y el Caribe operan en un contexto de restricciones fiscales, a menudo con un gasto público en salud insuficiente para cubrir las necesidades crecientes de la población y avanzar hacia la cobertura universal de salud (CSU). La Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) recomienda un gasto público en salud de al menos el 6% del Producto Interno Bruto (PIB) como referencia para reducir inequidades, meta que muchos países de la región no alcanzan. Además, los sistemas suelen estar fragmentados, con altos niveles de gasto de bolsillo por parte de los pacientes, lo que genera barreras financieras al acceso.
- Impacto Presupuestario de la Protonterapia: el gran costo de inversión y operación de la protonterapia plantea un desa-

fío mayúsculo para su incorporación en los presupuestos de salud, tanto públicos como privados. La decisión de financiar esta tecnología compite directamente con otras prioridades sanitarias, incluyendo intervenciones de salud pública de probada costo-efectividad o el fortalecimiento de la atención primaria.

- Cobertura y Reembolso: la falta de mecanismos claros y adecuados de cobertura y reembolso por parte de los financiadores (sean estos sistemas públicos, seguros sociales o aseguradoras privadas) es una barrera crítica. Incluso en países desarrollados, obtener la autorización y el reembolso para tratamientos de protonterapia puede ser un proceso complejo y no siempre garantizado. En América Latina, donde la tecnología es nueva y la evidencia de costo-efectividad local es inexistente, definir políticas de cobertura y tarifas de reembolso justas y sostenibles será un paso crucial pero difícil.
- Necesidad de Modelos de Financiamiento Sostenibles: la viabilidad a largo plazo requiere el desarrollo de modelos de financiamiento que vayan más allá de la inversión inicial y aseguren la cobertura de los elevados costos operativos recurrentes. Esto podría implicar una combinación de fuentes: asignaciones presupuestarias públicas directas (especialmente si se prioriza como política nacional), contratos con seguros sociales y privados, fondos específicos para tecnologías de alto costo, cooperación internacional, o incluso ingresos por investigación o atención a pacientes internacionales (turismo médico). La sustentabilidad

financiera es esencial no solo para la supervivencia del centro, sino para garantizar un acceso equitativo y predecible para los pacientes que lo necesiten.

- Rol de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS): las decisiones sobre la adopción, cobertura y reembolso de tecnologías costosas como la protonterapia deberían fundamentarse en procesos sistemáticos y transparentes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS). Estos análisis evalúan la evidencia disponible sobre eficacia clínica, seguridad, impacto organizacional, consideraciones éticas y sociales, y, crucialmente, el análisis económico (costo-efectividad, impacto presupuestario) en el contexto específico del sistema de salud local. Si bien algunos países de la región han avanzado en la institucionalización de la ETS, su aplicación y vinculación con la toma de decisiones aún es heterogénea.
- Dilemas de Priorización y Equidad: dado el alto costo y la capacidad limitada inicial, la introducción de la protonterapia inevitablemente plantea complejos dilemas éticos y de equidad. ¿Cómo priorizar el acceso entre los pacientes candidatos? ¿Cómo asegurar que la inversión en esta tecnología de punta no desvíe recursos indispensables de áreas con mayor impacto poblacional o que benefician a poblaciones más vulnerables? Es fundamental que las políticas de implementación busquen activamente mitigar las inequidades y se alineen con los principios de solidaridad y justicia social que deben guiar a los sistemas de salud universales.

La justificación de una inversión tan cuantiosa como la protonterapia en América Latina requiere, por tanto, una argumentación que trascienda la mera demostración de ventajas técnicas o dosimétricas. Exige un análisis económico riguroso adaptado a la realidad local, que demuestre que el beneficio clínico adicional (principalmente en términos de reducción de toxicidad y mejora de calidad de vida para indicaciones seleccionadas) justifica el costo incremental frente a las alternativas disponibles. Asimismo, requiere una estrategia financiera clara y sostenible, integrada en las políticas de salud nacionales, que asegure un acceso lo más equitativo posible y no comprometa la sustentabilidad global del sistema de salud.

E. ACCESO Y LOGÍSTICA: BARRERAS GEOGRÁFICAS PARA LOS PACIENTES

Incluso si se superan los desafíos financieros, de personal y regulatorios, la naturaleza inherentemente centralizada de la protonterapia crea importantes barreras geográficas y logísticas para el acceso de los pacientes en la vasta y diversa geografía latinoamericana.

- Concentración Geográfica Inevitable: debido a la enorme inversión requerida y la complejidad técnica, los centros de protonterapia se instalan necesariamente en un número muy limitado de ubicaciones, generalmente en grandes capitales o ciudades, e idealmente cercanos a hospitales universitarios de alta complejidad. Esta centralización es una consecuencia directa de los factores económicos y técnicos. Un ejemplo claro de esta asociación se aprecia en el CeArP, instalado vecino al Instituto de

Oncología Ángel Roffo y al Centro Diagnóstico Nuclear.

- Exacerbación de la Brecha Urbano-Rural: el acceso a servicios de salud especializados y tecnología médica avanzada ya presenta una marcada desigualdad entre las áreas urbanas y las zonas rurales o remotas en la mayoría de los países latinoamericanos. La protonterapia, al ser una tecnología de avanzada y de un costo mayor, inevitablemente agudizará esta disparidad, pudiendo quedar fuera del alcance práctico de la mayoría de la población que no reside en las proximidades de los pocos centros existentes si no existe una política de salud a nivel nacional que reduzca esta desigualdad.
- Necesidad de Desplazamiento y Estadía Prolongada: los pacientes que residan lejos del centro de protonterapia deberán afrontar la necesidad de viajar, a menudo largas distancias, y permanecer cerca de la institución durante todo el curso del tratamiento. Dado que la protonterapia, al igual que la radioterapia convencional, se administra típicamente en fracciones diarias durante varias semanas (variable, dependiendo del caso), esto implica una estadía prolongada fuera del hogar.
- Costos Indirectos y Carga para el Paciente: este desplazamiento genera una carga económica adicional significativa para los pacientes y sus familias, que va más allá del costo directo del tratamiento médico. Incluye gastos de transporte (a menudo para el paciente y un acompañante), alojamiento, alimentación y otros costos de vida

durante semanas, además de la posible pérdida de ingresos laborales tanto para el paciente como para quien lo acompaña. Estos costos indirectos pueden ser prohibitivos para muchas familias, convirtiéndose en una barrera de acceso insuperable, incluso si el tratamiento en sí estuviera cubierto por el sistema de salud.

- **Complejidad Logística y Soporte Social:** la gestión de estos pacientes requiere una infraestructura logística y de apoyo bien organizada. Esto incluye sistemas eficientes de derivación desde hospitales de origen, coordinación de citas, asistencia para encontrar alojamiento asequible, apoyo psicosocial para pacientes y familias lejos de su red de contención habitual y coordinación con los equipos médicos locales para el seguimiento post-tratamiento. El CeArP se concibe como un centro de derivación a nivel nacional e incluso regional, lo que implica la necesidad de desarrollar estos mecanismos de soporte.

La planificación e implementación de un centro de protonterapia en América Latina no puede limitarse a la construcción del edificio y la instalación del equipo. Debe incluir, desde el inicio, una estrategia integral para abordar las barreras geográficas y logísticas, con medidas concretas para apoyar a los pacientes que necesiten viajar (como subsidios, convenios con alojamientos, redes de transporte, programas de asistencia social). Sin estas medidas, el acceso a esta tecnología avanzada quedará restringido a una minoría de la población, principalmente aquellos que residen cerca del centro o que tienen los recursos económicos para afrontar los costos indirectos del desplazamiento, contradiciendo los principios de equidad que deben

regir los sistemas de salud públicos.

■ IV. OPORTUNIDADES ESTRATÉGICAS DE LA PROTONTERAPIA PARA LA REGIÓN

A pesar de los considerables desafíos, la adopción de la protonterapia también presenta oportunidades estratégicas significativas para mejorar la atención oncológica, impulsar la innovación y fortalecer el capital humano en América Latina.

A. AVANCES CLÍNICOS: MEJORA DE RESULTADOS EN CÁNCERES PEDIÁTRICOS Y COMPLEJOS

La oportunidad primordial reside en el potencial de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de grupos específicos de pacientes oncológicos en la región.

- **Beneficio Directo para Pacientes:** ofrecer protonterapia localmente brindaría acceso a un tratamiento potencialmente superior, en términos de reducción de toxicidades agudas y tardías, para niños con cáncer y adultos con tumores en localizaciones anatómicamente complejas o cercanas a órganos críticos. Esto podría traducirse no solo en una mejor tolerancia al tratamiento y una mejor calidad de vida post-tratamiento, sino también potencialmente en una mayor supervivencia a largo plazo, al disminuir las comorbilidades graves y el riesgo de segundos cánceres inducidos por la radiación.
- **Reducción de Derivaciones al Extranjero:** actualmente, un número limitado pero significativo de pacientes latinoamericanos con indicaciones claras para protonterapia (principalmente niños o casos muy complejos) son derivados a centros en Estados Unidos o Europa. Estos

tratamientos en el extranjero implican costos extremadamente elevados para los sistemas de salud públicos, los seguros o las propias familias, además de ser una experiencia compleja al ser la relación institución-paciente muy diferente a la que le es familiar a gente de nuestra región. Disponer de centros de protonterapia en Latinoamérica permitiría aliviar la traumática experiencia de trasladarse al exterior y convivir con un lenguaje y costumbres diferentes, además de reducir drásticamente estos costos de derivación y las dificultades logísticas asociadas.

- **Acceso a Tratamiento de Vanguardia:** la implementación de la protonterapia posiciona a las instituciones y a los países que la adoptan en la frontera del conocimiento, la ciencia y la tecnología en oncología radioterápica. Esto no solo beneficia directamente a los pacientes tratados, sino que también puede elevar el estándar general de la atención oncológica en el país, actuar como un imán para atraer y retener a profesionales médicos y científicos de alto nivel, y mejorar la reputación internacional del sistema de salud.

B. INNOVACIÓN: POTENCIAL PARA POLOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO

La complejidad inherente a la protonterapia la convierte en un catalizador natural para la investigación y la innovación.

- **Fomento de la Investigación Clínica y Traslacional:** la presencia de un centro de protonterapia abre un vasto campo para la investigación clínica adaptada a la población local. Esto incluye la realización de ensayos clínicos comparativos (protones

vs. radioterapia convencional avanzada), estudios para optimizar las indicaciones y la selección de pacientes, evaluación de resultados a largo plazo (control tumoral, supervivencia, toxicidades tardías, calidad de vida), e investigación en técnicas de imagen y planificación avanzadas. Además, impulsa la investigación traslacional en áreas como la radiobiología de protones (estudio de la dosis isoefectiva a otra radiación de referencia, combinación con fármacos), el desarrollo de biomarcadores predictivos de respuesta o toxicidad, la dosimetría computacional y la física médica aplicada (desarrollo de algoritmos de cálculo, técnicas de control de calidad), el desarrollo de instrumentación nuclear específica para protones y neutrones de altas energías, la oferta de servicios especializados con haces de protones de altas energías como la calificación de electrónica satelital, reacciones nucleares con protones, formación de capital humano, etc.

- **Desarrollo Tecnológico Asociado:** si bien la tecnología central del acelerador y el gantry suele ser importada de proveedores internacionales especializados, la operación y optimización de un centro de protonterapia genera oportunidades para el desarrollo de tecnologías y capacidades locales en áreas complementarias. Esto puede incluir software de planificación de tratamiento y análisis de imágenes, sistemas de posicionamiento e inmovilización de pacientes, dispositivos para control de calidad y dosimetría, detectores de radiación, e incluso, a más largo plazo y con una inversión estratégica sostenida, el desarrollo de componentes propios

del sistema, como lo sugiere la participación de una institución de investigación y desarrollo en tecnología nuclear como la CNEA o una empresa tecnológica nacional como INVAP, en el proyecto CeArP.

- **Integración en Redes Internacionales:** Operar un centro de protonterapia facilita la integración de los investigadores y clínicos locales en las redes internacionales de colaboración científica y clínica en terapia de partículas. Esta participación permite el intercambio de conocimientos, la adopción de mejores prácticas, la participación en estudios multicéntricos globales y la visibilidad internacional de la producción científica local. La celebración de la conferencia PTCOG 63 en Buenos Aires, realizada en junio de 2025 por primera vez en toda América Latina es un claro ejemplo de esta oportunidad de integración.

La inversión en un centro de protonterapia, por lo tanto, puede trascender el ámbito puramente asistencial y actuar como un nodo de innovación. Puede generar un “efecto halo”, atrayendo talento, estimulando la investigación en disciplinas relacionadas (ingeniería biomédica, biofísica de las radiaciones, biología computacional, informática médica) y fortaleciendo el ecosistema científico-tecnológico del país o la región, generando beneficios que van más allá de la atención directa al paciente.

C. ATRACCIÓN REGIONAL

Dada la extrema escasez de centros de protonterapia en América Latina, las primeras instalaciones en operar tienen el potencial de convertirse en centros de referencia regionales, atrayendo pacientes de países vecinos.

- **Atracción de Pacientes Internacionales:** pacientes de países latinoamericanos sin acceso a protonterapia, que actualmente podrían ser derivados a Estados Unidos o a Europa (con costos muy elevados), podrían optar por tratarse en un centro regional si este ofrece calidad y costos competitivos. Esto podría generar una fuente adicional de ingresos para el centro, contribuyendo a su sustentabilidad financiera, y también beneficiar a la economía local a través de los gastos asociados al turismo médico (alojamiento, transporte, servicios para pacientes y acompañantes).
- **Mejora de la Viabilidad Económica:** mediante un análisis de costo-beneficio específico, la inclusión de los ingresos (médicos y no médicos) generados por el llamado “turismo médico” puede mejorar significativamente la rentabilidad y el retorno de la inversión del proyecto desde una perspectiva social amplia, haciendo la inversión más justificable. Sin embargo, la atracción de pacientes internacionales no es inmediata. Requiere que el centro ofrezca estándares de calidad clínica y seguridad comparables a los de centros internacionales establecidos, personal capaz de atender a pacientes en diferentes idiomas (principalmente español y portugués en el contexto latinoamericano), procesos administrativos y logísticos eficientes para pacientes extranjeros, y precios competitivos (considerando el costo total del tratamiento más viaje y estancia). Además, pueden ser necesarios acuerdos entre los sistemas de salud de los diferentes países para facilitar la derivación y el financiamiento de estos tratamientos transfronterizos.

El potencial del turismo médico es una oportunidad real, pero su materialización exige una estrategia deliberada y una inversión en calidad y servicios que posicionen al centro como una opción atractiva y confiable a nivel regional e internacional.

D. CAPACITACIÓN AVANZADA: ESTÍMULO A LA FORMACIÓN DE PROFESIONALES DE ALTA ESPECIALIZACIÓN

La introducción de una tecnología tan avanzada como la protonterapia actúa como un poderoso estímulo para el desarrollo del capital humano en el campo de la oncología radioterápica y la física médica.

- **Atracción y Desarrollo de Talento:** la oportunidad de trabajar con tecnología de punta y participar en investigación avanzada puede atraer a profesionales altamente calificados (tanto locales como extranjeros) y motivar a estudiantes a especializarse en estas áreas.
- **Creación de Programas de Formación Específicos:** la necesidad de personal capacitado impulsa la creación o el fortalecimiento de programas de posgrado (maestrías, doctorados), residencias médicas y de física médica, y cursos de entrenamiento clínico focalizados en protonterapia y técnicas asociadas (planificación 4D, IMPT, IGRT avanzada, control de calidad en terapias con partículas).
- **Retención de Profesionales:** ofrecer un entorno de trabajo estimulante, con acceso a tecnología de vanguardia y oportunidades de desarrollo profesional e investigación, puede contribuir a retener el talento local, reduciendo la “fuga de cerebros” ha-

cia países con mayor desarrollo tecnológico.

- **Impacto Regional en la Formación:** los centros pioneros en la región, como el CeArP, pueden convertirse en centros de referencia no solo para tratamiento, sino también para la formación de profesionales de otros países latinoamericanos. Esto puede generar un efecto multiplicador, elevando gradualmente el nivel de conocimiento y práctica de la oncología radioterápica en toda la región.

La inversión en protonterapia, por lo tanto, puede catalizar una mejora cualitativa en la formación de recursos humanos en oncología. Las habilidades y conocimientos adquiridos en el manejo de esta tecnología (física de partículas, dosimetría avanzada, control y disminución de las incertezas dosimétricas, aseguramiento de la calidad riguroso) son, en gran medida, transferibles y beneficiosos para mejorar la calidad y seguridad de otras modalidades de radioterapia avanzada basadas en fotones, generando un impacto positivo en el conjunto de la especialidad.

■ V. INICIATIVAS Y POLÍTICAS DE APOYO EN AMÉRICA LATINA

La viabilidad de la protonterapia en América Latina dependerá en gran medida del marco de políticas públicas y la articulación con el sector privado, las iniciativas institucionales y el apoyo de organismos internacionales y sociedades profesionales.

A. ROL DE ORGANISMOS INTERNACIONALES Y SOCIEDADES MÉDICAS

Diversas organizaciones juegan un papel importante en facilitar o guiar

la adopción de tecnologías como la protonterapia:

- **OIEA (IAEA):** Es un actor clave en la promoción del uso seguro y eficaz de las tecnologías nucleares y radiológicas en salud. Proporciona asistencia técnica, fomenta la cooperación regional, organiza programas de formación y capacitación y desarrolla normas y guías técnicas fundamentales (ej. guías para formación de físicos médicos, iniciativa “Rayos de Esperanza”).
- **OPS/OMS (Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud):** Se enfoca en el fortalecimiento general de los sistemas de salud, la promoción de la cobertura universal, la mejora del acceso a medicamentos y tecnologías esenciales, y el establecimiento de estándares éticos. Aunque no emite recomendaciones específicas sobre protonterapia en los documentos que ha generado, su marco conceptual sobre inversión en salud, sustentabilidad financiera, financiamiento equitativo y eliminación de barreras de acceso es directamente relevante para la toma de decisiones sobre esta tecnología.
- **CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe):** Aporta análisis económicos sobre la situación de los sistemas de salud en la región, incluyendo estudios sobre sustentabilidad financiera, que pueden informar las discusiones sobre la viabilidad de inversiones de alto costo.
- **ALATRO (Asociación Ibero Latinoamericana de Terapia Radiante):** Como principal sociedad científica de oncología radioterápica en la región, juega un rol

fundamental en la disseminación de conocimientos, la actualización profesional a través de congresos y cursos, y la promoción de estándares de práctica clínica. Su colaboración con sociedades científicas internacionales como ASTRO y ESTRO facilita el acceso a la información más reciente. Es un interlocutor clave para la comunidad médica regional.

- SAFIM (Sociedad Argentina de Física Médica): Es una asociación civil sin fines de lucro fundada en 1995 que nuclea a los profesionales e investigadores de la física médica en el país. Agrupa a físicos especialistas en radioterapia, medicina nuclear, diagnóstico por imágenes y radio-protección, Organiza periódicamente jornadas y congresos (como el Congreso Argentino de Física Médica) para compartir avances científicos e innovaciones tecnológicas, facilita el desarrollo de estudios básicos y aplicados para mejorar la seguridad del paciente y los tratamientos médicos. En el marco de sus reuniones científicas comienza a promoverse la temática de la hadronterapia en los últimos tiempos.
- ALFIM (Asociación Latinoamericana de Física Médica): Colabora estrechamente con el OIEA en la promoción y aplicación de estándares para la formación de físicos médicos en la región, un aspecto crítico para la protonterapia.
- PTCOG: Es la organización global de referencia para la terapia de partículas. Establece consensos, organiza la principal conferencia científica anual (la realización del PTCOG 63 en Buenos Aires en 2025, un hito

para la región), y mantiene la base de datos más completa sobre centros operativos y en desarrollo. La participación activa en PTCOG es esencial para cualquier centro que aspire a operar con estándares internacionales.

B. INTEGRACIÓN EN POLÍTICAS Y PLANES NACIONALES DE CÁNCER

Para que la protonterapia se desarrolle de manera estratégica y equitativa en América Latina, su adopción debería idealmente formar parte de una planificación nacional integral.

- Necesidad de Estrategia Nacional: la decisión de invertir en protonterapia no debería ser aislada, sino integrada en las políticas nacionales de salud y, específicamente, en los planes nacionales de control del cáncer (por ejemplo, a través del Instituto Nacional del Cáncer, INC). Esto implica una evaluación formal de su prioridad frente a otras necesidades oncológicas, la definición clara de su rol terapéutico, el establecimiento de criterios de indicación y acceso basados en evidencia y equidad, la planificación coordinada de la infraestructura y el capital humano, y la asignación de mecanismos de financiamiento y reembolso sostenibles a largo plazo.
- Situación Actual: como se mencionó la protonterapia aún no figura explícitamente en la mayoría de los planes nacionales de cáncer de la región. Su avance parece depender más de iniciativas puntuales de instituciones académicas, centros de investigación en tecnología nuclear o decisiones políticas específicas (como en Argentina), que de una estrategia nacional planificada en la mayoría de los países.

- Coordinación Intersectorial Requerida: la complejidad de la implementación exige una fuerte articulación entre múltiples actores: Ministerios de Salud, agencias de ciencia y tecnología, autoridades regulatorias (nucleares y sanitarias), universidades, hospitales, sociedades científicas y, potencialmente, el sector privado.

La falta de integración formal en las políticas nacionales de cáncer podría limitar la expansión de la protonterapia más allá de proyectos pioneros aislados. Una planificación gubernamental explícita, que defina el lugar de esta tecnología dentro del sistema de salud y asegure los recursos y la coordinación necesarios, parece indispensable para una adopción más amplia, sostenible y equitativa en el futuro.

■ VI. SÍNTESIS Y PERSPECTIVAS FUTURAS: OBSTÁCULOS Y POTENCIAL DE LA PROTONTERAPIA EN AMÉRICA LATINA

A. RECAPITULACIÓN DE LOS PRINCIPALES OBSTÁCULOS Y FACILITADORES

El análisis de la situación actual y las características de la protonterapia revela un panorama complejo para su adopción en América Latina, marcado por obstáculos significativos, pero también por facilitadores y oportunidades potenciales.

Obstáculos Principales:

- Costo elevado de la inversión inicial: la barrera más inmediata y universalmente reconocida es el gran costo tanto de la inversión inicial (equipamiento e infraestructura) como de la operación continua (mantenimiento, personal, utilidades). Estos costos son difíciles de justificar

y absorber dentro de los presupuestos de salud limitados de la región.

- **Déficit de Capital Humano:** la falta de un número suficiente de profesionales (físicos médicos, oncólogos radioterápicos, técnicos) con la formación y experiencia altamente especializada requerida es un cuello de botella crítico.
- **Complejidad regulatoria:** la necesidad de navegar marcos regulatorios multi-agencia, a menudo no adaptados específicamente para esta tecnología, puede generar retrasos e incertidumbre.
- **Incertidumbre sobre sustentabilidad financiera:** la ausencia de modelos claros y sostenibles de financiamiento y reembolso a largo plazo pone en riesgo la viabilidad económica de los centros, especialmente en sistemas de salud fragmentados y con alto gasto de bolsillo.
- **Acceso geográfico desigual:** la inevitable centralización de los centros crea barreras significativas de acceso para la mayoría de la población que reside lejos, exacerbando las inequidades existentes.
- **Evidencia Clínica Limitada:** si bien el beneficio es claro en pediatría y tumores raros/complejos, casos de reirradiaciones locales o tumores localizados en cercanías a estructuras críticas, la necesidad de desarrollo de evidencia robusta de su superioridad clínica en comparación con alternativas más económicas, para indicaciones más comunes en adultos, dificulta justificar la inversión a gran escala.

Facilitadores y Oportunidades Potenciales:

- **Beneficio Clínico Percibido:** el fuerte argumento clínico basado en la reducción de toxicidad para indicaciones pediátricas y tumores complejos es un motor importante del interés.
- **Iniciativas Pioneras:** proyectos como el CeArP en Argentina demuestran que la implementación es posible con voluntad política, inversión pública y colaboración interinstitucional.
- **Apoyo Internacional:** la asistencia técnica, las guías y los programas de formación de organismos como el OIEA y la experiencia de proveedores internacionales pueden facilitar la transferencia de tecnología y conocimiento.
- **Potencial de Innovación:** la oportunidad de establecer polos de investigación y desarrollo, formar capital humano avanzado y participar en redes científicas internacionales.
- **Turismo Médico Regional:** la posibilidad de atraer pacientes de países vecinos que no cuentan con esta tecnología.
- **Necesidad Clínica Insatisfecha:** la alta carga de cáncer en la región y las limitaciones de los tratamientos actuales para ciertos tumores crean una demanda potencial para terapias más avanzadas.

B. EVALUACIÓN DEL POTENCIAL DE DESARROLLO Y ADOPCIÓN FUTURA

Considerando el balance entre obstáculos y oportunidades, el escenario más probable para la protonterapia en América Latina en el mediano

plazo es el de una adopción lenta, gradual y altamente selectiva.

- Se espera que la expansión se limite a unos pocos centros de referencia, ubicados estratégicamente en los países con mayor capacidad económica, científica y política para sostener la inversión (inicialmente Argentina, potencialmente seguidos por Brasil, Chile o México si las iniciativas actuales prosperan).
- El enfoque clínico inicial se concentrará, lógicamente, en las indicaciones donde el beneficio es más evidente y el consenso internacional es mayor: oncología pediátrica, tumores de la base del cráneo, tumores irresecables y/o cercanos a órganos críticos, casos de reirradiación, etc. La expansión a indicaciones más prevalentes en adultos (como próstata o mama) dependerá de la generación de evidencia local de coste-efectividad y de la evolución de las políticas de reembolso.
- La dependencia de la voluntad política y la inversión pública será crucial. Sin un compromiso gubernamental explícito, reflejado en planes nacionales y asignaciones presupuestarias, es poco probable que la protonterapia se desarrolle más allá de proyectos aislados.
- La colaboración regional emerge como una estrategia potencialmente valiosa para optimizar los escasos recursos. Esto podría incluir la creación de redes de derivación de pacientes entre países, programas conjuntos de formación de personal, intercambio de protocolos y experiencias, e incluso, a más largo plazo, la exploración de mecanismos de compra conjunta.

de equipamiento o servicios de mantenimiento.

- La evolución tecnológica global hacia sistemas de protonterapia más compactos, eficientes, instalables en espacios reducidos y potencialmente más asequibles podría, eventualmente, reducir algunas de las barreras de costo e infraestructura, aunque seguirán representando inversiones significativas para los países de la región.

C. RECOMENDACIONES ESTRATÉGICAS PARA LA TOMA DE DECISIONES

Para los tomadores de decisiones en salud (gobiernos, instituciones, financiadores) que consideren la adopción de la protonterapia en América Latina, es importante considerar las siguientes recomendaciones estratégicas:

- **Planificación Nacional Integrada:** antes de invertir, realizar una evaluación estratégica a nivel nacional para determinar si la protonterapia es una prioridad dentro del plan global de control del cáncer, considerando las necesidades epidemiológicas, los recursos disponibles y las alternativas existentes. Si se decide proceder, integrarla formalmente en las políticas nacionales, definiendo su rol, objetivos, criterios de acceso y métricas de evaluación.
- **Evaluación Rigurosa Basada en Evidencia:** realizar estudios rigurosos de evaluación de tecnologías sanitarias, incluyendo análisis de costo-efectividad y de impacto presupuestario adaptados al contexto socioeconómico y sanitario local. Utilizar estos resultados para informar las decisiones sobre inversión, cober-

tura y definición de tarifas de reembolso.

- **Inversión Estratégica en Capital Humano:** desarrollar un plan a largo plazo para la formación, contratación y retención del personal altamente especializado necesario. Fomentar la creación de programas de posgrado y residencias en física médica y oncología radioterápica, alineados con estándares internacionales y promover la colaboración regional en formación.

- **Fortalecimiento y Armonización Regulatoria:** trabajar con las agencias regulatorias nacionales para adaptar los marcos normativos, agilizar los procesos de licenciamiento y aprobación para tecnologías avanzadas, y adoptar guías internacionales (como las del FORO/OIEA) para asegurar la implementación segura y eficiente. Fomentar la convergencia regulatoria regional.

- **Diseño de Modelos de Financiamiento Sostenibles:** explorar y definir modelos de financiamiento viables a largo plazo, que combinen fuentes públicas y eventualmente privadas, que aseguren la cobertura de los costos operativos y establezcan mecanismos de reembolso transparentes y armonizados para las indicaciones clínicas aprobadas por el nomenclador nacional.

- **Estrategias de Acceso Equitativo:** diseñar e implementar activamente medidas para mitigar las barreras geográficas y económicas para los pacientes, tales como subsidios o apoyos para transporte y alojamiento, redes de derivación eficientes entre regiones y niveles de atención, y uso de telemedicina para consultas de seguimiento.

- **Fomento de la Investigación y Colaboración:** promover la posibilidad de que los centros de protonterapia incorporen un componente de investigación científica, tecnológica y traslacional, y fortalecer activamente la colaboración con otras instituciones nacionales e internacionales (participación en PTCOG, redes de ensayos clínicos) para generar evidencia local, optimizar la práctica clínica y contribuir al avance del conocimiento.

- **Enfoque Gradual y Priorizado:** considerar un enfoque de implementación gradual, comenzando con uno o pocos centros de referencia nacionales o regionales, enfocados inicialmente en las indicaciones de mayor beneficio clínico comprobado (pediatría, tumores complejos). Evaluar cuidadosamente los resultados clínicos, económicos y organizacionales antes de considerar una expansión mayor.

En conclusión, la protonterapia representa una frontera científica y tecnológica atractiva en la lucha contra el cáncer, con un potencial real para beneficiar a pacientes específicos en América Latina. Sin embargo, su implementación enfrenta desafíos formidables relacionados con el costo, la necesidad de personal especializado, la complejidad regulatoria, la sustentabilidad financiera y el acceso equitativo. Una adopción exitosa y responsable requerirá una planificación estratégica cuidadosa, una inversión sostenida tanto en tecnología como en capital humano, una fuerte voluntad política y una evaluación continua basada en la evidencia y adaptada al contexto particular de cada país y de la región en su conjunto.

■ BIBLIOGRAFÍA.

- Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). Centro Argentino de Protonterapia <https://www.argentina.gob.ar/cnea/centro-argentino-de-protonterapia>.
- Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores Radiológicos y Nucleares, <https://www.foroiberam.org/> (junio 2026)
- Insurance coverage recommendations for proton therapy, American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Proton Beam Therapy Model Policy. Arlington, VA: ASTRO; 2018. <https://www.astro.org> (junio 2026)
- Jones DA, Smith J, Mei XW, et al. A systematic review of health economic evaluations of proton beam therapy for adult cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019;20:19–26. doi:10.1016/j.ctro.2019.10.007.
- Kalospyros SA, Gkikoudi A, Koutsotathis A, Adamopoulou A, Vasiliopoulos SN, Rangos V, et al. Radiobiological and clinical advantages of proton therapy in modern cancer treatment. *Cancers* (Basel). 2026;18(5):885. doi:10.3390/cancers18050885.
- Li CC, Lin YC, Liang JA, et al. Health economic evaluation of proton therapy for lung cancer: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4727. doi:10.3390/ijerph20064727.
- Lundkvist, Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma, *Cancer* 103:793-801, 2005.
- Mariana Mazzucato, “El Estado Emprendedor” Título original inglés: *The Entrepreneurial State*. Anthem Press, Barcelona, ISBN: 978-84-9056-296-3 2014.
- National Association for Proton Therapy (NAPT). Pediatric proton therapy – standard of care for children and young adults. Arlington, VA: NAPT; 2025. Disponible en: <https://www.protontherapy.org>. (junio 2026)
- Santos MA, Bourel VJ, Mazal A, Figueroa VC, Sarria GJ, Salata C, Serrano J, Santa Cruz G. Proton therapy in Latin America: urgent need for investment and strategic implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025;123(1 Suppl):e507. doi:10.1016/j.ijrobp.2025.09.3127.
- The Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), <https://ptcog.online/> (junio 2026)
- Vanderstraeten B, Verstraete J, De Croock R, De Neve W, Lievens Y. In search of the economic sustainability of Hadron therapy: the real cost of setting up and operating a Hadron facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 May 1;89(1):152-60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.039. PMID: 24725698.
- World Child Cancer USA, <https://worldchildcancer.us/learn-more/> (junio 2026)

■ NOTA

1 Eventos adversos: incluyen pérdida auditiva, reducción del coeficiente intelectual (IQ), hipotiroidismo, deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), osteoporosis, enfermedad cardíaca y neoplasias secundarias.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Revista CIENCIA E INVESTIGACION

El tenor de la revista Ciencia e Investigación es de divulgación a nivel superior, para investigadores, docentes, estudiantes, profesionales colegiados y otros, así como estudiosos e interesados de áreas muy diversas, periodistas, políticos, etc. O sea un nivel intermedio entre la Revisión formal para especialistas y la divulgación para el gran público.

Todos los artículos serán arbitrados y una vez aprobados, los autores enviarán la versión final teniendo en cuenta las sugerencias de los árbitros y de los editores. El artículo se presentará vía correo electrónico, como documento adjunto, escrito en Word (extensión «doc») en castellano, en hoja tamaño A4, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm en cada lado y letra Times New Roman tamaño 12. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos incluir en el trabajo un glosario, para los lectores no especialistas en el tema.

Salvo excepciones, la extensión de los artículos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario y bibliografía) y las notas breves no deberían excederse de 4.000 palabras. La cantidad de figuras (deseables) y tablas no se limita. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final, en páginas sin numerar.

La primera página (VER EJEMPLO) deberá contener: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen indicada con superíndices, correo electrónico de un solo autor correspondiente (indicado con asterisco); y al menos tres palabras clave en castellano y key words en inglés.

EJEMPLO/MODELO de primer página

Título en castellano.

Autor, AS ¹, Autor, DE ², Autor, TY ^{1*}

1 Instituto Universidad (IUC), Try 451, CPA:C1033AAP, Córdoba, Prov. Córdoba, Argentina.

2 Facultad (FE), Gal 451, CPA: B1902DGF, La Plata, Prov. Buenos Aires, Argentina.

*tyautor@iuc.gov.ar

Palabras clave: nanotecnología, suelos, arcillas.

Key words: nanotechnology, soils, clays

La segunda página incluirá un resumen en castellano y un Título y Abstract en inglés; con un máximo de 250 palabras para cada idioma.

El texto del trabajo finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La lista bibliográfica de trabajos citados (Bibliografía, o Citaciones y/o Referencias, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor de acuerdo a los siguientes formatos:

Benin L. W., Hurste J. A., Eigenel P. (2008) The non Lineal Hypercycle. Nature 277: 108 – 115.

Lonychamp, P. (1998) “The Theory Of Everything”. Longmans Ltd. London

Shortchamp, K. (2024) Theoretical Assumptions. Chapter 2 in “Evolution of cockroaches”; Cockie, P. and Longie, K. E eds. Crazymans Ltd. London

El material gráfico se presentará como: a) Figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) que se numerarán correlativamente y b) Tablas, numeradas en forma correlativa independiente de las figuras. En el caso de las ilustraciones que no sean propias u originales, deberá aclararse en la leyenda correspondiente el origen (cita bibliográfica o de página web) y mención de permiso concedido si fuera necesario). Indicar en el texto el lugar tentativo donde el autor desea ubicar cada figura y cada tabla.

PUBLICACIONES NO SOLICITADAS POR LOS EDITORES

Se deberán acompañar con una nota dirigida indistintamente a los Editores de la revista Ciencia e Investigación o a la presidencia de AAPC o a cualquiera de los miembros del Colegiado Directivo. Dirigirla a secretaria@aargentinapciencias.org, solicitando su posible publicación (conteniendo correo electrónico y teléfono celular). La solicitud se elevará al Comité Editorial que evaluará las posibilidades de publicación.