

## **COMISIÓN ORGANIZADORA**

### **Presidente**

Paula Heller

### **Vice-Presidente**

Judith Sarano

### **Secretario**

Nora Goette

### **Tesorero**

Leonardo Paz

### **Comité Científico**

Victoria Collado

Enrique Dorado

Silvia García

Gabriela Estrada

Ana Ludueña

Rosana Marta

Fernanda Rubio

### **Muestra de arte y creatividad**

Luján Cardoso

Adriana De Paulis

Rosana Marta

### **Jurados de los trabajos seleccionados para premios**

Elisa Bal

Alejandro De Nicola

Rodolfo Martín

Ernesto Podestá

Julio César Sánchez Avalos

Guillermo Semeniuk

### **Colaboraron con nosotros**

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva

Laboratorio Bristol-Myers Squibb

Novartis Argentina

Laboratorios Roemmers

Tecnolab

## **PROGRAMA DE ACTIVIDADES**

### **Conferencias**

- Regeneración de Próxima Generación: Células Madre Pluripotentes y el Futuro de la Medicina Regenerativa.  
Dr. Gustavo Mostoslavsky. Co-Director, Centro de Medicina Regenerativa.  
Boston University School of Medicine  
Coordinador: Dra. Silvia García
- Utilidad Clínica de los Biomarcadores de Enfermedad de Alzheimer.  
Dr. Ricardo Allegri. Jefe de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, FLENI.  
Coordinador: Dr. Claudio Mazia

### **Mesas Redondas**

- La Medicina Personalizada o Genómica: realidad o utopía?  
Dr. Ernesto Gil Deza. Director de Investigación. Instituto Henry Moore.  
Dr. Carlos Silva. Jefe de Oncología. Hospital Británico  
Coordinador: Dr. Oscar Rivero
- Prevención cuaternaria: cómo prevenir los excesos de la medicina  
Coordinador: Dr. Eduardo de Vito
  - Prevención de la enfermedad cardiovascular.  
Dr. Martín Urtasun
  - Desprescripción de medicamentos.  
Dra. María Noble
  - Beneficios y riesgos del rastreo de cáncer.  
Dra. María Ana Mariño

### **Comunicaciones orales**

#### **Presentación de trabajos seleccionados para optar a premio en categorías Investigación Básica, Investigación en el Área Asistencial y Estímulo a la Investigación**

Coordinador: Gustavo De Feo

### **Muestra de arte y creatividad**

### **Espectáculo artístico**

**(6) SUPRESIBILIDAD HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA A LA DEXAMETASONA EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA**

Arregger A<sup>1,2</sup>, Cardoso E<sup>1,2</sup>, Zucchini A<sup>1</sup>, Aguirre E<sup>1</sup>, Sánchez R<sup>1,2</sup>, Contreras L<sup>1,2</sup>

IDIM A Lanari<sup>1</sup> Departamento de Endocrinología Experimental, UBA-CONICET<sup>2</sup>

La pérdida de una adecuada supresión sobre el eje hipotálamo-hipofisario ejercida por los glucocorticoides (GC) a través del mecanismo de inhibición rápido ha sido propuesta como un marcador de hiperactividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal. En un estudio previo describimos una menor sensibilidad a la acción central supresora de GC en el 10% de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y filtrado glomerular (FG) < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IRC<sub>DST-</sub>). En estos pacientes se demostró ausencia de supresión de cortisol circulante (total y libre) y salival post ingesta con 1 mg de dexametasona (DST) (1). Se plantea como interrogante si el defecto en la supresibilidad en IRC<sub>DST-</sub> obedece a compromiso en la biodisponibilidad ó a alteraciones en el umbral central a la dexametasona. En este trabajo se determinó la concentración de dexametasona plasmática (Dex) en una muestra de suero obtenida al realizarse DST en los IRC no supresores (DST-) y supresores (DST+) y en sujetos sanos (C). Los pacientes estudiados (n:80) de ambos sexos (en edades de 18 a 65 años) fueron clasificados en estadios S<sub>1</sub> a S<sub>4</sub> según K/DOQI (n=20 por estadio). El grupo control estuvo integrado por 40 individuos sanos (C). Se excluyeron pacientes tratados con estrógenos, glucocorticoides, adrenostáticos, adrenolíticos y anticonvulsivantes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Se determinó Dex mediante un ELISA competitivo en placa (EuroProxima B.V; Netherlands) adaptado para 50 µl de muestra sérica. La curva testigo cubrió el rango de 0,0625 a 4,0 ng/ml. La dosis mínima detectable fue de 0,04 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interensayo < 6,0% y <13,0%, respectivamente. El análisis estadístico se realizó utilizando Mann-Whitney y Spearman; se consideró significativo p<0.05. La Dex (ng/ml) en IRC<sub>DST-</sub> (1,41±0,55) no fue diferente a IRC<sub>DST+</sub> (1,21±0,51) y C (1,32±0,52), p>0,27 en todos los casos. Agrupados los IRC por estadio, la Dex en S<sub>1</sub>: 1,14± 0,47 no fue diferente a S<sub>2</sub>:1,22 ± 0,57; S<sub>3</sub>:1,24 ± 0,47 y S<sub>4</sub>:1.31± 0,5 (p>0,19 en todos los casos) cubriendo un rango de 0,6 a 2,5 ng/ml. Por lo tanto, Dex no presentó correlación significativa con FG. En DST, Dex no se correlacionó con los niveles de cortisol (plasmático y salival). Los IRC<sub>DST-</sub> suprimieron el cortisol plasmático (≤50.0 nM) post 2 mg de dexametasona y alcanzaron en suero concentraciones de Dex: 2,63 ± 0,84 (rango: 1,8 a 4,0 ng/ml), significativamente mayores a las alcanzadas con 1 mg (p:0,0019). Nuestros hallazgos indicarían que el defecto en la supresibilidad en IRC<sub>DST-</sub> no estaría relacionado con disminución de la biodisponibilidad plasmática de la dexametasona. La adecuada supresión a dosis mayores de dexametasona sugeriría un defecto central en el umbral de inhibición.

1. XII Jornadas Científicas IDIM A Lanari, 2013

**(7) BIODANZA CLÍNICA: UNA PROPUESTA EXPRESIVA EN MOVIMIENTO DISPARADORA DE CREATIVIDAD**

Cardoso E, Grinberg P, Bosco V, Cisternas M, Sanchez R, Arregger A, Contreras L.

Instituto de Investigaciones Médicas A.Lanari

La biodanza clínica se organiza siguiendo un modelo operacional, con una metodología vivencial en proceso progresivo, en el que se considera a los vínculos afectivos y la interacción con el medio ambiente como factores que intervienen en la calidad de vida del paciente. Las danzas respetan el estado físico correspondiente a la edad de los participantes y no incluyen movimientos que demanden esfuerzo, cansancio o agotamiento. Los recursos expresivos constituyen un puente de canalización de lo interno hacia lo externo a través del juego y la múltiple utilización de objetos (telas, máscaras, instrumentos) que se integran a una producción grupal como instancia posterior al caldeamiento corporal. El cuestionario autoadministrado SSP-10 (escala de estrés percibido de Cohen), ampliamente utilizado en investigación, es un instrumento que estima el grado en que las situaciones de la vida son valoradas como estresantes por las personas. Sus ítems interrogan sobre el grado en que ellas sienten que ejercen control sobre las situaciones impredecibles o inesperadas o por el contrario, las sienten como incontrolables y en tal medida, experimentan un estrés que se traduce en malestar. La escala SSP-10 proporciona una medida global del estrés percibido en el último mes y el puntaje total varía de 40 a 0 (escala tipo Likert). A mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido. Diversos estudios han explorado la estructura factorial del SSP-10, encontrando consistentemente que los ítems favorables al control de la situación se agrupan en el factor CS+(puntuación de 16 a 0) , mientras que aquellos que denotan pérdida de control lo hacen en el factor CS- (puntuación 24 a 0). En este estudio se exploró el nivel de estrés de pacientes ambulatorios que concurren al taller semanal de biodanza mediante el SSP-10 al comienzo (Pre) y al finalizar (Post) los 5 meses de la etapa inicial del taller del año 2014 y se constató el proceso grupal mediante el relato vivencial (método etnográfico). El grupo estuvo constituido por 9 pacientes (6 mujeres y 3 varones; edad: 65,0± 12,0años) con : hipertensión arterial (n:4), enfermedad autoinmune (n:3), insuficiencia renal crónica (n:1) y diabetes mellitus tipo 2 (n:1). Las clases de biodanza combinaron danzas de las líneas de afectividad , creatividad, vitalidad , trascendencia y sexualidad del modelo teórico del sistema biodanza y en biocreatividad se emplearon instrumentos de percusión, telas , máscaras y expresión de la voz como amplificadores de la potencialidad corporal. Una facilitadora registró en forma de crónica los relatos de vivencia y fotográficamente la producción grupal. El proyecto de biodanza fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y todos los participantes dieron su consentimiento. Se utilizó el test de Wilcoxon para comparación de la escala SSP-10 y los factores CS+ y CS-. Se utilizó como valores de referencia el SSP-10 de 20 sujetos sanos (C), edad: 54,0±15 años, entrevistados durante el período de evaluación del grupo de biodanza (Bio). El SSP-10 de Bio<sub>Pre</sub> (14,8 ±

5,6) no fue diferente al del grupo C ( $13,2 \pm 4,8$ ),  $p:0,10$ . El SSP-10Bio<sub>Post</sub> ( $11,3 \pm 7,5$ ) no fue diferente al SSP-10 Bio<sub>Pre</sub> ( $14,8 \pm 5,6$ ),  $p: 0,25$ . El factor Bio CS<sub>-post</sub> ( $7,9 \pm 3,7$ ) fue significativamente menor al Bio CS<sub>-Pre</sub> ( $11,0 \pm 4,2$ ), no registrándose diferencias significativas en el factor CS+ (Post:  $3,9 \pm 4,0$  y Pre : $3,9 \pm 2,14$ ;  $p:0,93$ ). Lo expresivo permitió rastrear el dolor, la emoción y la pasión en un marco de afectividad y de confianza. Una síntesis de este sentir se expresa a continuación: "Yo soy así, mi mundo es hoy. Nacer en tu risa, volver a empezar". En el relato surgió una mayor sensación de armonía y tranquilidad para afrontar las dificultades cotidianas que se refleja en la disminución de CS- (molestia, nerviosismo, incapacidad de control frente a situaciones inesperadas, sobrecarga de problemas). La biodanza clínica en el hospital podría constituir para el paciente un espacio afectivo donde mantener vivo, "lo vivo", y hacer de su cuerpo un laberinto lúdico para afrontar situaciones estresantes.

#### (8) EFECTOS DEL PROPRANOLOL SOBRE LA ADQUISICIÓN Y CONSOLIDACIÓN DE LA NOVEDAD COMO MODULADOR DE LA FRUSTRACIÓN

Psyrdellis M<sup>1</sup>, Pautassi R<sup>2</sup>, Mustaca A<sup>1</sup>, Justel N.<sup>1</sup>  
*Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada<sup>1</sup> 2*  
*Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra (IMMF). CONICET-UNC<sup>2</sup>*

El contraste sucesivo negativo consumatorio (CSNc) representa un modelo animal para el estudio de la frustración así como de la memoria emocional. En el mismo, los sujetos reciben 4% de solución azucarada después de ensayos en los cuales tuvieron acceso al 32% de esa sustancia. De este modo, se observa una disminución abrupta del consumo, respecto de sujetos que siempre consumieron la solución al 4%.

Por otro lado, exponer a ratas Wistar a una situación novedosa, como la exploración de un campo abierto (CA), es un tratamiento no invasivo, sencillo de aplicar y de alto valor ecológico, que posee diferentes efectos moduladores de la memoria dependiendo del momento de su implementación. Si es aplicado, por 5 minutos, previo al primer ensayo de devaluación (afectando el proceso de codificación de la memoria emocional) genera un deterioro sobre la memoria de la frustración que se evidencia en un mayor consumo de la solución 4%. Se observó el patrón contrario cuando el CA es aplicado de modo previo al segundo ensayo ( en relación al proceso de evocación de la memoria emocional) ya que disminuye el consumo de la solución de 4% y por ende genera una acentuación de la frustración.

Con el objetivo de investigar la participación del sistema noradrenérgico en el fenómeno y las características paramétricas del mismo, se administró propranolol (bloqueante  $\beta$ -adrenérgico) en dos condiciones: 15 minutos antes (codificación de la novedad) o inmediatamente después del CA (consolidación del estímulo novedoso) tanto en el primer como segundo ensayo de devaluación del incentivo. Se utilizaron ratas machos Wistar naive, privadas al 85% de su peso, con un N de 10 por grupo. La droga fue inyectada intraperitonealmente en una dosis de 4.5mg. Se utilizó ANOVA de medidas repetidas para el análisis estadístico.

Los resultados indicaron que en el primer ensayo de devaluación del incentivo, el CA atenuó la memoria de la frustración (mayor consumo de la solución devaluada) y a su vez este efecto fue bloqueado por la administración de propranolol de modo previo a la exploración del CA, estos resultados fueron confirmados por el análisis estadístico. El ANOVA de Tratamiento (CA vs control) x Droga (propranolol vs vehículo) x Ensayos (medidas repetidas) indicó un efecto significativo de Droga  $F(1, 34)=6.57$ ,  $p<0.015$ , Ensayos  $F(2, 68)=25.85$ ,  $p<0.0001$  y de la interacción Ensayos x Tratamiento  $F(2, 68)=9.1$ ,  $p<0.0001$ .

Cuando la droga se administró de modo posterior a la exploración del CA no bloqueó el efecto del mismo, el ANOVA indicó un efecto significativo de Tratamiento  $F(1, 67)=10.91$ ,  $p<0.002$ , y Ensayos,  $F(2, 134)=29.42$ ,  $p<0.0001$ , pero no de Droga ( $p>0.05$ ).

En el segundo ensayo de devaluación del incentivo se observó que el CA incrementó la memoria de la frustración (menos consumo de la solución 4%) y que este efecto fue bloqueado por la administración de propranolol de modo previo a la exploración del aparato. El ANOVA de Tratamiento x Droga x Ensayos indicó un efecto significativo de Ensayos [ $F(1, 30)=6.29$ ,  $p<0.018$ ], Tratamiento [ $F(1, 30)=4.6$ ,  $p<0.040$ ], así como la triple interacción de Tratamiento x Droga x Ensayos [ $F(1, 30)=4.61$ ,  $p<0.04$ ].

Además, cuando la droga fue administrada posteriormente a la exposición de los sujetos al CA también se observó un bloqueo del efecto del CA sobre la frustración. El ANOVA de Tratamiento x Droga x Ensayos indicó un efecto significativo de Ensayos [ $F(1, 34)=14.27$ ,  $p<0.001$ ], de la interacción Ensayos x Droga [ $F(1, 34)=7.25$ ,  $p<0.001$ ], así como de la interacción Tratamiento x Droga [ $F(1, 34)=5.31$ ,  $p<0.027$ ].

Estos datos permiten aportar evidencia acerca de la participación del sistema noradrenérgico en la exploración de la novedad y la memoria de la frustración. También, muestra la disociación funcional y farmacológica entre el primer y segundo ensayo de CSNc, junto con los diferentes procesos de memoria implicados. A su vez, este trabajo posibilita comprender los procesos neurobiológicos involucrados en la memoria emocional, así como permite aportar información para lograr mejores intervenciones con sujetos vulnerables a situaciones de pérdida o decepciones.

#### (9) ¿AFECTA LA PRESENCIA DE UNA PERSONA LA HABILIDAD DE LOS PERROS DE RESOLVER UN PROBLEMA? COMPARACIÓN ENTRE PERROS DE REFUGIO Y DE FAMILIA.

Bentosela M<sup>1</sup>, Fagnani J<sup>12</sup>, Carballo F<sup>13</sup>, Barrera G<sup>12</sup>  
*IDIM<sup>1</sup>, Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICIVET Litoral), Facultad de ciencias veterinaria<sup>2</sup>*  
*Instituto de investigaciones biológicas y biomédicas del sur (IMBIOSUR; CONICET- UNS).<sup>3</sup>*

Diversas evidencias sugieren que existen diferencias en la resolución de tareas sociales y habilidades comunicativas entre los perros domésticos alojados en refugios por periodos prolongados de tiempo respecto a los perros de familia.

Los objetivos de este trabajo fueron 1) Evaluar si existen diferencias en la resolución de tareas **no-sociales** y 2) Si estas diferencias se deben a la

presencia de una persona desconocida o a la historia previa de refuerzos de los grupos.

La tarea consistía en levantar 9 huesos plásticos encastrados en un plato de plástico para acceder a la comida escondida debajo. El procedimiento consistió de 3 fases: 3 ensayos de adquisición, 2 de extinción y uno de re-adquisición. Se llevaron a cabo 2 estudios: 1) un experimentador permanecía sentado, en actitud pasiva, a un metro del aparato mientras el sujeto resolvía la tarea; 2) el animal permanecía solo en la habitación durante la sesión. En ambos se evaluó el desempeño de dos grupos, uno conformado por perros de refugio y otro por perros de familia.

Se midieron como variables dependientes el tiempo que los animales pasaban interactuando con el aparato y la latencia a levantar el primer hueso. En el estudio 1 también se midió el tiempo que el animal pasaba cerca del experimentador.

**Resultados:** Estudio 1. Durante la fase de adquisición la latencia en levantar el primer hueso disminuyó a lo largo de los ensayos en ambos grupos ( $X^2_2=22.19$ ,  $P < 0.001$ ). Los perros de familia pasaron más tiempo interactuando con el aparato que los de refugio ( $F_{1, 24}=13.93$ ,  $P=0.001$ ) y esto también se observó en la fase de extinción ( $F_{1, 24} = 12.95$ ,  $P = 0.001$ ) y readquisición ( $t_{24} = -2.25$ ,  $P = 0.033$ ). Asimismo, los perros de refugio pasaron más tiempo interactuando con el experimentador ( $Z=-3.06$ ,  $N=26$ ,  $P=0.002$ ) durante la fase de extinción. En el estudio 2 los perros de familia pasaron más tiempo interactuando con el aparato en la fase de extinción que los de refugio ( $F_{1, 24} = 8.02$ ,  $P=0.009$ ) aun en ausencia del experimentador.

Estos hallazgos indican que los perros de familia son más persistentes en las conductas de búsqueda de refuerzos mientras que los perros de refugio tendrían una motivación social más fuerte.

#### (12) IMPORTANCIA DE LA SUPERFICIE CORPORAL EN LA MEDICIÓN DE LA DOSIS DE DIÁLISIS

García Fernández M, Portugal R, Bello A, Khoury M, Dorado E, Aguirre C.

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari*

**Introducción:** La asociación entre dosis de diálisis y mortalidad ha sido reportada hace más de 30 años a partir de resultados del National Cooperative Dialysis Study (NCDS). La dosis de diálisis es un marcador de adecuación, relacionada con parámetros bioquímicos, nutricionales y presión arterial. Para medir dosis de diálisis el método de elección es el Kt/V de urea y se calcula multiplicando el clearance de urea del filtro (K) por el tiempo de cada sesión (t) y se divide por el volumen de distribución de la urea (V). Su principal limitación radica en que el V depende de la superficie corporal del paciente. El Kt, producto del K del filtro por el tiempo en diálisis (t) es una medida de la dosis independiente del estado de malnutrición. **Objetivos:** Comparar los resultados de la medición de dosis de diálisis por Kt/V y Kt en pacientes en hemodiálisis. Explorar un punto de corte en el peso que se relacione con diferencias en los resultados de la dosis según Kt/V vs Kt. Explorar la relación entre la dosis de diálisis con parámetros bioquímicos. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo con 29 pacientes en hemodiálisis crónica del Instituto Lanari desde 1/2013 al 6/2014. Se

tomaron datos de 3 meses consecutivos en los cuales el paciente mantuvo el mismo acceso vascular, sin internaciones ni transfusiones. Se registró: edad, sexo, etiología de IRC, peso, altura, EPO (U/kg/sem), tipo de acceso vascular, hemoglobina (Hb), fosfatemia, albuminemia, PTHi. Para calcular el Kt/V equilibrado se usó la fórmula de Daugirdas II generación considerando valores objetivos Kt/V  $\geq 1.2$ . Para calcular el Kt, por la imposibilidad de realizar diálisis iónica ("on line"), se midió el V por fórmula de Watson y se lo multiplicó por el valor de Kt/V equilibrado. Valores objetivo: Kt  $\geq 50$  litros en hombres y  $\geq 40$  litros en mujeres. Para comparar los dos grupos se usó prueba de Mann-Whitney en variables numéricas y prueba exacta de Fisher en categóricas. La discordancia se testeó con prueba exacta de McNemar. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . **Resultados:** Edad  $68.2 \pm 12.7$ ; Sexo Femenino: 72.4%. Etiología: nefroangioesclerosis 24.1%, diabetes 20.7%, glomerulonefritis 17.2%, poliquistosis renal 13.8%, otras 24.2%. Accesos vasculares: fístula arterio-venosa 55.1%, catéter transitorio 27.6%, catéter tunelizado 13.8%, prótesis 3.4%. Hubo 10 pacientes con peso seco  $< 51$ kg, 7 con peso entre 51-59kg y 12 pacientes con peso seco  $> 59$  kg. En 16 pacientes coincidieron valores compatibles con dosis adecuadas por Kt/V y Kt (Grupo 1). En 10 pacientes alcanzaron el objetivo por Kt/V pero con un Kt inferior al objetivo (Grupo 2). En 3 pacientes se presentaron valores por debajo de ambas metas. Ningún paciente con Kt/V  $< 1.2$  tuvo un Kt adecuado. Se analizó la discordancia entre ambas fórmulas en grupos según el peso seco. En el grupo con peso  $> 59$  kg la concordancia absoluta fue del 100% por ambas fórmulas. En 4 de los 7 pacientes con peso entre 51 y 59kg el objetivo se cumplió según ambas fórmulas. En el grupo con peso  $< 51$  kg, los 10 pacientes tuvieron un Kt/V  $\geq 1.2$  pero 7, un Kt menor del establecido (McNemar  $p=0.002$ ). **Conclusiones:** Se encontró concordancia entre Kt/V y Kt en todos los pacientes con peso seco  $> 59$  kg. La discordancia entre ambos métodos fue significativa en el grupo de pacientes con peso seco  $< 51$  kg. Además, se observaron mejores valores de Hb, albúmina y PCR en el grupo de pacientes en que ambos métodos coincidían en valores objetivo, aunque, ninguno alcanzó significación estadística. Los resultados sugieren que en pacientes con poca masa muscular la cifra de Kt/V puede sobreestimar la dosis de diálisis. Si bien la muestra del estudio es reducida y se calculó el Kt debido a que no contamos con recursos técnicos para su medición "on line", se plantea la importancia de considerar el uso de esta fórmula para evaluar dosis de diálisis en pacientes de bajo peso.

#### (13) EL OLOR MATERNO MODULA EL VALOR HEDÓNICO DE UNA SOLUCIÓN AVERSIVA

Suárez A<sup>12</sup>, Ifrán M<sup>12</sup>, Pautassi R<sup>3</sup>, Mustaca A<sup>12</sup>, Kamenetzky G.<sup>12</sup>

*IDIM-CONICET-UBA<sup>1</sup> Centro del Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS-UAI)<sup>2</sup> Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, CONICET, UNC.<sup>3</sup>*

Los estímulos olfativos resultan primordiales para la supervivencia en las etapas tempranas de la vida de los mamíferos. Las ratas presentan un período sensible

para el aprendizaje de olores, hasta el día post natal 10 (DPN 10), durante el cual se adquieren preferencias por olores, aún cuando éstos hayan sido asociados previamente con estímulos aversivos. Datos previos de nuestro laboratorio mostraron que durante este período las ratas incrementan el consumo de sustancias naturalmente aversivas (e.g., quinina) cuando son evaluadas a través de un pezón artificial en presencia de un olor neutro (e.g., limón) que ha devenido familiar por pre-exposición. El objetivo de este trabajo fue evaluar la generalización de este fenómeno, utilizando un olor biológicamente relevante (olor de la madre). Se utilizaron 26 ratas Wistar machos y hembras, nacidas por parto natural y criadas en el IDIM-CONICET-UBA. El DPN 3 los animales tenían acceso, en presencia ó ausencia de la madre anestesiada (grupos Experimental y Control, respectivamente), a un pezón artificial que proporcionaba una solución de 0.1% de quinina. Las variables dependientes fueron: porcentaje de ganancia de peso, duración, frecuencia y duración media de agarre al pezón artificial y tiempo de latencia hasta la primera respuesta de agarre. Los animales evaluados en presencia del olor materno mostraron una disminución en el tiempo de latencia de agarre al pezón,  $t(24) = -2,32, p < .03$  y un incremento de la duración,  $t(24) = 4,51, p < .00001$ , frecuencia,  $t(24) = 2,53, p < .02$ , y duración media de agarre al pezón artificial,  $t(24) = 3,69, p < .001$ , en relación con los animales del grupo control. Los resultados muestran una generalización de los resultados previamente hallados con un olor neutro, indicando que un olor pre-expuesto y biológicamente relevante como el olor materno, también produce un cambio en el valor hedónico de una solución aversiva. Estos resultados tienen implicancias para comprender los mecanismos regulatorios de las conductas de ingesta temprana y de apego materno.

#### (14) INCREMENTO EN EL CONSUMO DE UNA SOLUCIÓN CON SABOR A ALCOHOL EN PRESENCIA DEL OLOR MATERNO

Suárez A<sup>12</sup>, Pautassi R<sup>3</sup>, Mustaca A<sup>12</sup>, Loarte A<sup>12</sup>, Kamenetzky G.<sup>12</sup>

IDIM-CONICET-UBA<sup>1</sup> Centro del Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS-UAI)<sup>2</sup> Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, CONICET, UNC.<sup>3</sup>

Las ratas establecen memorias tempranas hacia el alcohol que luego se evidencian en la vida postnatal. Por ejemplo, las ratas expuestas al alcohol en el útero materno o a través de la leche materna, aún en cantidades que no inducen alteraciones teratológicas significativas, incrementan el consumo de la droga en etapas posteriores del desarrollo, en comparación con los animales que nunca fueron expuestos a la droga. En estos aprendizajes están implicados tanto las propiedades farmacológicas incondicionadas del alcohol, como sus propiedades quimiosensoriales (i.e., olor y sabor). Un método para disociar estos dos implica utilizar una solución mixta de quinina y sacarosa, que emula el sabor amargo-dulce del etanol. Por otra parte, se ha observado que, durante los primeros días de vida en la rata, los olores familiares producen un incremento de la búsqueda y consumo de quinina, una sustancia naturalmente aversiva. El objetivo de este estudio fue evaluar, en ratas de 4 días post natales, si un olor pre-

expuesto intensifica la búsqueda y consumo de respuestas hacia un pezón artificial que provee una solución de quinina y sacarosa, que emula el sabor a alcohol. Se utilizaron 42 ratas Wistar machos y hembras, nacidas por parto natural y criadas en el IDIM-CONICET-UBA. El día post natal 4 los animales fueron estimulados, en presencia de la madre anestesiada o en su ausencia (grupos Experimental y Control, respectivamente), con un pezón artificial que contenía una solución de quinina y sacarosa. Las variables dependientes fueron: porcentaje de ganancia de peso, duración, frecuencia y duración media de agarre al pezón artificial y tiempo de latencia hasta la primera respuesta de agarre. Los animales evaluados en presencia del olor materno mostraron una disminución en el tiempo de latencia,  $t(40) = 5,51, p < .00001$ , y un incremento de la duración,  $t(40) = -6,41, p < .00001$ , frecuencia,  $t(40) = -5,00, p < .00001$ , y duración media de agarre al pezón artificial,  $t(40) = -3,32, p < .002$ , en comparación con los animales del grupo control. Los resultados arrojan luz sobre los mecanismos implicados en el incremento del consumo de alcohol en ratas expuestas a esta droga en etapas tempranas de la ontogenia. Estos datos se discuten en función de los aprendizajes relacionados con claves olfativas y sus implicancias para la comprensión del desarrollo de las adicciones.

#### (15) IGNAVIGRANUM RUOFFIAE AISLADO DE UN ABSCESO DE PIEL

De Paulis A<sup>1</sup>, Bertona E<sup>1</sup>, Gutiérrez M<sup>1</sup>, Ramírez M<sup>2</sup>, Vay C<sup>3</sup>, Predari S.<sup>1</sup>

DEPARTAMENTO MICROBIOLOGIA-INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A. LANARI - UBA<sup>1</sup> FACULTAD DE MEDICINA - UBA<sup>2</sup> HOSPITAL DE CLINICAS JOSE DE SAN MARTIN - UBA<sup>3</sup>

Las células de *Ignavigranum ruoffiae* son cocos gram positivos catalasa negativos que se disponen en cadenas y desarrollan en aerobiosis. El género está incluido en la familia *Aerococcaceae*, clase *Bacilli* del phylum *Firmicutes*. Estos microorganismos fueron descritos por Collins *et al.* en 1999 y solamente unas pocas cepas se han comunicado en el mundo asociadas a procesos infecciosos.

Se presenta el siguiente caso clínico por la extrema rareza de su etiología infecciosa.

Un varón de 83 años con antecedentes de hipertensión, enfermedad coronaria y dislipidemia desde 1996, consultó al Servicio de Guardia Médica del Instituto por una lesión en piel en su flanco izquierdo de características eritematosa, dolorosa y con secreción purulenta de 10 días de evolución. El paciente fue tratado empíricamente con 2 g/día de cefalexina durante 7 días, fomentos con agua de Códex y aerosol de rifampicina. Al 7mo. día requirió el drenaje quirúrgico del absceso que se había consolidado. El paciente continuó el tratamiento empírico con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) 800/160 mg durante 5 días, con muy buena evolución.

El material drenado fue remitido al Departamento de Microbiología para su estudio.

La coloración de Gram mostró escasos cocos gram positivos dispuestos en cadenas y células individuales, que crecieron luego de 48 h de incubación a 35 °C en agar sangre ovina al 5 % y en agar chocolate. Las

colonias eran transparentes y  $\gamma$ -hemolíticas, de 1 a 2 mm de diámetro con un fuerte y llamativo olor a chucrut. Las características bioquímicas preliminares fueron: catalasa negativa, PYRasa positiva, LAPasa positiva, crecimiento en NaCl 6,5 % positivo y bilis esculina negativa. Con estos resultados, los únicos géneros y especies involucrados son *Facklamia* spp. e *I. ruoffiae*. *I. ruoffiae* se diferencia de las especies de *Facklamia* por la positividad en la desaminación de la arginina y los resultados negativos de la hidrólisis del hipurato de sodio y de la esculina, la fermentación de manitol, sacarosa y sorbitol. Esta combinación de pruebas y el característico olor a chucrut en el agar sangre nos permitió identificar al aislamiento como *I. ruoffiae*. La cepa no pudo ser tipificada por espectrometría de masa (MALDI-TOF MS) de Bruker Daltonik®, Bremer, Alemania. La secuenciación del gen ARNr 16S confirmó la identificación fenotípica realizada. Los cebadores utilizados fueron los descriptos por Weisburget *al.* El producto de la PCR fue un amplicón de 1,4 kb y la secuenciación de ambas cadenas de ADN fue realizada por Macrogen, Inc., Seoul, South Korea. Las secuencias fueron analizadas utilizando la base BLAST v2.0 software (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) y mostraron un 99 % de identidad con las correspondientes al gen ARNr 16S de *I. ruoffiae*. Las pruebas de sensibilidad realizadas con las tiras con gradientes de concentración de los antibióticos (Etest) mostraron los siguientes valores ( $\mu\text{g/ml}$ ): penicilina 0,016; vancomicina 0,25; ceftriaxona 1; ciprofloxacina 0,125; imipenem 0,38; meropenem 0,94; cefalotina 0,5 y TMS 0,38.

Se concluye: 1. Las infecciones causadas por *I. ruoffiae* son raras y están relacionadas a la piel; 2. La identificación fenotípica de este microorganismo inusual fue confirmada por la secuenciación del gen ARNr 16S; 3. mediante la espectrometría de masa no se logró la identificación de *I. ruoffiae*, probablemente, por no figurar su perfil proteico en la base de datos del sistema; 4. el drenaje quirúrgico, la correcta identificación del agente causal y el tratamiento antibiótico adecuado son siempre fundamentales para la curación completa de todo absceso.

**(16) SÍNDROME DEL CARCINOMA BASOCELULAR NEVOIDE: DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y EXPRESIÓN DE GENES IMPLICADOS EN LA VÍA HEDGEHOG**

Martínez M<sup>1</sup>, Mazzuocollo L<sup>2</sup>, Panelo L<sup>3</sup>, González A<sup>4</sup>, Rubio M<sup>3</sup>, Muchnik C<sup>1</sup>, Stengel F<sup>2</sup>, Azurmendi P.<sup>1</sup>  
 LAB. BIOQUÍMICA MOLECULAR. SERVICIO DE NEFROLOGÍA EXPERIMENTAL, IIM A LANARI<sup>1</sup> Centro de Estudios Médicos e Investigación Clínica, C.E.M.I.C.<sup>2</sup> Lab. de Biología Molecular y Apoptosis. IDIM CONICET<sup>3</sup> Instituto Ángel H. Roffo, UBA.<sup>4</sup>

El Síndrome de carcinoma basocelular nevoide (SCBCN) es un desorden autosómico dominante debido principalmente a mutaciones en el gen supresor tumoral *patched1* (*PTCH1*), que se caracteriza por presentar numerosas malformaciones y desarrollo de múltiples carcinomas basocelulares (CBCs). *PTCH1* codifica para un receptor de la vía de señalización *Hedgehog*, la cual está implicada en el desarrollo embrionario, polaridad celular, patrones de crecimiento. En estudios previos demostramos que el 50% de nuestros pacientes con SCBCN presentan mutaciones germinales en *PTCH1* y

la mitad de ellos muestran también una mutación somática - modelo *two-hit* - en CBCs. Sin embargo, poco se conoce del efecto que ejercen las mutaciones *PTCH1* sobre el perfil de expresión de los genes involucrados en la vía *Hedgehog*.

En este trabajo nos propusimos: 1) establecer el estatus genético en CBCs y tejido epitelial normal circundante (TNC) de pacientes SCBCN, 2) extender el diagnóstico a familiares y 3) conocer el perfil de expresión génica de integrantes de la vía *Hedgehog*: *PTCH1*, *smoothened* (*SMO*), *glioma associated gene 3* (*GLI3*) y del efector ciclina D1 (*CYD1*) en tejido epitelial de controles sanos (TS), CBCs y TNC de pacientes considerando el perfil de mutaciones en *PTCH1*.

El estatus genético en *PTCH1* se estudió por secuenciación bidireccional y *Multiplex Ligation Probe Amplification* (MLPA) en 20 pacientes. Se utilizó PCR en tiempo real para medir los niveles de ARNm de los genes mencionados en CBC (N=20), TNC (N=20) y TS (N=3) utilizando *GAPDH* como gen de referencia y expresando el resultado como la relación gen blanco/gen de referencia.

Se detectaron 17 variantes - que comprendieron 15 mutaciones diferentes - 12 germinales y 5 somáticas. El modelo *two-hit* explicó la tumorigénesis en el 50% de los CBCs con mutación germinal en *PTCH1*. Extendimos el estudio en 5/12 familias, pudiendo diagnosticar el SCBCN y evidenciar la segregación de la mutación en 3 y descartar la enfermedad en individuos sin sintomatología en 2 de ellas. Esto resalta la importancia del correcto asesoramiento genético, principalmente en individuos sin sintomatología y/o a edades tempranas.

Los niveles de ARNm de *PTCH1*, *SMO* y *GLI3* fueron mayores en CBCs (186 $\pm$ 39, 1305 $\pm$ 436 y 20 $\pm$ 5) que en TNC y TS ( $p < 0.01$  en todos los casos), siendo los niveles en TNC (12 $\pm$ 2, 278 $\pm$ 72 y 2 $\pm$ 1) también mayores que en TS (1 $\pm$ 1, 3 $\pm$ 2 y no detectable,  $p < 0.05$  en todos los casos). A su vez, *CYD1* mostró mayores niveles en TNC respecto de TS (4 $\pm$ 1 vs 2 $\pm$ 1,  $p < 0.05$ ).

Considerando el estatus genético, la presencia de una mutación germinal en *PTCH1* aumentó los niveles de *SMO* y disminuyó los de *PTCH1* y *GLI3* en TNC ( $p < 0.01$ ). El efecto de la conjunción de una mutación germinal y una somática en los CBCs aumentó los niveles de *PTCH1*, *SMO*, *GLI3* ( $p < 0.01$ ) y disminuyó los de *CYD1* ( $p < 0.05$ ).

El aumento en la expresión de los genes involucrados en la vía, tanto en CBC como en TNC, evidencia una activación global de la misma en este síndrome. A su vez, el *two-hit* en el gen *PTCH1* modificaría los niveles de expresión, sugiriendo que el destino fenotípico del tejido está íntimamente relacionado al estatus genético de las células que lo componen. Finalmente, consideramos que la búsqueda de mutaciones junto con el análisis del perfil de expresión génica amplía el conocimiento del proceso tumorigénico y podría proveer nuevos blancos terapéuticos.

**(17) CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA REPRODUCTIVO EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ENCUESTA CON CONTROLES PAREADOS**

Antoniol M<sup>2</sup>, Reimundes C<sup>2</sup>, Catoggio C<sup>2</sup>, Longo A<sup>3</sup>, Álvarez A<sup>2,3</sup>, Perandones C.<sup>2</sup>  
 CEMIC; Hospital Penna<sup>1</sup> CEMIC<sup>2</sup> Hospital Penna<sup>3</sup>

Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) presentan factores de riesgo para desarrollar la enfermedad o presentar exacerbaciones de la misma, asociados a su sistema reproductivo, pero la literatura es controvertida.

Muchas de las variables del sistema reproductivo están condicionadas por factores sociales, étnicos, económicos y culturales que pueden actuar como variables confundidoras. Por este motivo, el grupo control ideal de la población con LES debe estar pareado para las mismas y en forma contemporánea.

En el presente estudio comparamos variables del sistema reproductivo en una población de mujeres con LES con controles sanos pareados por edad y pertenecientes al mismo entorno sociocultural.

Se realizó un estudio de casos y controles mediante un cuestionario anónimo para analizar múltiples variables del sistema reproductivo, en una población de mujeres con LES en seguimiento por los servicios de Reumatología de dos hospitales, uno privado de comunidad y uno público. Se incluyeron mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de LES según los criterios ACR. Cada caso fue pareado con un control sano perteneciente a su grupo social con una variación de edad de  $\pm 5$  años. El cuestionario incluía múltiples datos demográficos y de la enfermedad de base, así como características del sistema reproductivo: edad de menarca y menopausia, número de embarazos y abortos, y métodos anticonceptivos. Se realizó prueba T de Student pareada y prueba de McNemar o exacta de Fisher para las variables continuas y categóricas, respectivamente.

Se incluyeron 83 casos con una media de edad de  $39.2 \pm 10.8$  años (rango 19-66) y una media de edad al diagnóstico de LES de  $26.9 \pm 10.3$  años. Los tratamientos recibidos previamente fueron los siguientes: 91% hidroxicloroquina, 32% ciclofosfamida, 31% azatioprina, 24% micofenolato mofetilo, y 16% metotrexate.

En la siguiente tabla se comparan las variables del sistema reproductivo de las pacientes con LES con sus respectivos controles:

	Casos	Controles	
Menarca (edad $\pm$ DS)	$12.8 \pm 1.7$	$12.4 \pm 1.4$	Prueba T de Student pareada p 0.15
Menopausia (edad $\pm$ DS)	$43.12 \pm 6.4$	$50.23 \pm 3.7$	Prueba T de Student pareada p 0.01
Uso previo de anticonceptivos orales (%)	42 %	50%	Prueba de McNemar 1.25 (p 0.26)
Embarazos (media $\pm$ DS)	$1.7 \pm 1.6$	$1.9 \pm 1.9$	Prueba T de Student pareada p 0.34
Abortos (%)	28	28	
Abortos (media $\pm$ DS)	$0.43 \pm 0.8$	$0.43 \pm 0.8$	Prueba T de Student pareada p 1.0
Hijos (media $\pm$ DS)	$1.25 \pm 1.2$	$1.45 \pm 1.4$	Prueba T de Student pareada p 0.24
Edad gestacional (semanas) (media $\pm$ DS)	$37.8 \pm 3.1$	$37.9 \pm 3.3$	Prueba T de Student p 0.8

Tratamiento de fertilidad (%)	6.02	9.6	Prueba exacta de Fisher p 0.17
-------------------------------	------	-----	--------------------------------

Se analizó al tratamiento con ciclofosfamida como factor de riesgo para menopausia precoz. No hubo diferencias entre los pacientes expuestos y no expuestos.

No hubo diferencia en la edad de menarca, uso previo de anticonceptivos orales, número de embarazos, abortos e hijos, y en el requerimiento de tratamiento de fertilidad entre los pacientes con LES y los controles pareados. La edad de menopausia fue significativamente diferente, pero no está relacionada solo al uso de ciclofosfamida.

**(19) UTILIDAD DE LA INMUNOFLUORESCENCIA PARA LA MIOSINA 9 EN EL SCREENING DE PACIENTES CON MACROTROMBOCITOPENIA HEREDITARIA**

Marín C<sup>1</sup>, Glembotsky A<sup>1</sup>, Marta R<sup>1</sup>, Goette N<sup>1</sup>, Pecci A<sup>2</sup>, Molinas F<sup>1</sup>, Heller P.<sup>1</sup>

*Hematología Investigación, IDIM A. Lanari. UE IDIM-CONICET<sup>1</sup> Policlínico San Matteo. Universidad de Pavia. Italia<sup>2</sup>*

La enfermedad relacionada al gen MYH9 (MYH9-RD), gen que codifica para la miosina 9, constituye una de las Trombocitopenias Hereditarias más frecuentes. Este desorden se caracteriza por macrotrombocitopenia e inclusiones citoplasmáticas en granulocitos, las que representan agregados de miosina 9; aumento de riesgo para hipoacusia, cataratas y nefropatía. Su diagnóstico es relevante dada la importancia en detectar en forma temprana el compromiso extrahematológico. En algunos casos, los agregados pueden evidenciarse como cuerpos de Döhle con tinción May-Grünwald-Giemsa (MGG), aunque en otros es necesario recurrir a la inmunofluorescencia para miosina 9, técnica de elevada sensibilidad y especificidad. En este trabajo evaluamos la utilidad de la inmunofluorescencia para la miosina 9 en extendidos de sangre periférica en el abordaje diagnóstico de pacientes con macrotrombocitopenia (volumen plaquetario aumentado) de origen genético. Entre 69 pacientes (28 familias) con Trombocitopenias Hereditarias, 38 (20 familias) cursaron con macrotrombocitopenia. En todos estos casos, se efectuó inmunofluorescencia para la miosina 9 como screening para MYH9-RD, resultando positiva (presencia de agregados de miosina) en 23 (12 familias). En 10 familias el diagnóstico se confirmó por biología molecular, identificándose mutaciones en el gen MYH9, encontrándose en curso el estudio en las 2 restantes. Previo a efectuar la inmunofluorescencia, hubo sospecha clínica de MYH9-RD en 22/23 pacientes, ya sea por hallazgo de cuerpos de Döhle (9), compromiso extrahematológico (6), ambos (5) o, en ausencia de estos, el antecedente de un familiar afectado (2). Solo en una paciente, de 1 año de edad, la inmunofluorescencia resultó positiva sin sospecha previa de MYH9-RD (ausencia de cuerpos de Döhle y de compromiso extrahematológico), confirmándose el diagnóstico por biología molecular. En las familias en las que el patrón de inmunofluorescencia fue normal, se efectuó diagnóstico de síndrome de Bernard-Soulier clásico (1), de la variante monoalélica (1), Síndrome de



Plaquetas Grises (1), von Willebrand 2B/plaquetario (1), mientras que 4 familias permanecieron sin diagnóstico etiológico. En conclusión, la cuidadosa observación del frotis periférico (MGG) y la pesquisa exhaustiva de compromiso extrahematológico permiten en la mayoría de los casos (22/23) elaborar un diagnóstico presuntivo de MYH9-RD, en cuyo caso la inmunofluorescencia para miosina 9 o el estudio molecular, lo confirman. Si bien el rédito diagnóstico de la inmunofluorescencia para miosina 9 en pacientes con macrotrombocitopenia hereditaria sin sospecha clínica de MYH9-RDT es bajo (1/18=5.6%), ante la limitada disponibilidad y elevada complejidad de recursos diagnósticos existentes para Trombocitopenias Hereditarias, se considera este estudio sigue representando una herramienta de valor.

**(20) EVALUACIÓN DE CUADROS CLÍNICOS EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTITOPoisOMERASA I Y/O ANTICENTRÓMERO QUE NO CUMPLEN CRITERIOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA.**

Fortes P, Gómez R, Gómez G, Collado M, Gargiulo M, Suárez L, Sarano J.  
*IDIM A Lanari*

**Objetivo:** Identificar cuadros clínicos presentes en pacientes (p) que no cumplen criterios clasificatorios para Esclerosis Sistémica (ES) y que presenten anticuerpos antitopoisomerasa I (anti Scl-70) y/o anticentrómero (ACA) positivos.

**Métodos:** Estudio exploratorio retrospectivo. Se incluyeron 57 (p) mayores de 18 años que, a partir del año 2006 habían presentado por lo menos una vez banda positiva para ACA y/o anti Scl-70 por el método de LIA (*Lineal Immuno Assay*) realizado en el IDIM. Se utilizó INNO-LIA™ ANA Update, que identifica simultáneamente 13 auto antígenos (SmB, SmD, RNP-70k, RNP-A, RNP-C, SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB/La/Cenp-B, Topo I/SCL-70, Jo 1/HRS, Ribosomal P, histonas) que se realiza a todo (p) al que se le solicita alguno de estos anticuerpos. Se revisaron las historias clínicas para registrar diagnósticos, signos y síntomas reumatológicos y se clasificó a los (p) según cumplieran o no criterios para (ES) de EULAR 2010 y ACR 80. Se excluyeron 8 (p) por falta de datos clínicos.

Según los criterios EULAR 2010 aquellos (p) con puntaje > 8 cumplen criterios de ES. Los restantes pacientes se subclasificaron en un grupo con puntaje EULAR entre 5 y 8 (una manifestación de ES y anti Scl-70 y/o ACA) y otro con puntaje EULAR igual a 3 (anti Scl-70 y/o ACA).

**Resultados:** Se analizaron los datos de 49 (p). Veinte (p) con EULAR >8 tenían criterios de (ES) (10 de los cuales cumplían además criterios ACR). De los 29 (p) que no cumplían criterios de ES, 14 tenían puntaje de EULAR entre 5-8 y se clasificaron como Esclerosis Sistémica Muy Temprana (Fenómeno de Raynaud y anti Scl-70 y/o ACA). Los 15 restantes tenían un puntaje de EULAR 3 (solo anticuerpos), de los cuales 10 presentaban otros anticuerpos y 11 otros diagnósticos de enfermedad reumatológica.

De los 7 pacientes EULAR 3 con capilaroscopia disponible (todas ellas normales), 4 tenían SCL70:

1) AR temprana y CCP; 2) diagnóstico histológico de vasculitis nodular y RNP-A; 3) Fibromialgia y Psoriasis; 4) Fibromialgia. Dos pacientes tenían ambos

anticuerpos (anti Scl-70 y ACA): 1) AR temprana y Sjögren con FAN, FR, Ro y La; 2) Psoriasis. Y un paciente tenía ACA con diagnóstico de Psoriasis y Sjögren y Ro, La.

De los 8 pacientes EULAR 3 sin capilaroscopia disponible, 5 tenían Scl-70: 1) Artritis Seronegativa; 2) Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; 3) Polimialgia reumática, con FAN; 4) Purpura Trombocitopénica Autoinmune con FAN, anticuerpos antiplaquetas, anticoagulante lúpico, Ro, Sm y RNP-A; 5) osteoartritis con FAN. Los 3 pacientes restantes tenían ACA: 1) Artritis Reumatoidea, histonas, FAN y FR; 2) anemia hemolítica autoinmune y FAN; 3) Artritis en estudio y FAN.

**Conclusión:** La serie de 15 (p) con EULAR 3 por anticuerpos positivos resultó ser heterogénea en cuanto a diagnósticos reumatológicos. La mayoría presentaban positividad para otros anticuerpos. Es posible que algunos de estos (p) vayan a desarrollar con el tiempo ES o un síndrome de superposición. A pesar que se describe una alta especificidad de estos anticuerpos, los resultados sugieren que los Anti Scl-70 y ACA no implican un diagnóstico de ES en (p) que presentan otros anticuerpos y/u otros síntomas reumatológicos. Hacen falta estudios con seguimiento especialmente diseñados para analizar la evolución de estos casos.

**(21) ESTUDIO LONGITUDINAL DE MARCADORES INFLAMATORIOS RENALES, VASCULARES Y DE FUNCION RENAL EN ESTADIOS PRECOCES DE LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA DOMINANTE (ADPKD)**

Martínez M<sup>1</sup>, Oddo E<sup>2</sup>, Palmitano J<sup>3</sup>, Forcada P<sup>4</sup>, Arrizurieta E<sup>25</sup>, Martín R<sup>24</sup>, Fraga A<sup>25</sup>, Azurmendi P.<sup>1</sup>  
*LAB. BIOQUÍMICA MOLECULAR. SERVICIO DE NEFROLOGÍA EXPERIMENTAL, IIM A LANARI<sup>1</sup>*  
*Servicio de Nefrología Experimental, IIM Alfredo Lanari, UBA<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología, IIM Alfredo Lanari, UBA<sup>3</sup> Hospital Universitario Austral<sup>4</sup> CONICET<sup>5</sup>*

La ADPKD es la enfermedad renal genética más frecuente, causa insuficiencia renal terminal (IRT) en ~ 50% de los pacientes y es responsable del ~ 7% de los casos de diálisis crónica en Argentina. Debido a su heterogeneidad fenotípica, es urgente la búsqueda de marcadores de progresión de la enfermedad - ya sea en su evolución natural o en la respuesta a tratamientos- en etapas en que el filtrado glomerular (FG), marcador clásico de progresión en las enfermedades renales, se encuentra en rango normal. El volumen renal total (VRT) ha sido sugerido como un medio confiable para monitorear la progresión de la enfermedad en etapas tempranas.

Aumentos en la excreción urinaria de albúmina han sido asociados a mayor progresión de indicadores vasculares y de excreción de citoquinas urinarias en etapas donde el FG fue normal. Sin embargo, no existe hasta el momento un consenso sobre la modalidad en que estos marcadores precoces se asocian entre sí y con la magnitud de los cambios sutiles del FG.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la progresión temporal del filtrado glomerular, volumen renal total y marcadores vasculares en 18 pacientes ADPKD normotensos (26.8±1.4 años, 11 mujeres) en un seguimiento longitudinal de 7 años.

Se determinó proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) por ELISA, excreción urinaria de albúmina (UACR) por EIA, proteínas totales (PT) en orina por rojo de Pirogalol, FG estimado por fórmula MDRD, VRT y espesor de la íntima media carotídea (IMT) por ecografía. Se registró valores de presión arterial sistólica (PS) y diastólica (PD) y la administración de medicación antihipertensiva durante el seguimiento.

Durante el seguimiento MCP-1 y PT aumentaron  $38 \pm 5$  y  $152 \pm 39$  %, alcanzando  $292 \pm 61$  ng/gCr y  $135 \pm 22$  mg/gCr ( $p < 0.05$  vs basal), respectivamente, sin cambios en UACR. El FG disminuyó  $1.9 \pm 0.7$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año y el VRT aumentó  $88 \pm 17$  ml/año, respectivamente. Los valores de PS, PD e IMT no se modificaron.

El análisis de regresión múltiple mostró que el aumento de VRT se asocia al aumento en MCP-1, PS, PD y a los niveles de UACR y PT ( $r = 0.78$ ,  $r$  ajustado =  $0.44$ ,  $p < 0.03$ ). La caída del FG dependió del aumento de VRT, PS y PT así como del tratamiento antihipertensivo ( $r = 0.71$ ,  $r$  ajustado =  $0.35$ ,  $p < 0.04$ ), mientras que cambios en PD se relacionaron con aumentos en IMT ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.04$ ).

El perfil estructural y funcional renal podría ser modificado por el componente inflamatorio y de excreción de proteínas, mientras que la presión arterial y su tratamiento modificarían el FG y el compromiso vascular de la enfermedad.

Los datos sugieren así, que un seguimiento estricto de dichas variables podría pronosticar mejor el ritmo de evolución de la ADPKD.

#### (22) SÍNDROME DEL CARCINOMA BASOCELULAR NEVOIDE CON AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO, MUTACIÓN EN PTCH1 Y AUSENCIA DE CARCINOMA BASOCELULAR

Martínez M<sup>1</sup>, Mazzuocolo L<sup>2,3</sup>, Muchnik C<sup>1</sup>, Azurmendi P<sup>1</sup>, Stengel F.<sup>3</sup>

LAB. BIOQUÍMICA MOLECULAR. SERVICIO DE NEFROLOGÍA EXPERIMENTAL, IIM A LANARI<sup>1</sup>  
Dermatología, H.I.G.A. Eva Perón.<sup>2</sup> LAB. BIOQUÍMICA MOLECULAR. SERVICIO DE NEFROLOGÍA EXPERIMENTAL, IIM A LANARI<sup>3</sup>

El síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBCN) es un raro desorden autosómico dominante con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. El signo cardinal es la presencia de múltiples carcinomas basocelulares (CBCs) y su ausencia demora el diagnóstico. La vía de señalización Hedgehog está afectada en este síndrome. Esta vía es importante en el control del patrón de desarrollo del tubo neural mediante el procesamiento de factores de transcripción en la cilia primaria - organela encargada de sensor y traducir estímulos extracelulares para modular la homeostasis y división celular.

El presente caso describe un adolescente de 14 años con diagnóstico de SCBCN - sin historia familiar de CBCs - por la presencia de tres criterios diagnósticos mayores (queratoquistes odontogénicos, calcificación de la hoz del cerebro y un familiar en primer grado enfermo) y tres criterios menores (macrocefalia, prominencia frontal y anomalías oculares) de SCBCN. La RMN mostró agenesia del cuerpo calloso y, a partir de ello, se discute la posible participación de la cilia primaria en su presentación. La madre, de 43 años, tiene diagnóstico de SCBCN (hoyuelos palmares,

macrocefalia, hipertelorismo y refirió haber tenido dos fibromas ováricos) y no presenta CBCs ni anomalías estructurales craneoencefálicas.

Para completar el estudio, se realizó secuenciación bidireccional y Multiplex Ligation dependent Probe Amplification (MLPA) en sangre periférica para buscar mutaciones en el receptor *PTCH1*, principal gen responsable del síndrome. Se encontró una mutación germinal novel en el paciente y su madre: una duplicación de 25 pb en el exón 10 (c.1375dup125bp). El análisis bioinformático predijo un corrimiento del marco de lectura y un codón stop prematuro, que produciría una proteína trunca más corta que lo normal. Dicho cambio se localiza en el dominio sensor de esteroides de la proteína, lo que podría impedir la unión de la molécula hedgehog al receptor.

Las mutaciones en *PTCH1* podrían afectar la habilidad del producto proteico para unirse a los ligandos hedgehog o bien perturbar su interacción con otras proteínas involucradas en la vía. Acorde a ello, la mutación encontrada podría alterar las vías localizadas en la cilia primaria o modular de manera impropia el patrón de señalización en dichas células, impidiendo la correcta formación del cuerpo calloso.

En resumen, nuestros resultados muestran que una apropiada historia clínica y genealógica, acompañada de pruebas genéticas, son vitales en el diagnóstico de este síndrome, especialmente cuando los carcinomas basocelulares no están presentes. Además, resaltan la importancia de la evaluación por un equipo multidisciplinario para la detección precoz y tratamiento en enfermos con este síndrome.

#### (23) LA TRH PARTICIPA DEL EFECTO HIPERTROFICO Y FIBROTICO INDUCIDO POR INFUSIÓN DE AII

Peres Díaz L, Schuman M, Landa M, Pirola C, García S.

CARDIOLOGIA MOLECULAR, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS A LANARI, FAC. DE MEDICINA, UBA; IDIM-CONICET.

El sistema de la TRH cardiaco participa en el desarrollo de hipertrofia cardiaca (HC) en ratas SHR. Su inhibición impide el desarrollo de HC (Hipertension 2011) y su sobre expresión induce hipertrofia en la rata. Es conocido que la angiotensina II (AII) además de vasopresora es proinflamatoria e induce hipertrofia y fibrosis cardíaca. Hipotetizamos que TRH podría mediar los efectos cardíacos de la AII. Realizamos en ratones C57 adultos infusión continua de AII (bomba ip. 2 mg/kg/día) vs. fisiológica (SF) durante 7d, y evaluamos los daños en dos grupos, uno al que previamente se le inhibió el sistema de TRH a través de una inyección intracardiaca de un siRNA específico contra el precursor de TRH (siRNA-TRH) vs uno con el sistema de TRH cardiaco intacto (siRNA-Con). Registramos diariamente el peso corporal, la PAS, y el consumo de agua. Al sacrificio, se extrajo el corazón y se midió T3 y T4. A partir del RNA total de ventrículo izquierdo (VI) se cuantificó la expresión del mRNA de preTRH, su receptor (r-TRH I), colágeno III, BMHC, BNP y TGF- $\beta$  por PCR en tiempo real. AII aumentó ( $p < 0.05$ ) la PAS en ambos grupos evidenciando su efectividad y provocó un aumento ( $p < 0.05$ ) de la expresión de TRH sólo en el grupo AII+siRNA-Con, verificándose la inducción de

TRH por AII y la efectividad del bloqueo del sistema mediante siRNA-TRH. No hubo cambios en el índice hipertrófico (peso corazón/peso corporal) probablemente debido a la corta duración del experimento; aún así a los 7d, la AII aumentó ( $p < 0.05$ ) la expresión de BNP, BMHC, colágeno III y TGF-B en el grupo AII+siRNA-Con, aumento que no se observó en el grupo con el sistema de la TRH cardiaco bloqueado, grupo que presentó una expresión de los marcadores de daño cardíaco similar a los animales con SF. Repetimos el mismo protocolo extendiendo el tiempo de infusión de AII (bomba ip. 2 mg/kg/día) al doble (14 d), para evidenciar el aumento de hipertrofia a través del índice. Como era esperable, AII nuevamente indujo un aumento ( $p < 0.05$ ) de la PAS y a favor de nuestra hipótesis, encontramos un aumento del índice hipertrófico sólo en el grupo tratado con AII+siRNA-Con, mientras que los animales sometidos a la infusión de AII con el sistema de la TRH bloqueado mostraron un índice hipertrófico similar al grupo con SF ( $p < 0.05$ ) indicando que el bloqueo de TRH atenúa los efectos de la infusión de AII. A favor de este resultado observamos que AII indujo un aumento ( $p < 0.05$ ) de la expresión del mRNA de BNP, colágeno III y TGF-B en el grupo AII+siRNA-Con, aumento que no se observó en el grupo AII+siRNA-TRH, grupo que presentó una expresión de los marcadores de daño cardíaco similar a los animales que recibieron SF demostrando que hace falta un sistema de la TRH intacto para el efecto hipertrófico y fibrótico de la AII. Teniendo en cuenta que el fibroblasto es crucial en esta patología, evaluamos la estimulación de AII (1 $\mu$ M, 24 hs) en fibroblastos NIH 3T3 privados de suero 24 hs y transfectados con siRNA-TRH o siRNA-Con (lipofectamina, Invitrogen). La AII indujo un aumento ( $p < 0.03$ ) de la expresión de TRH solo en el grupo de AII+siRNA-Con, verificándose la efectividad del bloqueo de la transfección con siRNA-TRH y provocó un aumento en la expresión de ambos colágenos III/I y de la expresión de TGF-B (mediador del efecto fibrótico de AII) solo en el grupo que presentó el aumento de la expresión de TRH mostrando la participación de TRH en la inducción de colágenos por vía de la AII.

Nuestros resultados tanto "in vivo" como "in vitro", ponen de manifiesto por primera vez, la participación de la TRH en los efectos hipertróficos y fibróticos de la AII.

**(24) CASPASA 3 ACTIVA COMO MARCADOR DE APOPTOSIS EN PLAQUETAS DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA. SU RELACION CON LA ACTIVACION PLAQUETARIA**

Goette N<sup>1</sup>, Glembotsky A<sup>1</sup>, Lev R<sup>1</sup>, Grodzielski M<sup>1</sup>, Pierdominici M<sup>2</sup>, Riveros D<sup>3</sup>, Montero V<sup>3</sup>, Molinas F<sup>1</sup>, Heller P<sup>1</sup>, Marta R.<sup>1</sup>

*Departamento de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari<sup>1</sup>*

*Departamento de Hematología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina<sup>2</sup> Departamento de Análisis Clínicos, CEMIC<sup>3</sup>*

En un estudio previo demostramos que las plaquetas circulantes de pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) expresan fosfatidilserina (PS) en la cara externa de la membrana y tienen alteración de la variación de potencial de membrana mitocondrial,

ambos, marcadores de apoptosis. Teniendo en cuenta que estos eventos pueden ocurrir también durante la activación de plaquetas, en el presente trabajo decidimos ampliar el estudio evaluando la activación de caspasa 3, marcador específico de apoptosis, y la activación de plaquetas en pacientes con PTI. Para ello se estudiaron 12 pacientes adultos; recuento de plaquetas  $38 \pm 20 \times 10^9/L$ . Se evaluó la caspasa 3 activa mediante la utilización de un inhibidor de caspasas conjugado a un fluorocromo (FLICA) y detección por citometría de flujo. La activación plaquetaria se evaluó tanto en condiciones basales como luego de la estimulación con ADP 20  $\mu$ M y TRAP 20  $\mu$ M, mediante la unión de PAC-1-FITC (anticuerpo que se une en forma específica a la glicoproteína (GP) IIb-IIIa activada), la detección de P-selectina en la membrana plasmática por unión de CD62P-FITC, y la internalización de GPIb-IX, todos por citometría de flujo. Se observó aumento de la caspasa 3 activa en las plaquetas en condiciones basales: pacientes  $16.6 \pm 13.0\%$  vs controles  $5.0 \pm 2.1\%$ , ( $p = 0.006$ , Mann Whitney test), así como luego del agregado de bajas (1-3  $\mu$ M) y altas (6-10  $\mu$ M) concentraciones de ionóforo de calcio (A23187) ( $p = 0.097$  y  $0.002$ , respectivamente), demostrando un aumento de la sensibilidad a estímulos apoptóticos. Se observó una correlación inversa entre el recuento de plaquetas y el porcentaje de caspasa 3 activa en condiciones basales ( $r = 0.599$ ,  $p = 0.0394$ ). En relación con la activación plaquetaria, no se observaron diferencias respecto al grupo control en la unión de PAC-1 en condiciones basales ( $p = 0.6$ ), ni luego de la activación con ADP ( $p = 0.28$ ) ni TRAP ( $p = 0.37$ ). La expresión de P-selectina no solo no se observó aumentada, sino que hubo una disminución de la misma respecto al grupo control en condiciones basales ( $p = 0.074$ ) y por estimulación con TRAP ( $p = 0.083$ ) no alcanzando significación estadística. El grado de internalización de la GPIb-IX fue semejante en pacientes y controles en las pruebas realizadas con los dos agonistas ( $p = 0.426$  en ambos casos).

La activación de caspasa 3 encontrada en este estudio, conjuntamente con la ausencia de activación plaquetaria en condiciones basales, demuestra que el aumento de la expresión de PS en la membrana y la alteración de la variación de potencial de membrana mitocondrial observados previamente están relacionados a la presencia de apoptosis de plaquetas en PTI. Este mecanismo sería uno de los factores contribuyentes a la trombocitopenia en este desorden auto-inmune.

**(25) ESTUDIO FUNCIONAL Y DE LA REGULACION DEL TRANSPORTADOR DE PROLINA DE TRYPANOSOMA CRUZI**

Martínez Saye M, Reigada C, Di Girolamo F, Miranda M, Pereira, C.

*LABORATORIO DE PARASITOLOGIA MOLECULAR, IDIM-CONICET*

La Enfermedad de Chagas es una zoonosis endémica que afecta a millones de personas en América Latina y es causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. En tripanosomátidos, la prolina es un aminoácido esencial dado que constituye la fuente de carbono y energía principal del estadio presente en el insecto vector. La prolina es importante no sólo para el

crecimiento sino también para la diferenciación entre estadios, particularmente de la forma epimastigote intracelular a tripomastigote, paso esencial para la liberación del parásito de las células infectadas. Además se ha demostrado que la prolina confiere resistencia ante estrés osmótico y oxidativo en células de mamíferos mediante la manipulación de los niveles intracelulares de este aminoácido.

En nuestro laboratorio hemos generado una cepa transgénica de *T. cruzi* que sobre-expresa el transportador de prolina Tc069, y hemos demostrado, no sólo que transporta más prolina que la cepa control, sino que además posee mayores niveles intracelulares de prolina libre. También hemos evaluado la respuesta de estos parásitos ante situaciones de estrés oxidativo ( $H_2O_2$  y  $NO\cdot$ ) y su respuesta al tratamiento con las dos drogas tripanocidas disponibles (nifurtimox y benznidazol), y hemos reportado que los parásitos Tc069 presentan mayores IC50s que los parásitos control ( $p < 0,0001$  en todos los casos).

Se estudió también la regulación del transportador de prolina en los parásitos Tc069. Hemos observado que la tasa de transporte varía a lo largo del crecimiento del cultivo, presentando un pico de máxima velocidad al inicio de la fase logarítmica, y que luego decae a valores nulos al alcanzarse la fase estacionaria. Asimismo hemos evaluado la expresión de la proteína recombinante y su localización subcelular durante todo el cultivo mediante técnicas de Western Blot e inmunofluorescencia indirecta y, en concordancia con el transporte, hemos observado que varían de manera similar. Los niveles de prolina intracelular libre fueron cuantificados y también encontramos que presentan variaciones, con un pico máximo en la fase logarítmica de crecimiento.

Estos resultados indicarían que el transporte de prolina se ve influenciado por el estado metabólico de los parásitos, y además, se estaría evidenciando una regulación proteica post-traducciona que llevaría a la degradación del transportador de prolina y no sólo a su inactivación.

#### (26) EVALUACION DE PARAMETROS NUTRICIONALES Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES EN HEMODIALISIS

Puchulu M, García Fernández M, Dorado E, Aguirre C. *Instituto Lanari*

**Introducción:** Los pacientes en hemodiálisis (HD) requieren el cumplimiento de indicaciones del equipo de salud, referidas al requerimiento de fármacos, limitaciones en la alimentación y en la ingesta hídrica. La dificultad en lograr una adecuada adherencia terapéutica es uno de los desafíos más importantes en su seguimiento. Entre los criterios propuestos para el diagnóstico de desgaste energético-proteico (Protein-Energy Wasting, PEW) se incluyen Índice de Masa Corporal (IMC), parámetros bioquímicos y de ingesta proteica y energética. El Score de Malnutrición Inflamación (MIS), utilizado como estándar de referencia en la evaluación nutricional, es predictor de mortalidad en pacientes en HD. El *Geriatric Nutritional Risk Index* (GNRI) ha sido útil como herramienta de *screening* nutricional. La ganancia de peso interdiálisis, (GPID) está directamente relacionada con la ingesta de líquidos siendo un buen indicador de adherencia. La GPID

mayor a 5,7% se relaciona con el aumento de la mortalidad y no debería exceder 1 kg/sesión durante la semana. La ingesta excesiva de sodio y agua produce aumento de la presión arterial prediálisis durante el periodo interdialítico, siendo predictor independiente de mortalidad. **Objetivos:** 1- Determinar el estado nutricional de pacientes en HD a través de métodos validados y la adhesión a la restricción hídrica e ingesta de sal, según la GPID; 3- Evaluar la adhesión al tratamiento nutricional en relación a la ingesta de alimentos fuentes de potasio y fósforo. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo de corte trasversal en 23 pacientes en HD. Se realizaron: registros alimentarios de un día en HD y dos sin HD; IMC, MIS, Valoración Global Subjetiva (VGSm) GNRI; albúmina, colesterol total, potasio, fósforo séricos, Proteína C Reactiva (PCR). La GPID se calculó como porcentaje de incremento de peso inter-HD sobre el peso seco de cada paciente entre dos sesiones de mitad de semana. Se registró la tensión arterial (TA) pre-HD. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS 19. **Resultados:** Edad:  $64,96 \pm 13,48$ ; 30,4 % hombres; tiempo en HD  $47,73 \pm 49,25$  meses; KtV:  $1,52 \pm 0,5$ ;  $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$  en 47,8 % de los pacientes. Según VGSm, el 87 % de los pacientes se encuentran en sospecha de riesgo nutricional. Según MIS ( $7,56 \pm 6,1$ ) el 69,5 % presentó desnutrición leve, mientras que un 26 % y 4,3 % desnutrición moderada y grave respectivamente; GNRI  $47,3 \pm 8,45$ . Albúmina  $< 3,8 \text{ mg/dl}$  en 52,17 % de los pacientes ( $3,58 \pm 0,46$ ). En la población no existieron valores de colesterol  $< 100 \text{ mg/dl}$ . El 50 % de los pacientes presentaron ingestas de energía  $< 25 \text{ kcal/kg/día}$  y el 21 % un nPNA  $< 0,8 \text{ g/kg/día}$ . Aproximadamente el 22 % de los pacientes presentaron fósforo séricos  $> 5,5 \text{ mg/dl}$  y no existieron valores de potasio  $> 6 \text{ mEq/l}$ . El 70 % con PCR mayor de 5 ( $14,04 \pm 12,49$ ). El 79 % de los pacientes aumentó más de un kg/sesión por semana (GPID  $2,21 \pm 0,80$  %). El 39,13 % presentaron TA pre HD  $> 140/90 \text{ mmHg}$ . El 88 % de los pacientes consumían alimentos de alto o muy alto aporte de potasio en momentos diferentes de la noche anterior de diálisis. En cuanto al fósforo, el 94 % de los pacientes incluyen al menos 2 alimentos de ratio mayor de 16 mg/g en un día.

**Conclusiones:** Existencia de desnutrición moderada/grave (30 %) por score MIS, con ingesta calórica insuficiente e hipoalbuminemia en la mitad de los pacientes. El consumo de fósforo fue mayor a lo esperado, si bien solamente el 20% tuvieron hiperfosfatemia. La GPID fue adecuada y el objetivo de TA lo cumplieron el 61 % de los pacientes. La evaluación nutricional y la identificación de las dificultades en la adherencia al plan de alimentación constituyen la etapa inicial para la implementación posterior de un plan de educación.

#### (27) EVALUACIÓN DE LA PRODUCCIÓN PLAQUETARIA EN EL SINDROME DE PLAQUETAS GRISES (GPS)

Glembotsky A<sup>2</sup>, Lev P<sup>2</sup>, Marta R<sup>2</sup>, Espasandin Y<sup>2</sup>, Álvarez C<sup>3</sup>, Molinas F<sup>2</sup>, Heller P.<sup>2</sup>

*Hematología Investigación. IDIM Lanari, UBA, UE IDIM CONICET.*<sup>1</sup> *Hematología Investigación. IDIM Lanari, UBA, UE IDIM CONICET.*<sup>2</sup> *Servicio de Patología. IDIM Lanari, UBA.*<sup>3</sup>

El GPS se caracteriza por macrotrombocitopenia, deficiencia severa de gránulos alfa y evolución a mielofibrosis. Recientemente, se identificaron mutaciones en *NBEAL2* como causa molecular de este desorden. La trombocitopenia se debe a menor producción plaquetaria y, en algunos casos, a hiperesplenismo. El mecanismo es poco claro, describiéndose en un modelo de GPS murino, alteración en la megacariocito y trombopoyesis. Para contribuir a esclarecer la patogenia de la trombocitopenia, se estudiaron 2 hermanos con GPS, P1 y P2, edad 72 y 68 años, plaquetas 65 y 30 x10<sup>9</sup>/L, diámetro plaquetario 4.15 y 3.65 (referencia 2.27-3.08) mm. Se documentó disminución marcada de gránulos alfa por inmunofluorescencia para trombospondina-1: plaquetas con <5 gránulos, 93% y 96%, respectivamente, vs. 3.1±1% en controles. Ambos presentaron manifestaciones hemorrágicas moderadas y uno (P1), leve esplenomegalia. La biopsia de médula ósea mostró mielofibrosis (grado 2 en P1 y 3, en P2, EUMNET) y extensa emperipolesis. En P1, la sobrevida plaquetaria fue normal. Se identificó la mutación homocigota p.Tyr729\* en *NBEAL2*, confirmándose el diagnóstico de GPS. Se cultivaron megacariocitos a partir de progenitores hematopoyéticos CD34+ de médula ósea purificados por columnas inmunomagnéticas de P2, utilizándose como control (C), médula ósea de un individuo sin patología hematológica. Se estimuló la diferenciación a megacariocito con TPO, SCF e IL-6 en medio libre de suero Stem Span. Al final del cultivo (día 13) la pureza de megacariocitos (CD61+) fue 61% en P2 y 65% en C, siendo la fracción madura (CD61+CD42b+) 45% y 54%, respectivamente, por citometría de flujo. Mediante inmunofluorescencia para el marcador CD61(GPIIIa) y Hoescht (lobulación nuclear), la distribución de los megacariocitos en estadios madurativos I, II y III (clasificados de menor a mayor maduración) fue 50, 30, 12% en P2 y 61, 33 y 6% en C, respectivamente, revelando que la megacariocitopoyesis está globalmente preservada. La trombopoyesis se evaluó mediante cuantificación de megacariocitos formadores de proplaquetas en microscopio invertido, siendo 0.2±0.04% en P2 vs. 1.82±0.01% en C. Mientras que las proplaquetas del control presentaron extensa ramificación, las del paciente presentaron menor complejidad. Estos resultados indicarían que la trombocitopenia del GPS se debería a una alteración en la fase final de producción plaquetaria o trombopoyesis, aunque se requiere el estudio de mayor número de pacientes para establecer una conclusión definitiva al respecto. La posible relación entre la disminución de gránulos alfa y la alteración en la trombopoyesis amerita posterior investigación, así como el rol directo del *NBEAL2* en estos procesos.

**(28) EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE UNA SERIE DE 37 TUMORES CEREBRALES DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD.**

Rabadán A, Hernández D.  
*INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A LANARI UBA; ENBA*

Los tumores cerebrales de bajo grado de malignidad representan un grupo heterogéneo de tumores de los cuales los oligodendrogliomas puros o mixtos son los más frecuentes.

Si bien es una patología de baja incidencia en la población general, su importancia radica en que afecta a personas menores de 40 años, con un Karnofsky alto al momento de la consulta, y con prolongada sobrevida luego de la resección extensa. A consecuencia de ello, en los últimos años, ha habido un cambio de enfoque en el tratamiento de estas lesiones, ya que se ha demostrado que la resección subtotal es un factor de mal pronóstico.

Con el objetivo de evaluar el impacto de la cirugía sobre el status funcional neurológico y las complicaciones postoperatorias, se realizó un análisis retrospectivo de una serie de 37 pacientes operados consecutivamente en el periodo 1999-2014.

La mediana de edad fue 33 años. Las histopatologías fueron: 29 casos de oligodendroglioma puro o mixto; 4 casos de ganglioma; 2 casos de astrocitoma de bajo grado; 1 caso de subependimoma, y 1 caso de tumor disembioplásico primitivo DNET. Los tumores se localizaron en áreas elocuentes y paraelocuentes del cerebro en 94.5% de los casos. La planificación de las cirugías se realizó utilizando: RM de cerebro con Gd, T1; T2; Flair; IR; difusión; perfusión; ADC; RM funcionales y Tractografía. Los procedimientos quirúrgicos fueron guiados mediante neuronavegación y/o electrofisiología intraoperatoria.

Los resultados y complicaciones se evaluaron a los 90 días postoperatorios. Las complicaciones fueron: complicación mayor 1 caso por meningitis a germen intrahospitalario que requirió procedimientos instrumentales e internación prolongada hasta su completa resolución; mortalidad 1 paciente con una gliomatosis de bajo grado que falleció por hipertensión endocraneana refractaria; y 3 pacientes tuvieron complicaciones menores. En cuanto a los resultados funcionales, el Karnofsky mejoró o se mantuvo estable en el 94.8% de los casos.

Las cirugías realizadas con la asistencia de neuronavegación y/o electrofisiología intraoperatoria han permitido obtener buenos resultados, con bajo índice de complicaciones, y cumpliendo con la premisa de lograr la máxima citoreducción oncológica posible manteniendo el status funcional.

**(29) HEMANGIOBLASTOMA QUE SIMULA SER UN MENINGIOMA FALCOTENTORIAL**

Rabadán A, Freue R, Paz L.  
*INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A LANARI UBA; ENBA*

El hemangioblastoma (HBL) es un tumor benigno que representa 8-12% de las lesiones de fosa posterior. Puede ser esporádico en el 80% de los casos o parte de la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) en el 20%. Su origen son células progenitoras detenidas en la capa molecular del cerebelo. Se asocia a mutación del gen supresor de tumor del Cr 3p25 en los casos con VHL y 4-14% en los esporádicos. En RM se presenta como una masa quística con un nódulo mural, menos frecuentemente como masa sólida; calcificaciones y edema son raros. El HBL sólido es un tumor angiomatoso benigno no radiosensible cuyo único tratamiento es la exéresis. Representa un desafío quirúrgico debido a su intensa vascularización, muy similar a la de una malformación arteriovenosa.

Se presenta un paciente varón de 63 años portador de un tumor localizado en la región incisural posterior, simulando en las imágenes tratarse de un meningioma tentorial por frecuencia, localización y contacto dural.

Presentaba un cuadro de 3 meses de evolución de cefaleas, vómitos, visión borrosa e inestabilidad en la marcha. Al ingreso, se constata estuporoso, con papiledema y nistagmus. La RM muestra masa hipointensa en la región anterosuperior de la fosa posterior en contacto con la unión falco-tentorial, desplazando inferiormente al vermis cerebeloso, y comprimiendo al acueducto de Silvio produciendo hidrocefalia. La masa captaba homogéneamente el gadolinio, y se observaron imágenes s de vacío de flujo peritumoral. La Angio-RM mostró intensa vascularización tumoral. La RM del resto del neuroeje no reveló otras lesiones. Las TC del cuerpo entero, y los valores séricos de alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica y antígeno carcinoembrionario fueron normales.

Se realizó una tercerventriculostomía endoscópica para tratar la hidrocefalia evitando la válvula. En un segundo paso quirúrgico con el enfermo estabilizado, se realizó la resección tumoral. La localización en el espacio incisural posterior (región pineal) suponía una dificultad adicional por las características anatómicas de la región, dado que el abordaje debe proveer una visión panorámica que permita una resección circunferencial. Se utilizó la vía infratentorial supracerebelosa en posición sentada, para lo cual un soporte craneal fue realizado por el Servicio de Mantenimiento. Se encontró una masa circunscripta y altamente vascularizada. Bajo microscopio quirúrgico se realizó una disección metuculosa y los vasos aferentes al tumor fueron coagulados, lográndose resección total "en bloc". La patología confirmó HBL (HE, PAS, reticulina, CD 34 inmunohistoquímica). El screening post-op para VHL fue negativo. El paciente logró recuperación ad integrum.. Desde nuestro conocimiento, este caso presenta dos particularidades que surgen de la revisión de la literatura; la primera es que es el segundo caso reportado de un paciente añoso portador de HBL; y respecto de la localización, este caso es el segundo caso reportado de un HBL no asociado a enfermedad de Von Hippel Lindau en esta localización anatómica.

En síntesis, el HBL debe ser considerado entre los diagnósticos diferenciales de las masas hipervascularizadas de la región incisural posterior, aún cuando tengan relación dural, ausencia de VHL y a cualquier edad. Se destaca el riesgo de hemorragia intraoperatoria significativa cuando el diagnóstico no se ha sospechado preoperatoriamente o no se han reconocido las características del tumor intraoperatoriamente.

### (30) QUISTE SEBÁCEO INUSUALMENTE INFECTADO POR DERMABACTER HOMINS

Bertona E<sup>1</sup>, De Paulis A<sup>1</sup>, Gutiérrez M<sup>1</sup>, Santa María V<sup>2</sup>, Vay C<sup>3</sup>, Predari S.<sup>1</sup>

DEPARTAMENTO MICROBIOLOGIA-INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A. LANARI - UBA<sup>1</sup>  
 AREA QUIRURGICA-INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A. LANARI - UBA<sup>2</sup>  
 HOSPITAL DE CLINICAS JOSE DE SAN MARTIN - UBA<sup>3</sup>

*Dermabacter hominis* es un bacilo gram positivo con morfología coccobacilar o cocoide. El género *Dermabacter* se ubica taxonómicamente en la familia *Dermabacteriaceae* y *D. hominis* es la única especie. Los microorganismos que constituyen la microbiota residente de la piel suelen ser ignorados, raramente reconocidos como agentes causales de procesos infecciosos, y por lo tanto, subdiagnosticados.

Se presenta el siguiente caso clínico por la escasa frecuencia de su aislamiento y reconocimiento.

Una mujer de 46 años inmunocompetente, consultó al Servicio de Guardia Médica por presentar tumor y dolor en la zona de la nuca sin otros síntomas asociados. Refirió antecedente de resección de quiste sebáceo en dicho lugar 3 años previos a la consulta. Al examen físico se observó tumoración de 1 cm de diámetro, eritematosa, fluctuante y dolorosa a la palpación. Se tomó material para cultivo por punción por piel sana; se realizó el drenaje quirúrgico del absceso y se inició tratamiento empírico con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) 800/160 mg/12 h durante 5 días, con muy buena evolución.

El material fue remitido al Departamento de Microbiología para su estudio. La coloración de Gram mostró escasos cocos gram positivos dispuestos en grupos y células individuales, que crecieron luego de 48 h de incubación a 35 °C en agar sangre ovina al 5 % y en atmósfera de CO<sub>2</sub>. Las colonias fueron blanco grisáceas, γ-hemolíticas, de 1 mm de diámetro y con un fuerte olor acre. La morfología en medio líquido mostró coccobacilos gram positivos. Características bioquímicas preliminares: catalasa positivo, no lipofílico y metabolismo fermentador. Con estos resultados, los géneros y especies corineformes involucrados son: *Corynebacterium* spp., *Dermabacter hominis*, *Helcobaillus* sp., *Rothia dentocariosa*, *Oerskovia turbata*, *Cellulomonas* spp., *Cellulosimicrobium* spp., *Microbacterium* spp., *Actinomyces* spp. y *Propionibacterium* spp. aerotolerantes. Las características culturales, la morfología celular y el olor característico sustentaron la identificación presuntiva de *D. hominis* la cual fue confirmada mediante la descarboxilación de la lisina y la ornitina, la hidrólisis de la esculina y la gelatina y la acidez de: glicerol, lactosa, maltosa, rafinosa, sacarosa, trehalosa y xilosa. Los resultados fueron negativos para: movilidad, reducción de nitratos, producción de indol y de beta-glucuronidasa, hidrólisis de urea e hipurato, prueba de CAMP y acidez de manitol e inositol. La identificación fue confirmada por espectrometría de masa (MALDI-TOF MS) de Bruker Daltonik®, Bremer, Alemania; score de identificación 1,933. Las pruebas de sensibilidad realizadas con las tiras con gradientes de concentración de los antibióticos (Etest) mostraron (µg/ml): penicilina 0,125; vancomicina 0,38; ceftriaxona 0,047; ciprofloxacina 0,75; imipenem 0,25; rifampicina 0,008; gentamicina 3, cefalotina 0,094 y TMS 0,23.

Se concluye: 1. La identificación de las bacterias corineformes es compleja debido a la enorme diversidad de estos microorganismos. 2. Deben ser jerarquizados cuando al microorganismo se lo observa en la coloración de Gram del material directo, se lo aísla en cultivo puro o predomina en un material proveniente de una cavidad cerrada. 3. La identificación fenotípica es dificultosa y requiere de varios días para determinar correctamente el género y la especie. 4. El drenaje quirúrgico, la correcta identificación del agente causal y el tratamiento antibiótico adecuado, son siempre

fundamentales para la curación completa de todo absceso.

**(31) ESTUDIO DE LOS TRANSPORTADORES DE POLIAMINAS DE TRYPANOSOMA CRUZI Y SU RELACIÓN CON LA PENTAMIDINA.**

Reigada C, Martínez Sayé M, Di Girolamo F, Pereira C, Miranda M.

Laboratorio de Parasitología Molecular (LPM), Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari (CONICET-UBA)

Los transportadores tienen particular importancia ya que en muchos casos constituyen el primer paso de muchas rutas metabólicas y de ellos depende la regulación de las mismas. El transporte de poliaminas constituye la única vía de obtención de estas moléculas esenciales para la proliferación de *Trypanosoma cruzi*, debido a que el parásito es incapaz de sintetizarlas *de novo*. Dada la esencialidad de estas moléculas y las diferencias existentes con el hospedador mamífero, el transporte y el metabolismo de poliaminas constituyen blancos terapéuticos promisorios. En trabajos anteriores de nuestro laboratorio se demostró que la pentamidina, una droga antiparasitaria utilizada contra la Leishmaniasis y la Tripanosomiasis Africana, también tiene efecto sobre *T. cruzi*. En el presente trabajo se realizó un estudio bioinformático del genoma del parásito que permitió identificar seis posibles transportadores de poliaminas, denominados TcPT-1 a TcPT-6. Entre los diferentes miembros identificados se encuentra el transportador de putrescina TcPT-1 (TcPAT12), que está involucrado también en el transporte de pentamidina. Bajo la hipótesis que la pentamidina ingresa a través de estos transportadores se comenzó a estudiar otro miembro de este grupo, el TcPT-3. Mediante la construcción de un modelo de *Saccharomyces cerevisiae* que expresan heterológicamente dicho transportador, se observó que dichas levaduras transportan significativamente más espermidina que los controles. También se determinó la localización subcelular del TcPT-3 en el bolsillo flagelar y en el complejo de la vacuola contráctil del parásito. Por otro lado, se observó que el transporte de putrescina en parásitos wild type puede ser inhibida no sólo por pentamidina sino también por su análogo DAPI, validando que poseen vías en común de ingreso a la célula. Asimismo, los parásitos transgénicos que expresan niveles elevados del transportador TcPT-1 transportan mayor cantidad de DAPI que los controles. Estos resultados sugieren que los transportadores de poliaminas podrían ser una puerta de entrada para la pentamidina y destacan la importancia del transporte y metabolismo de dichos metabolitos como blancos terapéuticos de aplicación en la Enfermedad de Chagas.

**(32) EVALUACIÓN DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DROGAS BIOLÓGICAS EN LA SECCIÓN INMUNOLOGÍA**

Gómez R, Fortes P, Collado M, Gómez G, Sarano J. Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

**Objetivo:** describir el motivo de inicio, finalización y efectos adversos del tratamiento con drogas biológicas

de los pacientes en seguimiento de la sección Inmunología del IDIM.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. La población fue seleccionada del registro BIOBADASAR de la Sociedad Argentina de Reumatología, en el cual nuestra sección participa activamente. En este registro se incluyen todos los pacientes que comienzan terapia biológica o persistan con la misma en Argentina. El objetivo de este registro es identificar acontecimientos adversos que aparezcan durante el tratamiento y estimar su frecuencia. En el presente estudio se incluyeron todos los pacientes del IDIM que figuran en el registro. Se evaluaron datos demográficos, diagnósticos, comorbilidades, tratamientos previos, motivo de inicio y finalización del tratamiento y se registraron eventos adversos y eventos adversos graves (aquellos que motivan suspensión del tratamiento).

**Resultados:** Se evaluaron 48 pacientes, 39 mujeres (81,25%). La mediana de edad fue 64 años (29-86 años). La mediana de tiempo entre diagnóstico e inicio de drogas biológicas fue 7.5 años (0-43 años).

**Diagnóstico de base:** artritis reumatoidea (AR) 40 (83,33%), artritis psoriásica 5 (10,41%), enfermedad de Still 2 (4,16%) y lupus eritematoso sistémico 1 (2,08%).

**Comorbilidades:** hipertensión arterial 12 (25%), exposición a tabaco 11 (22.91%), osteoporosis 11 (22.91%), dislipemia 10 (20.83%), hipotiroidismo 6 (12.50%), infecciones previas 6 (12.50%), asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica 4 (8.33%) y diabetes 4 (8.33%). **Tratamiento previo no biológico:** metotrexato 45 (93,75%), corticoides 33 (68,75%), hidroxicloroquina 19 (39,58%), leflunomida 7 (14,58%), sulfasalazina 7 (14,58%), ácido micofenólico 1(2,08%), azatioprina 1 (2,08%) y ciclofosfamida 1 (2,08%). **Motivo de inicio de tratamiento biológico:** ineficacia o intolerancia de drogas no biológicas.

**Actividad de artritis al inicio del tratamiento biológico** (medida por índice de actividad DAS-28 según corresponda): moderada actividad 18, actividad severa 32 y 11 sin datos disponibles. Se realizaron 61 tratamientos en total (donde 4 pacientes recibieron dos drogas y 4 tres drogas). Etanercept 18 (29.50%), Infliximab 16 (26.22%), Adalimumab 15 (24.59%), Abatacept 7 (11.47%) y Rituximab 5 (8.19%). 40 fueron suspendidos. **Motivo de Finalización** evento adverso grave 15 (37.5%), ineficacia 11 (27.5%), pérdida de seguimiento 10 (25%), remisión 3 (7.5%), falta de cobertura por obra social 1 (2.5%). **Complicaciones** se registraron 77 eventos adversos (EA), 62 (80,52%) de los cuales fueron no graves: infecciones 32 (51.61%), EA cutáneos 9 (14.51%), gastrointestinales 6 (9.67%), hematológicos 4 (6.45%), cardiológicos 3 (4.83%), metabólicos 3 (4.83%), Cirugía 3 (4.83%). Los 15 restantes fueron eventos graves: infecciones 6 (40%), EA cardiovasculares 2 (13.33%), neurológicos 2 (13.33%), hematológicos 1(6.66%), hipersensibilidad 1(6.66%), neoplasia 1(6.66%), embarazo 1(6.66%) y Fractura de cadera 1(6.66%).

**Conclusión:** La mayoría de los pacientes en tratamiento con drogas biológicas son aquellos con diagnóstico de AR o artritis psoriásica, dado que el uso de estas drogas está aprobado para estas patologías. Nuestros pacientes iniciaron tratamiento biológico por falta de respuesta o intolerancia a drogas de primera línea y presentando actividad moderada o severa de la enfermedad. Hubo un alto número de eventos adversos, sin embargo en su mayoría no obligaron a la

suspensión del tratamiento. Las infecciones fueron el evento adverso y evento adverso grave más frecuente. A pesar del escaso número de pacientes, se observó un caso de neoplasia, no pudiendo desestimarse que la misma se deba a la patología de base o al tratamiento biológico. Tres de los pacientes con AR alcanzaron y mantuvieron remisión de su enfermedad, lográndose la suspensión del tratamiento con drogas biológicas, aunque exista controversia en este aspecto hasta la fecha.

**(34) LA RESPUESTA ANTI-INFLAMATORIA MEDIADA POR EL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES REQUIERE LA ACTIVACIÓN DE P38 MAPK**

Rubio M<sup>2</sup>, Franco D<sup>3</sup>, Panelo L<sup>2</sup>, Zwirner N<sup>4</sup>, Coso O<sup>3</sup>, Costas M.<sup>2</sup>

*IDIM-CONICET<sup>1</sup> Lab. Biología Molecular y Apoptosis, IDIM-CONICET<sup>2</sup> Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular, Dpto de Cs. Biológicas, FCEyN-UBA<sup>3</sup> Laboratorio de Fisiopatología de la Inmunidad Innata, IByMe-CONICET<sup>4</sup>*

Los Glucocorticoides (GC) son esenciales durante la respuesta anti-inflamatoria inducida por citoquinas, que actúan sobre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). En trabajos previos hemos demostrado que células pre-incubadas con una baja dosis de TNF (0,02 ng/ml) son más sensibles a la protección mediada por GC ante una dosis citotóxica de TNF (10 ng/ml).

El Receptor de glucocorticoides (GR) es blanco de fosforilación, modificación que regula su actividad transcripcional. Demostramos previamente que los GC y la citoquina inflamatoria TNF activan fuertemente a p38MAPK, el cual fosforila al GR y al coactivador TIF2, miembro de la flia p160 de coactivadores de receptores nucleares.

El objetivo de este trabajo será investigar el rol de p38 sobre la función de GR como un mecanismo por el cual las citoquinas pueden regular la respuesta de GC.

Para analizar el efecto de p38 sobre la actividad transcripcional de GR, células embrionarias de riñón humano (HEK293) fueron transfectadas con un plásmido reportero para GR (GRE-Luc) y estimuladas con Dexametasona (Dex 500nM) o Dex + TNF (T 0,02ng/ml). El estímulo simultáneo incrementa la respuesta de GR respecto del tratamiento único con Dex (7,3±0,2 vs 4,8±0,7 Unidades relativas de actividad luciferasa (URL) p<0,001). El inhibidor de p38 (SB203580 10µM), inhibe la actividad de GR, pero el efecto de Dex + TNF respecto de Dex se sigue observando (3,2±0,7 vs 1,5±0,6 URL p<0,001).

La actividad transcripcional de GR requiere de coactivadores, entre ellos TIF2; donde su sobreexpresión potencia el efecto de Dex sino también de Dex + TNF (27,6±1,9 y 38,4±4,3, respectivamente), pero la adición de SB bloquea totalmente el efecto de TIF2 sobre la actividad de GR, obteniendo valores similares a los observados en las células que poseen niveles normales de coactivador (D+SB 3,0±0,8 y T+D+SB 5,5±1,5 URL).

Para estudiar si la fosforilación de TIF2 puede afectar la actividad de GR, la serina 1323 potencial blanco de fosforilación fue mutada por una alanina, inactivando el sitio de fosforilación. Las células transfectadas con esta construcción estimuladas con Dex se comportan de

manera similar a las que no sobreexpresan el coactivador.

Por lo tanto, la activación p38 constituye un paso crítico que regula la sensibilidad a GC. Estos resultados contribuyen a entender mejor los mecanismos moleculares de homeostasis que impiden una inflamación excesiva y podrían constituir una forma de prevenir el daño tisular.

**(35) ASOCIACIÓN DE ENFERMEDAD DE STILL DE INICIO EN EL ADULTO Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA COMO MANIFESTACIÓN DE VASCULITIS ASOCIADA A ANCA**

Gómez R, Suárez J, Santoro P, Sarano J.  
*INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS ALFREDO LANARI*

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad inflamatoria sistémica seronegativa de origen desconocido, caracterizada por la presencia de fiebre, artralgias, faringitis, rash cutáneo evanescente, alteración del hepatograma y reactantes de fase aguda elevados. No existen pruebas específicas ni hallazgos patognomónicos para el diagnóstico, que se establece por criterios clínicos, de laboratorio y la exclusión de otras patologías. Tiene una incidencia de 1.6 casos por 1.000.000 de pacientes por año. Si bien se considera una enfermedad seronegativa, hasta 10% de los pacientes pueden tener FAN o FR positivos en título bajo. Puede presentar compromiso neurológico central pero la afección del sistema nervioso periférico es muy infrecuente.

Las vasculitis son trastornos sistémicos o localizados, caracterizados por el daño inflamatorio de vasos sanguíneos e isquemia afectando vasos de cualquier tamaño. Las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA son enfermedades autoinmunes de etiología desconocida, que comprometen pequeños vasos. Tienen una incidencia de 40 casos por 1.000.000 de pacientes por año. Las tres entidades principales son la poliangeitis microscópica (PAM), poliangeitis con granulomatosis (PG) y poliangeitis eosinofílica con granulomatosis (PEG). Las neuropatías vasculíticas son un grupo diverso de entidades caracterizadas por síntomas deficitarios neurológicos de inicio agudo o subagudo causados por afección de los vasos de los nervios.

La bibliografía no describe la asociación de ambas entidades.

Se presenta una paciente de 58 años, con antecedente de hipotiroidismo que comenzó en 2008 con fiebre, mialgias y pérdida de peso, leucocitosis, VSG, PCR y ferritina aumentadas, alteración del hepatograma, FAN (-), FR (+), que respondió al tratamiento con corticoides. Se mantuvo asintomática hasta 2013, cuando presentó astenia, odinofagia, fiebre y artritis, con reactantes de fase aguda elevados. Reinicia tratamiento esteroideo y agrega parestesias y debilidad en miembro inferior izquierdo (MII). Electromiograma compatible con polineuropatía axonal, mixta asimétrica. En enero de 2014, se deriva al servicio de Inmunología del IDIM, encontrándose edema premaleolar, artritis y debilidad en MII, con reactantes de fase aguda elevados. Se diagnostica enfermedad de Still. Laboratorio: FAN (-), FR (+) 1/160, antiCCP (-), antiADNdc (-), complemento normal, Anti MPO (+) (88



UI/ml) y Anti PR-3 (-). Se interpreta probable neuritis vasculítica asociada a ANCA. Sin compromiso de otros órganos. Se inicia Meprednisona 1 mg/kg/día. La biopsia de nervio periférico confirma el diagnóstico de vasculitis. Se agrega azatioprina. La paciente mejora clínicamente, se disminuye la dosis de corticoides y negativiza el anti MPO.

La paciente presenta clínica compatible, marcador serológico (ANCA) y la biopsia que certifica vasculitis, lo que orienta al diagnóstico de vasculitis sistémica asociada a ANCA.

Por lo tanto, consideramos que la paciente tiene enfermedad de Still como diagnóstico primario y que justifica el primer episodio sintomático que presentó y que desarrolló posteriormente una vasculitis asociada a ANCA, con neuropatía periférica como único órgano afectado. Siendo ambas patologías infrecuentes y sin encontrar en la literatura reportes similares, consideramos interesante reportar el caso.

### (36) CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA EN EL INSTITUTO LANARI

Kalmus M<sup>12</sup>, Cortés Guerrieri V<sup>12</sup>, Arriola J<sup>13</sup>, Palmitano J<sup>14</sup>, Molina M.<sup>12</sup>

*INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS DR. ALFREDO LANARI*<sup>1</sup> *Servicio de Hematología Clínica*<sup>2</sup> *Servicio de Ecografía*<sup>3</sup>

La enfermedad tromboembólica venosa representa una importante causa de morbi mortalidad en pacientes internados y ambulatorios.

Nuestro objetivo con este trabajo retrospectivo observacional fue estudiar las características de los pacientes a los que se realizó diagnóstico de trombosis venosa por ecografía doppler durante el período de junio de 2005 a junio de 2012 en nuestro centro.

Se analizaron los datos clínicos de 131 pacientes (p), 65,6% de sexo femenino, con edad media de 72,7 años. Veinte por ciento (26 p) correspondieron a trombosis venosas superficiales y 80% trombosis venosas profundas, de las cuales 79,8% (83 p) fueron suprapatelares, 11,5% (12 p) infrapatelares, 7,7% (8 p) de miembros superiores y 1 paciente presentó trombosis esplácnica. De los factores de riesgo protrombóticos evaluados más significativos, 38,17% (50 p) estuvieron inmovilizados en cama en el mes previo, 17,56% (23 p) tenían insuficiencia venosa, 29,01% (38 p) cáncer, de los cuales 13,15% (5 p) se sometieron a cirugía mayor el mes previo, y 7,6% (10 p) presentaron fractura de cadera y/o cirugía traumatológica mayor los 3 meses previos. Recibían algún tipo de profilaxis antitrombótica 11,45% del total de pacientes (15 p/131 p), 5,3% de los pacientes oncológicos (2 p/38 p) y 50% de los pacientes traumatológicos (5 p/10 p). Realizó tratamiento anticoagulante 74% de los pacientes (97 p); 8,4% (11 p) presentó sangrado mayor; 1 paciente presentó progresión de la trombosis; 4,58% (6 p) tuvo recurrencia; 29% (38 p) fallecieron dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico, 44% de ellos (17 p) de cáncer y 29% (11 p) de sepsis.

Conocer las características de la enfermedad tromboembólica venosa en nuestro centro es el primer paso para desarrollar líneas de acción institucionales que permitan mejorar su prevención y tratamiento.

### (37) CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ASPECTOS CLÍNICOS DE UNA SERIE DE CASOS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NEUMONÍA EN ORGANIZACIÓN

Ludueña A<sup>1</sup>, Hunter M<sup>1</sup>, Telias I<sup>1</sup>, Suárez J<sup>1</sup>, Freue R<sup>1</sup>, Aruj P<sup>2</sup>, Rausch S<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Servicio de Neumonología, <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

La neumonía en organización, tanto en su forma criptogénica como secundaria, es una entidad considerada poco frecuente y no se conocen datos concluyentes sobre prevalencia e incidencia. Tiene múltiples formas de presentación, ya sea desde el punto de vista clínico como de las imágenes. El objetivo del presente trabajo es conocer las características demográficas y los aspectos clínicos de una serie de casos de pacientes con diagnóstico histológico de neumonía en organización.

Se realizó un trabajo descriptivo, retrospectivo. Se llevó a cabo la revisión de historias clínicas de 14 pacientes con diagnóstico histopatológico de neumonía en organización según datos del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Lanari entre los años 2003 y 2014. Se excluyeron los pacientes que no tuvieron seguimiento clínico en la institución posterior al diagnóstico.

La mediana de edad fue de 76,5 años con un intervalo de confianza (IC) 25-75 de 57-80 años. El 50% era de sexo femenino. El 61,54% requirió internación al momento del diagnóstico mientras que el 38,46% fue diagnosticado y tratado en forma ambulatoria. El diagnóstico se realizó por biopsia transbronquial (BTB) en el 78,57% de los casos, por videotoracoscopia (VATS) en el 7,14% y por toracotomía en el 14,29%. Disnea y tos fueron los síntomas respiratorios más frecuentes (66%). Se registró también la presencia de expectoración (17%) y hemoptisis (17%). Los pacientes presentaron síntomas sistémicos tales como fiebre o equivalentes (67%), astenia (25%) y pérdida de peso (17%). Los patrones tomográficos fueron: vidrio esmerilado (75%), consolidación con broncograma aéreo (58%), patrón reticular (25%), nódulos (33,3%), adenopatías (33,3%), nodulillos (17%) y derrame pleural (8,33%). El 50% de los pacientes internados recibió tratamiento con pulsos de corticoides y, de ellos, el 25% requirió asistencia respiratoria mecánica. Sólo un paciente falleció durante la internación. 4 pacientes (28,6%) presentaron recaídas bajo tratamiento con corticoides orales mientras que sólo 1 paciente (7,14%) presentó una recidiva. En el 71,4% de los casos no pudo identificarse ningún agente etiológico.

Del análisis de nuestros resultados, se destaca la heterogeneidad de la presentación clínica al momento del diagnóstico. En cuanto a los hallazgos de tomografía de tórax, no sólo se describieron múltiples patrones de lesión respiratoria sino que todos los pacientes presentaron más de un patrón superpuesto. La mayoría de los pacientes requirió internación en el momento del diagnóstico. La BTB resultó un buen método diagnóstico, inclusive en los pacientes que requirieron internación. En la mayoría de los casos (71,4%) no se encontró una causa evidente y se concluyó en el diagnóstico de neumonía en

organización criptogénica; mientras que en el resto de los casos (28,6%) el diagnóstico fue de neumonía en organización secundaria a drogas.

### (38) DETECCIÓN DE COMPORTAMIENTO FRACTAL EN VARIABLES RESPIRATORIAS

D Negri C, Migueles C.

*Instituto de Investigaciones Medicas A. Lanari*

Las variables respiratorias volumen tidal (VT), duración de un ciclo respiratorio (Ttot), etc. presentan una variabilidad en el tiempo que ha sido estudiada a través de distintos estadísticos (media, varianza, espectro de potencias, autocorrelación, etc.). La autocorrelación en particular da cuenta de la memoria a corto plazo presente en la emergencia de un nuevo valor de la variable que se observa lo que presupone la extinción de efectos de un largo plazo anterior. La posible interrelación de causas cercanas y lejanas se halla presente en multitud de fenómenos de la física, la biología, la medicina o las Cs. sociales construyendo estructuras temporales o espaciales caracterizadas por la repetición de un mismo patrón a diferentes escalas (autosimilaridad) que recibe el nombre de 'fractalidad' (FRACT). Los RR del ECG y las variables del patrón respiratorio (PR) no son la excepción.

#### OBJETIVO

Explorar la FRACT en el volumen tidal (VT), el intervalo respiratorio (Ttot) y la frecuencia respiratoria (FR) de sujetos normales (N) y en estado vegetativo persistente (EVP) a causa de lesión difusa (D) o focal (F). Hipotetizamos diferente estructuración de la FRACT entre grupos.

A través de equipos Megraphic y Fluxmed se obtuvieron registros de flujo aéreo (~1 h) en normales en reposo (n=19) y en EVP (n=20, D=9, F=11). Se seleccionaron los PR con Ventilación estacionaria (VE min) según criterio de media, varianza y autocorrelación constantes (D'Negri et al, Medicina 2011; 174 (S.III)) y de ellos, se tomaron los Ttot y VT de cada onda respiratoria. Sobre estas variables se calculó el factor de Fano  $F(T) = \frac{\text{var}[\text{Ni}(T)]}{\text{media}[\text{Ni}(T)]}$  donde T es el lapso temporal en que se segmenta todo el tacograma y que va de 1seg a 'tiempo total/6' y Ni(T) es la cantidad de respiraciones que caen en cada segmento T. El análisis dispersional  $\text{Disp}(m) = \text{std}[\text{media}(XX)](m)$  da cuenta de los desvíos standard de las medias de la variable XX (VT o Ttot) en cada grupo de m respiraciones en que ahora dividimos el tacograma; m va de 1 a número total de respiraciones/4. La condición de FRACT viene dada por la preservación de la misma dependencia de F o Disp a distintas escalas de T y m respectivamente (auto-similaridad). Esto se cumple si la función es una potencia en cuyo caso un gráfico log-log de la ella mostrará un sector recto caracterizado por su pendiente. El ruido 1/f también cumple la ley de potencia de modo que para decir que el tacograma es fractal debemos pedirle que su pendiente sea distinta de la del ruido. El procedimiento consiste en desorganizar aleatoriamente el tacograma original reiteradas veces calculando su F y Disp. Esto generará una banda de ruido y luego verificaremos si la pendiente original cae fuera de él.

#### RESULTADOS

Las tres FRACT en cuestión pueden combinarse de 8 maneras. La distribución de éstas no es uniforme en

ninguno de los tres grupos ( $\chi^2$ ,  $p < 0.01$ ). Predominantemente se observa FRACT en FR y en Ttot simultáneamente en todos los grupos (10 de 15 en N, 7 de 9 en D y 7 de 11 en F). No se observó con esta casuística diferencias significativas en cada combinación entre grupos (Fisher). Toda FRACT en Ttot implicó FRACT en FR en los tres grupos pero no se dió la recíproca en 4 N, 1 D y 1 F. No se registró ausencia de FRACT completa, ni solo VT y Ttot con FRACT en ningún grupo sobre 35 casos en total.

#### CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias significativas entre N, D y F. La condición patológica de D y F no se reflejó en otra distribución diferente de la de los N lo que parece conferirle cierta robustez a esta distribución. Todos mostraron una fuerte tendencia a la FRACT simultánea de la FR y el Ttot y ausencia completa de FRACT en estas variables no se encontró. La manifestación de FRACT aislada de cada variable hace suponer algún generador asociado a cada una de ellas aunque el de Ttot tendría algún grado de acople unidireccional con el de FR. La repetición del registro respiratorio en un mismo paciente podría clarificar si su 'plantilla' de FRACT es estable o sus generadores tienen la facultad de 'prenderse' y 'apagarse' ante estímulos endógenos y/o exógenos.

### (40) INFECCIÓN URINARIA POR BIFIDOBACTERIUM SCARDOVII

Guevara Núñez D<sup>1,2</sup>, De Paulis A<sup>1</sup>, Bertona E<sup>1</sup>, Gutiérrez M<sup>1</sup>, Suárez J<sup>3</sup>, Vay C<sup>4</sup>, Predari S.<sup>1</sup>

DEPARTAMENTO MICROBIOLOGIA-INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A. LANARI - UBA<sup>1</sup>  
RESIDENCIA BIOQUIMICA-INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A. LANARI - UBA<sup>2</sup>  
AREA CLINICA MEDICA-INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A. LANARI - UBA<sup>3</sup>  
HOSPITAL DE CLINICAS JOSE DE SAN MARTIN - UBA<sup>4</sup>

*Bifidobacterium scardovii* es un bacilo gram positivo corineforme y con extremos bifurcados que crece en atmósfera con 5-10 % de CO<sub>2</sub> y en anaerobiosis. El género descrito por Hoyles *et al.* en 2002 está incluido en la familia *Bifidobacteriaceae*. Las especies del género *Bifidobacterium* pertenecen a la flora normal del tracto gastrointestinal y de la cavidad oral en humanos y animales y, tradicionalmente, son consideradas no patógenas para el hombre; sin embargo, *B. scardovii* ha sido aislado en muestras de sangre, orina y cadera, por lo cual debiera ser recategorizado como un patógeno emergente.

Se presenta el siguiente caso clínico por ser inusual la etiología del proceso infeccioso.

Un varón de 94 años con antecedentes de hiperplasia prostática benigna, ingresa al instituto por fractura de cadera. Se realiza la cirugía de reemplazo. El período de internación fue del 19/7 al 29/7/2014. Se tomaron muestras para urocultivo al ingreso y al egreso. Ambas fueron igualmente positivas. El paciente reingresa el 5/8 y se le administra tratamiento antibiótico con ampicilina-sulbactam.

Se recibieron en el Departamento de Microbiología dos muestras de orina con un intervalo de 10 días, ambas con sedimento patológico. En el examen directo se vieron abundantes bacilos gram positivos con los

extremos bifurcados y escasos cocos gram positivos. Los cocos fueron identificados como *Enterococcus faecalis* pero, los bacilos no desarrollaron en el medio de siembra habitual para estos materiales y solo crecieron luego de 72 h de incubación a 35 °C en agar sangre ovina al 5 % y en agar chocolate. Las colonias eran transparentes, de 0,5 a 0,7 mm de diámetro y no hemolíticas. Las características bioquímicas preliminares fueron: metabolismo fermentador; catalasa, test de CAMP e hidrólisis de urea, negativas. Con estos resultados, los géneros y especies involucrados son *Actinomyces* spp., *Arcanobacterium bernardiae*, *Lactobacillus* spp., *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Microbacterium* spp., *Agromyces ramosus*, *Bifidobacterium* spp. (especies capnoicas) y *Rothia* spp. Se agregaron las siguientes pruebas bioquímicas para completar la identificación, que resultaron positivas: hidrólisis de esculina, actividad de  $\alpha$ -glucosidasa,  $\beta$ -glucosidasa,  $\beta$ -galactosidasa,  $\beta$ -N-acetilglucosaminidasa,  $\beta$ -glucuronidasa,  $\alpha$ -fucosidasa y acidez de arabinosa, lactosa, manosa, maltosa, rafinosa, sacarosa y trehalosa. Fueron negativas: hidrólisis de hipurato y arginina, fosfatasa alcalina, fermentación de sorbitol y manitol, reducción de nitratos y producción de indol. Este perfil bioquímico corresponde a *Bifidobacterium scardovii*. La cepa también fue identificada por espectrometría de masa (MALDI-TOF MS) de Bruker Daltonik®, Alemania; score 2,375. Las pruebas de sensibilidad realizadas con las tiras con gradientes de concentración de los antibióticos (Etest) mostraron ( $\mu\text{g/ml}$ ): penicilina 0,032; ciprofloxacina 1,5; TMS 0,25.

Se concluye: 1. Es importante realizar la coloración de Gram en las orinas con sedimento patológico y agregar medios de cultivo enriquecidos cuando no se obtiene desarrollo en los medios utilizados rutinariamente. 2. Las infecciones causadas por *B. scardovii* son extremadamente raras, indolentes y están relacionadas al tracto urinario. 3. La identificación de este microorganismo es compleja, requiere de varios días de trabajo y pruebas bioquímicas adicionales. 4. Es importante su jerarquización aún cuando se encuentre con flora acompañante.

**(41) SISTEMA DOPAMINÉRGICO Y FOSFORILACIÓN DE LA BOMBA DE  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPASA RENAL EN EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN SAL SENSIBLE EN RATAS WISTAR ADULTAS OVARIETOMIZADAS.**

Di Ciano L<sup>1</sup>, Azurmendi P<sup>1</sup>, Colombero C<sup>2</sup>, Oddo E<sup>1</sup>, Levin G<sup>2</sup>, Arrizurieta E<sup>1</sup>, Nowicki S<sup>2</sup>, Ibarra F.<sup>1</sup>  
*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Laboratorio Riñón Experimental<sup>1</sup> Hospital de Niños R Gutierrez CEDIE-CONICET<sup>2</sup>*

Cuando las ratas Wistar ovariectomizadas (oVx) consumen dieta hipersódica (HS), la mayor defosforilación de la subunidad  $\alpha$  1 de la bomba de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa (NKA), se acompaña de menor excreción de sodio e hipertensión arterial (Clin Exp Hypertens 2013). El sistema dopaminérgico renal, que ejerce sus efectos natriuréticos fosforilando la NKA, podría estar alterado en ratas oVx con dieta HS.

Se estudiaron ratas Wistar hembras intactas (HI) y oVx a los 60 días de vida, y los estudios comenzaron a los 150 días. Los animales consumieron dieta HS (NaCl 1%

en agua de bebida por 5 días) o normal (NS). Los 2 últimos días de la dieta HS, ratas HI y oVx recibieron un antagonista del receptor D1 (D1R) de la dopamina (DA) (SCH23390 sc 1mg/kg/día) o vehículo. Se determinó presión arterial media (PAM), volumen de filtrado glomerular (VFG) y excreción urinaria de sodio y dopamina (DA). Se estudio el D1R, el receptor D2 de DA (D2R), señales intracelulares como el citocromo P4504A (CYP4A), proteína quinasa C (PKC), AMPc y el estado de fosforilación de NKA por western blot.

En ratas HI la dieta HS aumentó la excreción urinaria de DA y sodio, se fosforiló NKA y aumentó la expresión de CYP4A ( $p < 0,02$ ), sin cambios en la PAM. El bloqueo específico de D1R en HI-HS revirtió la fosforilación de NKA ( $p < 0,05$ ), disminuyó la excreción de sodio en un 50% y aumentó la PAM ( $p < 0,05$ ). En oVx-HS, la excreción de sodio fue menor ( $2,08 \pm 0,03$  vs  $3,14 \pm 0,03$  mmol/día/100gPC,  $p < 0,05$ ) y la PAM mayor ( $135 \pm 4$  vs  $112 \pm 2$  mmHg,  $p < 0,05$ ), NKA esta más defosforilada que en HI-HS ( $p < 0,01$ ), sin cambios en CYP4A ni en la excreción de DA. El bloqueo de D1R en oVx-HS no cambió el estado de fosforilación de NKA, la excreción de sodio y la PAM. D1R fue menor en oVx-NS ( $p < 0,05$ ). VFG, D2R, AMPc y expresión de PKC no variaron entre los grupos.

La alteración del sistema de señalización de la dopamina renal producida por la ovariectomía podría ser responsable de la deficiente fosforilación de NKA, la menor excreción de sodio y el desarrollo de hipertensión sal sensible.

**(42) REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL CANAL EPITELIAL DE SODIO (ENaC) POR ESTÍMULOS OSMÓTICOS: PAPEL DE LA CONCENTRACIÓN DE SODIO INTRACELULAR.**

Galizia L, Marino G, Palma A, Kotsias B.  
*LABORATORIO DE CANALES IÓNICOS IDIM CONICET*

El canal de sodio epitelial (ENaC) es fundamental en la homeostasis del medio interno y su regulación depende varias de hormonas, en especial la aldosterona, diversas proteasas, y su actividad depende de estímulos mecánicos y osmóticos. La actividad del ENaC es regulada también por la concentración intracelular de sodio ( $[\text{Na}^+]_i$ ): este mecanismo tiene importancia durante la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical. En este caso, al incrementarse la  $[\text{Na}^+]_i$ , disminuye la actividad del canal.

En el laboratorio de canales iónicos recientemente describimos que durante un stress hipotónico moderado, las corrientes entrantes de sodio a través del ENaC se inhiben respecto de las corrientes basales. Esta disminución de las corrientes a través del ENaC del 50 % ocurre rápidamente, sugiriendo que el estímulo osmótico es capaz de modificar la apertura y cierre del canal. Decidimos profundizar el mecanismo de regulación de ENaC por y para ello evaluamos la participación de la  $[\text{Na}^+]_i$  en esta inhibición. Se registraron las corrientes de sodio sensibles a amiloride (INa (amil)) por la técnica de voltage-clamp en ovocitos de *Xenopus laevis* que expresan el canal ENaC en condiciones de alta y baja  $[\text{Na}^+]_i$  ( $70 \text{ mM} \pm 10$ , y  $30 \text{ mM} \pm 8$ ,  $n=6$ ). El shock hipotónico en ovocitos con baja  $[\text{Na}^+]_i$ ; no mostró inhibición de las INa (amil) registradas a -100

mV (INa (amil)<sub>ISO</sub> :  $-5.15 \pm 0.84 \mu\text{A}$  vs INa(amil)<sub>HIPO</sub> :-  $4.20 \pm 0.48 \mu\text{A}$ , NS, n = 6 ).

La disminución de la concentración intracelular de  $[\text{Na}^+]$ , podría estar modificando la respuesta al estímulo osmótico a través de la regulación de este mecanismo de la apertura y cierre del canal o del número de canales presentes en la membrana. Estos resultados sugieren que el canal ENaC expresado en el ovocito de *Xenopus Laevis* sería capaz de ser regulado por sodio intracelular durante el shock hipotónico.

#### (43) DETERMINACIÓN DE TÍTULOS Y PATRONES DE FACTORES ANTINUCLEOCITOPLASMATICOS (FAN) EN PACIENTES QUE CONCURREN AL HIGA EVITA DE LANUS

Bajcar S<sup>1</sup>, Rosselli G<sup>1</sup>, D'Elia A<sup>2</sup>, Racero L<sup>1</sup>, Capitani N<sup>1</sup>, D'Ambrosio M.<sup>1</sup>

HIGA EVITA LANUS<sup>1</sup> IDIM A. LANARI<sup>2</sup>

**INTRODUCCIÓN:** La detección de los anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (FAN) son una herramienta diagnóstica habitual para la detección de enfermedades autoinmunes ( LES, artritis, etc.) En nuestro hospital se utiliza la técnica de Inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Hep2. Se debe considerar que en pacientes sanos estos anticuerpos pueden estar presentes en títulos bajos sin significado clínico.

**OBJETIVOS:** 1) Evaluar la prevalencia de títulos y patrones de FAN en los pacientes atendidos en el HIGA Evita y su distribución de acuerdo al servicio solicitante. 2) Determinar la prevalencia de títulos y patrones de FAN en un grupo control de pacientes sanos.

**MATERIALES Y METODOS:** Estudio retrospectivo de los resultados de las muestras de pacientes realizadas en el laboratorio para la determinación de FAN durante el periodo 01/01/2012 a 01/01/2014. Análisis de resultados del grupo de pacientes con FAN positivo (n=245). Determinación de la presencia de FAN en pacientes sanos hemodonantes (n=116). Se determina la presencia de FAN por la técnica de Inmunofluorescencia indirecta en improntas Hep2 con conjugado anti IgG marcado con Fluoresceína (Biomérieux) y lectura en Microscopio de fluorescencia a luz LED Punto de corte 1/160.

**RESULTADOS:** Del total de las muestras de pacientes positivos analizadas (n=245): 91 (37%) presentaron títulos de 1/160 y 154 (63%) resultaron con títulos mayores a 1/160. La distribución de patrones en las muestras positiva mostró un 48% moteado, 21% homogéneo, 8% nucleolar, 6% centromérico, 4% moteado fino y 13% otros. La distribución por servicios de origen de las muestras positivas fue de 23% Reumatología; 20% Clínica Médica, 14% Derivaciones recibidas, 10% Nefrología, 5% Hepatología, 4% Gastroenterología, 24% otros.

Rango de edad 22-83 años, mediana 51 años. Distribución por sexo en las muestras positivas fue: 212 (87%) mujeres y 33 (13%) hombres.

Del grupo de pacientes sanos (n=116), 99 (85%) fueron negativos y 17 (15%) presentaron títulos de 1/160. De estos últimos (n=17) 14 (82%) presentaron patrón moteado, 1 (6%) patrón citoplasmático, 1 (6%) patrón nucleolar, 1 (6%) moteado fino. De las 17 muestras con títulos 1/160, 14 (82%) correspondieron a sexo masculino y 3 (8%) sexo femenino. En el grupo de

pacientes sanos (n=116) el, rango de edad 19-62 años mediana 36 años.

**DISCUSIÓN:** los datos obtenidos muestran coincidencia con la bibliografía, dado que según ésta, entre el 6% y 13% de pacientes sanos presentan títulos de 1/160 para FAN. En nuestro caso, en el grupo de pacientes sanos el 15% presentó títulos de 1/160 y no hubo títulos mayores a este valor de corte, siendo además, mayoritariamente del sexo masculino a diferencia del grupo de pacientes positivos donde el mayor porcentaje corresponde a títulos mayores a 1/160 y son mayoritariamente mujeres. No hubo diferencia en la distribución de patrones observados en ambos grupos. **CONCLUSIONES:** Del análisis de los grupos estudiados surge que los resultados de patrones con títulos de 1/160, concordantes con nuestro valor de corte, están presentes en un bajo porcentaje en la población sana, por lo cual es imprescindible la evaluación clínica y el uso de métodos diagnósticos complementarios para establecer la presencia o no una enfermedad autoinmune.

#### (44) PRUEBA HIPÓXICA DE SIMULACIÓN DE ALTURA (HAST): HALLAZGOS EN SUJETOS NORMALES Y EPOC

Arce S, Civale S, De Agostino C, De Vito E.

Servicio de Neumonología y Laboratorio Pulmonar, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires

**Introducción:** a la altura de crucero de los vuelos comerciales, unos 10.000 metros, la disponibilidad de O<sub>2</sub> es incompatible con la vida, por lo que los aviones son presurizados. Para proteger la estructura y prolongar su vida útil, la presión aplicada es de 565 mmHg, equivalente a 2440 metros de altura o FiO<sub>2</sub> = 15% a nivel del mar. En sujetos normales, esto no debería causar síntomas por hipoxia, pero sí en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y desaturación en reposo leve a moderada a nivel del mar. En esos casos, es recomendable brindar O<sub>2</sub> suplementario. Para seleccionar quiénes deben recibirlo se han desarrollado diferentes técnicas, de las que la más recomendada es el HAST. Objetivo: caracterizar y explorar diferencias entre sujetos sanos y EPOC, y establecer si alguna de las variables funcionales convencionales puede predecir la necesidad de O<sub>2</sub> en vuelo.

**Materiales y métodos:** se estudiaron: A) 12 normales <50 años (7 varones), B) 8 >50 años (3 varones) y C) 19 EPOC (11 varones). Se realizó espirometría, DLCO, hemoglobina, MVV, caminata de 6 minutos y HAST. Para éste se utilizó un reservorio de 100 L con O<sub>2</sub> 15%, conectado mediante una válvula en T unidireccional a una máscara oronasal. Con el sujeto sentado y en reposo, se registró un período basal de 5 minutos de aire ambiente seguido de 20 minutos de respiración de la mezcla hipóxica y de 5 minutos de recuperación respirando aire ambiente. Se registraron SpO<sub>2</sub>, FC, escala de disnea de Borg y síntomas. Se efectuaron comparaciones entre grupos. Del grupo EPOC, se compararon aquellos que requerirían O<sub>2</sub> en vuelo (SpO<sub>2</sub>min <85%) y aquellos que no. Estadística: descriptiva, t-test, Mann-Whitney, Fisher, regresión lineal.

**Resultados:** la SpO<sub>2</sub> basal y tras el estímulo hipóxico para cada grupo fue: A) 97.1 ± 0.7% y 89.2 ± 2.3%; B) 96.9 ± 0.8% y 90.0 ± 2.0%; C) 95.0 ± 1.9% y 83.9 ± 4.8%. La mediana de Borg basal y final para cada grupo fue: A) 0.5 y 1.5 puntos; B) 0.25 y 3 puntos; C) 0 y 0 puntos. No se hallaron diferencias entre los grupos A y B. Los grupos B y C fueron diferentes en SpO<sub>2</sub> final y en delta de SpO<sub>2</sub>. No se hallaron diferencias en la incidencia de síntomas. Del grupo C, 7 sujetos presentaron SpO<sub>2</sub>min <85% y 12 no, sin diferencias entre ambos grupos. En este grupo, ninguna de las pruebas funcionales efectuadas pudo predecir el requerimiento de O<sub>2</sub> en vuelo.

**Conclusiones:** el HAST resultó una prueba segura. Todos los sujetos estudiados presentaron desaturación respecto al basal, más marcada en el grupo C. Los síntomas no correlacionaron con la severidad de la desaturación y predominaron en sujetos normales. Esto sería debido a la carga previa en EPOC, en quienes la carga adicional impuesta por el estímulo hipóxico es menos perceptible. La EPOC es una entidad heterogénea que agrupa a pacientes en los que diferentes mecanismos fisiopatológicos están presentes en distinto grado. Esta podría ser la causa por la que no se hallaron diferencias objetivas entre desaturadores severos y leves/moderados y explicaría la incapacidad de pruebas inespecíficas para predecir el requerimiento de oxígeno.

**(45) VALORES DE REFERENCIA PARA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDAD EN UNA POBLACIÓN DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS ALFREDO LANARI. INFORME PRELIMINAR.**

Lovera M, Gualco L, Celia A, Guevara Núñez D, Indaburu P.

*INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MEDICAS A LANARI*

**INTRODUCCION**

En el Laboratorio se utilizara el ensayo ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin I (HScTnI), un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de Troponina I cardíaca (cTnI) en plasma humano en el ARCHITECT i System con capacidad para protocolo de urgencia. Los ensayos de alta sensibilidad pueden detectar concentraciones elevadas de cTnI (por encima del percentil 99 de una población de referencia aparentemente sana) en las 3 horas siguientes al inicio del dolor precordial. La cTnI alcanza concentraciones máximas aproximadamente de 8 a 28 horas y permanece elevada durante 3 a 10 días tras el infarto de miocardio. En síndromes coronarios sin elevación del segmento ST, donde usualmente se recomienda repetir la determinación dentro de las 6 a 9 horas, usando HScTnI este intervalo se reduce a 3 horas. Para establecer los valores de referencia Abbott utilizó una población de personas aparentemente sanas entre una población estadounidense y calcularon los percentil 99 (P99) observados utilizando el protocolo C28-A3c del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Se recomienda que cada laboratorio verifique que el percentil 99 sea aplicable a su población o que establezca su propio percentil 99.

**OBJETIVO**

Establecer valor de referencia de HScTnI en la

población del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (IDIM)

PACIENTES Y METODOS

Para establecer valores de referencia del IDIM Lanari se incluyeron pacientes internados y que concurren a extracciones o la Guardia Médica. Previa firma de consentimiento informado, se les realizó un cuestionario en el que se evaluó: edad, sexo, altura, peso, ocupación, actividad física, medicación, antecedentes de hipertensión arterial, consumo de tabaco y bebidas alcohólicas, dieta, periodicidad de consulta al médico, hospitalizaciones recientes, antecedentes de enfermedades hereditarias, ayuno a la hora de extracción. Se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular y/o función renal alterada. Se utilizaron muestras de sangre venosa obtenidas con EDTA. Se procesaron en equipo ARCHITECT i1000 Abbott System. El protocolo para establecer los valores de referencia de Abbott incluyó personas entre 21 y 75 años con concentraciones normales de Péptido Natriurético tipo B (BNP), Hemoglobina glicosilada (HbA1c) y una tasa de filtración glomerular estimada. Se presentan los valores obtenidos a modo descriptivo junto a los resultados preliminares.

Se analizaron los datos de 23 pacientes incluidos entre el 3/8 al 31/8/14. En la siguiente tabla se compara la población del protocolo de Abbott versus la muestra utilizada en el IDIM.

	Población protocolo Abbott (rango edad = 21-75 años)			Muestra IDIM (rango edad=55-93)				
Población	N	P99 (pg/ml)	Intervalo (pg/ml)	N	P99 (pg/ml)	Intervalo (pg/ml)	N con valor superior al P99 Abbott	N que supera intervalo de referencia Abbott
Mujeres	764	15,6	13,8-17,5	18	30,75	1,4-28,8	3	3
Hombres	766	34,2	28,9-39,2	5	42,65	2,4-43,7	1	1
Total	1531	26,2	23,3-29,7	23	41,18	1,4-43,7	3	2

**CONCLUSIONES:**

En nuestra población en hombres y mujeres sin antecedente de enfermedad cardiovascular se observaron valores de HScTnI que superaron los límites del intervalo de referencia reportado por el fabricante. Necesitaremos aumentar el número de muestras para obtener conclusiones en nuestra población estratificada por sexo y edad.

AGRADECIMIENTOS: a Renso Danti y Marina Khoury.

**(46) LA SOBREENPRESIÓN DE RAC3 ES UN FACTOR CLAVE PARA LA TRANSICIÓN EPITELIO MESENQUIMÁTICA INDUCIDA POR TNF**

Panelo L, Rubio M, Fernández Larrosa P, Costas M.  
*Instituto de Investigaciones Medicas IDIM-CONICET*

El microambiente tumoral condiciona el crecimiento y la capacidad metastásica de células tumorales. Las citoquinas estimulan el crecimiento y la transición epitelio mesenquimática (TEM) y probablemente favorecen la adquisición o preservación de fenotipos

stem cell tumorales. Se ha reportado que TNF, a través del aumento en la actividad NF- $\kappa$ B y TCF/B-catenina es capaz de inducir TEM y aumentar la expresión de marcadores stem cell tumorales lo cual está asociado a un aumento en la capacidad metastásica de células tumorales. Demostramos previamente que RAC3 (coactivador del factor de transcripción NF- $\kappa$ B), es un oncogén cuya sola sobreexpresión aumenta la capacidad proliferativa, resistencia a apoptosis, induce TEM (aumento de vimentina, secreción de MMPs, capacidad migratoria y disminución de E-cadherina). Por tal motivo decidimos investigar si la sobreexpresión de RAC3 contribuye a la acción metastásica de TNF. Para ello se generaron clones de células no tumorales HEK293 con alta expresión de RAC3 (que naturalmente expresan bajos niveles) y tumorales T47D y HeLa con bajo RAC3 (naturalmente alto) por transfección estable con el vector de expresión RAC3 o el siRNA para RAC3, respectivamente. Se estimularon por 24hs con: TNF (15ng/ml), SZ (sulfazalacina 250mM inhibidor de NF- $\kappa$ B) o TNF+SZ o Basal. Se analizó capacidad migratoria por la técnica de cicatrización de la herida observándose un aumento del 32.8 $\pm$ 7.7%, 18.14 $\pm$ 2.85 y 34.39 $\pm$ 5.88% en células con alto RAC3 (HekRAC3, T47D y HeLa ctrl) respecto de células con bajo RAC3, que aumenta al 50.36 $\pm$ 4.33%, 48.20 $\pm$ 3.22% y 52.04 $\pm$ 9.8% con TNF, siendo dicho efecto revertido, en todos los casos, por SZ. Los clones con bajos niveles de RAC3 (Hek ctrl, T47D y HeLa +siRNA), muestran una clara incapacidad de cicatrizar la herida aún bajo el estímulo de TNF. Para determinar cómo la sobreexpresión de RAC3 puede favorecer la capacidad invasiva bajo el estímulo con TNF se determinó por zimografía actividad MMP2 y 9 en clones Hek $\pm$  RAC3, observándose un aumento del 300% por alta expresión de RAC3 respecto de Hek293 control en condiciones basales, que se incrementa a un 558% bajo el estímulo de TNF, siendo revertido por Sz. Los niveles de marcadores TEM fueron analizados por WB en células Hek $\pm$ RAC3, observándose un aumento de 172.5 $\pm$ 11.3%, 220.8 $\pm$ 33.6% y de 210 $\pm$ 28% en Vimentina, N-cadherina; B-catenina respectivamente y una disminución de 47,5 $\pm$ 15% en de los niveles de E-cadherina, respecto de Hek293 control, en condiciones basales. El estímulo con TNF incrementó 336.4 $\pm$ 22.3% vimentina e inhibió 67.87 $\pm$ 1.6% E-cadherina, efectos que fueron bloqueados por SZ. Los niveles de B-catenina y N-cadherina no se modificaron. No se observó efecto de TNF sobre la actividad MMP, Vimentina, N-cadherina, B-catenina y E-cadherina si RAC3 no está sobreexpresado. Se analizó la localización subcelular y cinética de translocación de B-catenina por inmuno fluorescencia en clones HEK y HeLa con alto o bajo RAC3. Bajo estímulo con TNF y alta expresión de RAC3 se observó disminución de localización en membrana plasmática y translocación a núcleo (Hek+RAC3 y HeLa ctrl) efecto revertido por Sz. Por el contrario, en clones con bajo RAC3 (Hek ctrl y HeLa +siRNA) la localización de B-catenina fue en membrana plasmática y no se modificó por estímulo con TNF. Ensayos preliminares con plásmidos reporteros para TCF/B-catenina en células Hek $\pm$ RAC3, mostraron un aumento en la actividad reportera del 150 +/- 10 % en condiciones basales y de 500 +/- 12 % bajo el estímulo con TNF cuando RAC3 está sobreexpresado. Estos resultados sugieren que la sobreexpresión de RAC3 es un componente clave para el aumento en la capacidad metastásica de células tumorales inducida

por TNF y podrían ser consecuencia de la actividad transcripcional de NF- $\kappa$ B y TCF/B-catenina.

#### (47) CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD PARA PACIENTES INTERNADOS EN TERAPIA INTENSIVA

Suárez J, Khoury M, López R, Grinberg A, Telias I, Freue R, De Feo G.  
LANARI

**Objetivo:** Identificar factores que predicen probabilidad de muerte en pacientes internados en terapia intensiva (TI)

**Diseño:** Se identificaron 2020 pacientes internados en (TI) entre agosto de 2009 y abril del 2014 revisando la base de datos. Se excluyeron registros con datos faltantes en edad y sexo. Las variables numéricas se informan como mediana y percentilos 25 y 75 (P25-P75). Para analizar la relación con mortalidad de utilizó regresión logística univariada y múltiple. Se dividió la muestra en forma aleatoria en un set de derivación, con 2/3 del total, para generar un modelo predictivo con selectores automáticos de variables (Stepwise) y un set de validación, con 1/3 del total, para evaluar el ajuste. Se testeó poder de discriminación de los modelos con el área bajo la curva ROC (A-ROC) y la bondad de ajuste con el test de Hosmer y Lemershow (HL). Se consideró significativa  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se analizaron 2008 pacientes con mediana de edad de 76 años (P25- P75=69 -82), el 35.21% eran >80 años y el 47,06%, varones. El 29.48% de los ingresos correspondieron a cuadros quirúrgicos. La mediana del Apache II fue de 12 (P 25-P75= 8-18). El 25.77% requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM). La mortalidad durante la internación en TI fue del 11.55 %.

En el análisis univariado, cuadros no quirúrgicos, Apache mayor a 12, ARM y requerimiento de inotrópicos se asociaron en forma estadísticamente significativa con mortalidad, mientras que el sexo y el ser >80 años resultaron no significativas.

En set de derivación (n=1338) el modelo predictivo estuvo formado por: ARM (OR=7,06; IC=4,02-12,38;  $p > 0,0001$ ), Requerimiento de inotrópicos (OR=5,71; IC=3,23-10,06;  $p > 0,0001$ ) y Apachell >12 (OR=2,42; IC=1,49-3,92;  $p < 0,0001$ ). A-ROC=0,89; HL con  $p = 0,29$ . En set de validación (n=670) las tres variables mantuvieron significación estadística; A-ROC=0,91 y HL  $p = 0,56$ .

**Conclusiones:** El Apache II >12 y el requerimiento de ARM o inotrópicos resultaron los mejores predictores de mortalidad en pacientes internados en TI. Acorde a los resultados, el pronóstico parece estar relacionado con la gravedad del cuadro más que con que el paciente ingrese por patologías no quirúrgicas o sea octagenario.

XIII Jornadas Científicas del Instituto Lanari

Aguirre E	6, 12, 26	Kalmus M	36
Álvarez A	17	Kamenetzky G	13, 14
Álvarez C	27	Khoury M	12, 47
Antoniol M	17	Kotsias B	42
Arce S	44	Landa M	23
Arregger A	6, 7	Lev P	24, 27
Arriola J	36	Levin G	41
Arrizurieta E	21, 41	Loarte A	14
Aruj P	37	Longo A	17
Azurmendi P	16, 21, 22, 41	López R	47
Bajcar S	43	Lovera M	45
Barrera G	9	Ludueña A	37
Bello A	12	Marín C	19
Bentosela M	9	Marino G	42
Bertona E	15, 30, 40	Marta R	19, 24, 27
Bosco V	7	Martín R	21
Capitani N	43	Martínez M	16, 21, 22
Carballo F	9	Martínez Saye M	25, 31
Cardoso E	6, 7	Mazzuocolo L	16, 22
Catoggio C	17	Migueles C	38
Celía A	45	Miranda M	25, 31
Cisternas M	7	Molina M	36
Civale S	44	Molinas F	19, 24, 27
Collado M	20, 32	Montero V	24
Colombero C	41	Muchnik C	6, 22
Contreras L	6, 7	Mustaca A	8, 13, 14
Cortés Guerrieri V	36	Nowicki S	41
Coso O	34	Oddo E	21, 41
Costas M	34, 46	Palma A	42
D Negri C	38	Palmitano J	21, 36
D'Ambrosio M	43	Panelo L	16, 34, 46
D'Elia A	43	Pautassi R	8, 13, 14
De Agostino C	44	Paz L	29
De Feo G	47	Pecci A	19
De Paulis A	15, 30, 40	Perandones C	17
De Vito E	44	Pereira C	25, 31
Di Ciano L	41	Peres Díaz L	23
Di Girolamo F	25, 31	Pierdominici M	24
Dorado E	12, 26	Pirola C	23
Espasandin Y	27	Portugal R	12
Fagnani J	9	Predari S	15, 30, 40
Fernández Larrosa P	46	Psyrdellis M	8
Forcada P	21	Puchulu M	26
Fortes P	20, 32	Rabadán A	28, 29
Fraga A	21	Racero L	43
Franco D	34	Ramírez M	15
Freue R	29, 37, 47	Rausch S	37
Galizia L	42	Reigada C	25, 31
García Fernández M	12, 26	Reimundes C	17
García S	23	Riveros D	24
Gargiulo M	20	Rosselli G	43
Glembotsky A	19, 24, 27	Rubio M	16, 34, 46
Goette N	19, 24	Sánchez R	6, 7
Gómez G	20, 32	Santa María V	30
Gómez R	20, 32, 35	Santoro P	35
González A	16	Sarano J	20, 32, 35
Grinberg A	47	Schuman M	23
Grinberg P	7	Stengel F	16, 22
Grodzielski M	24	Suárez A	13, 14
Gualco L	45	Suárez J	35, 37, 40, 47
Guevara Núñez D	40, 45	Suárez L	20
Gutiérrez M	5, 30, 40	Telias I	37, 47
Heller P	19, 24, 27	Vay C	15, 30, 40
Hunter M	37	Zucchini A	6
Ibarra F	41	Zwirner N	34
Ifrán M	13		
Indaburu P	45		
Justel N	8		