



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

ASOCIACIÓN DE PROFESIONALES



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
MÉDICAS "A. LANARI"

I D I M



CONICET

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

# XVI

## Jornadas Científicas

---

1-3 diciembre

# 2021

## **COMISIÓN ORGANIZADORA**

### **Presidente**

Alejandro R. Grinberg

### **Vicepresidente**

Rosana F. Marta

### **Secretaria**

María Fernanda Rubio

### **Tesorero**

Diego Ambroguetti

### **Comité Científico**

Mónica Álvarez

Enrique Dorado

Roberto Freue

Ana Glembotsky

Nora Goette

Ana V. Ludueña

Melisa Martínez Sayé

Valeria L. Salutto

### **Colaboraron con nosotros**

Laboratorio Pfizer

Laboratorio Bristol Myers Squibb

## PROGRAMA DE ACTIVIDADES

### Mesas Redondas

#### ❖ “Docencia de grado: Educando a los médicos del futuro”

**Coordinador:**

Dr. Guillermo Semeniuk. Instituto Lanari, U.B.A.

**Disertantes:**

Dr. Jorge Nazar. Instituto Universitario CEMIC

Mg. Marilina Lipsman. Facultad de Farmacia y Bioquímica, U.B.A.

Dr. Fernando Lasala. Facultad de Medicina, U.B.A.

#### ❖ “Repercusiones de la pandemia por COVID-19”

**Coordinador:**

Dr. Guillermo Benchetrit. Instituto Lanari, U.B.A.

**Disertantes:**

Dra. Carina Cesar. Instituto Lanari, U.B.A.

Dra. Brenda Crabtree Ramírez. Clínica de VIH/ SIDA, Depto. de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán. México.

Dr. Enrique Ortega. Hospital General Universitario de Valencia, España.

### Conferencia

#### ❖ “Regulación del "splicing" alternativo del ARN mensajero y cura de una enfermedad hereditaria”

**Coordinador:**

Dra. Rosana F. Marta

**Disertante:**


Dr. Alberto Kornblihtt. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, U.B.A.

### Comunicaciones orales

## Programa Científico

 Casos  
Clínicos

 Investigación  
Básica

 Investigación  
Clínica

Miércoles 1 de diciembre	
SESIÓN DE 9:00-11:00	SESIÓN 11:30-13:30
<b>9-9:10 Discurso Inaugural</b> <b>Dr. Alejandro R. Grinberg</b>	<b>Sesión 1</b> <b>Coordinadores:</b> Dra. Paola Lev Dr. Juan Pablo Suarez
<b>Mesa Redonda: “Docencia de grado: Educando a los médicos del futuro”</b>	11:30-11:40: 039 SÍNTOMAS PERSISTENTES EN PACIENTES CON COVID-19
<b>9:10-9:30</b> <b>Coordinador: Dr. Guillermo Semeniuk</b>	11:40-11:50: 037 NUEVA VÍA LEPTINA-TRH CARDIACA RESPONSABLE DE LAS ALTERACIONES CARDÍACAS EN LA OBESIDAD
<b>9:30-9:50</b> <b>Dr. Jorge Nazar-CEMIC</b> “La enseñanza de grado en medicina: ¿Qué aprendimos de la pandemia?”	11:50-12:00: 036 ADENOSIN MONOFOSFATO CÍCLICO EN ORINA Y VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO POSIBLES MARCADORES DE PROGRESIÓN DE LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE
<b>9:50-10:10</b> <b>Mg. Marilina Lipsman-FFyB</b> “Innovación en la enseñanza universitaria. Desafíos para la formación docente en el área de Ciencias de la Salud”	12:00-12:10: 004 EVALUACIÓN FUNCIONAL DE INCIDENTALOMAS ADRENALES MEDIANTE LA INHIBICIÓN CON 1MG DE DEXAMETASONA UTILIZANDO SUERO Y SALIVA COMO FLUIDOS DIAGNÓSTICOS
<b>10:10-10:30</b> <b>Dr. Fernando Lasala-FMed</b> “Experiencia de un modelo de enseñanza de 1989”	12:10-12:20: 006 SÍNTESIS DE LIPOSOMAS LIPÍDICOS CONTENIENDO FÁRMACOS TRIPANOCIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS
	12:20-12:30: 029 NEUMONÍA EOSINOFÍLICA IDIOPÁTICA AGUDA
	12:30-12:40: 012 LA ENOLASA DE Trypanosoma cruzi: BÚSQUEDA COMPUTACIONAL DE NUEVOS INHIBIDORES TRIPANOCIDAS. 12:40-12:50: 025 SÍNDROME CONFUSIONAL Y CONFUSIONAL SUBSINDROMÁTICO EN TERAPIA INTENSIVA
<b>10:30-11:00</b> <b>ESPACIO DE DISCUSIÓN</b>	12:50-13:00: 002 IMPACTO EMOCIONAL DE LA MÚSICA LATINOAMERICANA.CONSTRUYENDO HERRAMIENTAS MUSICALES CONTEXTUALIZADAS
	13:00-13:10: 031 SÍNDROME DE HAMMAN EN NEUMONÍA POR SARS-COV-2
	13:10-13:20: 038 AUMENTO DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH) CARDIACA EN EL MODELO DE REGENERACIÓN MIOCÁRDICA INNATA DEL ROEDOR NEONATO.
	13:00-13:10: 007 NIVELES DE IL-6, PROLACTINA Y DHEAS, AGENTES INMUNOMODULADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA, EN PACIENTES INTERNADOS COVID POSITIVOS

Jueves 2 de diciembre	
SESIÓN DE 9:00-11:00	SESIÓN DE 11:30-13:30
<b>Mesa Redonda: “Repercusiones de la pandemia por COVID-19”</b>	<b>Sesión 2</b> <b>Coordinadores:</b> Dr. Pablo Azurmendi Dr. Pablo Landi
<b>9:00-9:20</b> <b>Coordinador: Dr. Guillermo Benchetrit</b>	11:30-11:40: 003 IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA DEL C4D EN LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA
	11:40-11:50: 011 TROMBOSIS (T) EN PACIENTES CON ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS (NMPCC) PORTADORES DEL HAPLOTIPO 46/1.
<b>9:20-9:40</b> <b>Dra. Carina Cesar-Argentina</b> “Epidemia en el Lanari: comparación de curvas epidémicas y diagnósticos no COVID19”	11:50-12:00: 027 FRAGILIDAD DEL ADULTO MAYOR: SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LESIONES NEOPLÁSICAS COLORRECTALES. INFORME PRELIMINAR.
	12:00-12:10: 001 MEMORIA Y ENTRENAMIENTO MUSICAL EN ADOLESCENTES
<b>9:40-10:00</b> <b>Dr. Enrique Ortega-España</b> “Pandemia Sars-Cov-2 en España. Impacto sanitario y social”	12:10-12:20: 015 ADIPOCITOS E INFLAMACIÓN EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL MAMARIO: ROL DEL COACTIVADOR TRANSCRIPCIONAL RAC3
	12:20-12:30: 032 PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR
<b>10:00-10:20</b> <b>Dra. Brenda Crabtree Ramirez-México</b> “Vacunas vs COVID19: estado actual”	12:30-12:40: 034 HALLAZGO DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN MYH9 UTILIZANDO NGS EN UNA FAMILIA Y EVALUACIÓN DE LA CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN NUESTRA COHORTE
<b>10:20-10:40</b> <b>ESPACIO DE DISCUSIÓN</b>	12:40-12:50: 033 NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS EN FASE ACELERADA Y CRISIS BLÁSTICA: EXPERIENCIA EN IDIM ALFREDO LANARI
	12:50-13:00: 018 GLOMERULONEFRITIS (GN) ASOCIADA A ANCA: ¿QUE SCORE PREDICTIVO DE EVOLUCIÓN UTILIZAR?
<b>CHARLA DE ÉTICA</b> <b>Dr. Claudio Capuano</b> <b>10:40-11</b>	13:00-13:10: 013 EL CONTEXTO HORMONAL DETERMINA LA RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO A UNA DIETA ALTA EN SODIO EN UN MODELO DE RATA DE HIPERTENSIÓN SAL-SENSIBLE
	13:10-13:20: 035 HEMOFILIA ADQUIRIDA

Viernes 3 de diciembre	
SESIÓN DE 9:00-11:00	SESIÓN DE 11:30-13:30
<p style="text-align: center;"><b>9:00-10:00</b> <b>Conferencia:</b> <b>“Regulación del "splicing" alternativo del ARN mensajero y cura de una enfermedad hereditaria”</b> <b>Dr. Alberto Kornblihtt-FCEN</b> <b>Coordinador: Dra Rosana F. Marta</b></p>	<p>Sesión 4</p> <p>Coordinadores: Dra. Mariana Miranda Dr. Oscar Laudano</p>
	11:30-11:40: 016 NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA: REACCIÓN IDIOSINCRÁTICA A NEUROFÁRMACOS
	11:40-11:50: 023 INTERACCIÓN ENTRE CÉLULAS DEL ESTROMA Y MEGACARIOCITOS (MKS): EFECTOS SOBRE LA PROLIFERACIÓN, PRODUCCIÓN PLAQUETARIA Y SUPERVIVENCIA
	11:50-12:00: 022 SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO ASOCIADO A LINFOMA B CERVICAL
	12:00-12:10: 028 REGULACIÓN DEL METABOLISMO LIPÍDICO DEL TEJIDO ADIPOSO MAMARIO MURINO MEDIADO POR TNF
	12:10-12:20: 026 BIOPSIAS RENALES EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS: CASUÍSTICA Y COMPLICACIONES
<b>SESIÓN DE 10:00-11:00</b>	12:20-12:30: 005 EL FENÓMENO DE “CARA INEXPRESIVA” EN PERROS DOMÉSTICOS (CANIS FAMILIARIS): AVANCES EN SU CARACTERIZACIÓN
<p><b>Sesión 3</b></p> <p><b>Coordinadores:</b> Dr. Mariano Schuman Dr. Martin Durlach</p>	12:30-12:40: 024 GASTROPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA COMO SIMULADORA DE LINITIS PLÁSTICA
10:00-10:10: 009 DESIALILACIÓN PLAQUETARIA Y MEGACARIOCÍTICA E INFLUENCIA DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LA TROMBOCITOPENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	12:40-12:50: 021 UTILIDAD DEL ADN LIBRE EN PLASMA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN MIELOFIBROSIS
10:10-10:20: 017 LINFOMA DEL MANTO Y MIASTENIA GRAVIS: UNA RARA ASOCIACIÓN DE DESREGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE	12:50-13:00: 008 CAMBIOS EN EL TAMAÑO PLAQUETARIO DEBIDO AL TRATAMIENTO EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: DE LAS PLAQUETAS A LOS MEGACARIOCITOS
10:20-10:30: 020 QUERCETINA INDUCE LA MUERTE CELULAR EN CÉLULAS DE CÁNCER COLORRECTAL QUE SOBREENPRESAN RAC3	
10:30-10:40: 010 DETECCIÓN DE FALLAS EN LAS PULSERAS IDENTIFICATORIAS DE PACIENTES INTERNADOS	
10:40-10:50: 014 IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR DE ARGININA TCAAP3 DE TRYPANOSOMA CRUZI MEDIANTE HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES	

## **Miércoles 1 de diciembre**

### **Mesa Redonda: “Docencia de grado: Educando a los médicos del futuro”**

**Coordinador:** Dr. Guillermo Semeniuk

**Resumen:** A causa de la pandemia se han generado cambios que considero irreversibles en la forma en la cual deberá enseñarse medicina en pregrado. Estos cambios no deben ser realizados sólo como adaptaciones circunstanciales, sino que debieran ser de fondo. Seguramente, evolucionarán en la medida que la tecnología y la evaluación de los mismos, sumados a la exigencia de la sociedad los impulsen. Hace más de 100 años el informe Flexner, apoyado por los llamados cuatro grandes de la medicina siendo el más conocido Osler, produjo cambios drásticos en la enseñanza de la medicina y en la atención de los pacientes.

La incorporación de los distintos medios de comunicación, desde el teléfono hasta el WhatsApp, aceleró los cambios que a su vez trajeron aparejados sociedad no solo para tratar las enfermedades sino para preservar la salud.

Recibido de médico en el antiguo Hospital de Clínicas en 1965, ingresé ese mismo año al Instituto de Investigaciones Clínicas como residente y tuve a mi cargo alumnos desde ese momento hasta que, como profesor Titular fui Director de la UDH. En los años setenta, la mayor parte de los médicos de esta Institución fuimos parte de una maravillosa e irreplicable experiencia impulsada por los Drs Lanari y Brea, la Experiencia pedagógica Curricular, la “escuelita”. Los docentes y alumnos nos sumergimos desde el inicio de la carrera en la dura tarea de aprender medicina. El Dr. Alberio Agrest decía: “más vale un ayudante a tu lado que un sabio en el estrado”. Esta experiencia terminó 6 años después por las circunstancias ya conocidas, y a mi entender fue una excelente forma de enseñar. Muchos estudiantes de esa época, devenidos excelentes profesionales hoy, dan testimonio de ello.

A lo largo de los años diversos cambios curriculares han aportado mejoras, pero no creo se haya encontrado una manera mejor de enseñar medicina. Como una mezcla de Sisifo y Tiresias, remontamos errores una y otra vez y visualizamos el futuro sin lograr mejoras sustanciales. En un Editorial publicado en Revista medicina en 2019 reflexionaba que se debiera usar la tecnología sin adorarla, conservar la relación médico paciente y no dejar las reformas solo en manos de los médicos, no ser los últimos en abandonar lo viejo ni los primeros en adoptar lo nuevo, seguir ejerciendo una medicina que auné lo científico con lo humano. Por último, no menos importante, sostener que las residencias médicas son indispensables tanto para la formación como para la asistencia

#### **Disertantes:**

**- Dr. Jorge Nazar “La enseñanza de grado en medicina: ¿Qué aprendimos de la pandemia?”**

**Resumen:** La necesidad de aislamiento nos obligó a desplegar una serie de estrategias para continuar nuestra tarea docente. Estas incluyeron:

- Aprendizaje a distancia
- Capacitación docente
- Incorporación de tecnología
- Autoaprendizaje
- Simulación
- Encuestas
- Contención

- Evaluación

Fue un cambio importante que también nos hizo replantear nuestra manera tradicional de enseñar. Mucho de lo aprendido nos servirá en la presencialidad.

**- Mg. Marilina Lipsman “Innovación en la enseñanza universitaria. Desafíos para la formación docente en el área de Ciencias de la Salud”**

**Resumen:** ¿Qué queda por aprender de la enseñanza universitaria que no sepamos hasta ahora? Los avances de la ciencia y tecnología en un mundo contemporáneo requieren de una revisión permanente y esto desafía la enseñanza universitaria en general y enseñanza en el área de la salud en particular. Formar profesionales de la salud de cara al futuro implica considerar una visión amplia de saberes docentes más allá de los saberes disciplinares. Esto tiene décadas de empiria. La pandemia nos interpeló como docentes y profesionales en términos de las rutinas que llevamos a la práctica con nuestros estudiantes y cuestiones que tiempo atrás nos daban cierta certeza hoy nos convocan a generar una nueva visión respecto de la enseñanza universitaria de cara al futuro.

**- Dr. Fernando Lasala “Experiencia de un modelo de enseñanza de 1989”**

**Resumen:** Hablar de paradigma educativo nos lleva al análisis de diferentes modelos pedagógicos que se ponen en práctica en las instituciones de enseñanza aprendizaje.

Nuestro punto de partida se basó en la clara definición de Josefina Regnasco cuando afirma que “el conocimiento o el saber no es un conjunto de verdades establecidas sino el fruto precario y perfectible de una investigación permanente”

Hacia fines de la década del 80 propusimos un modelo educativo en el que el alumno juega un rol protagónico, adquiriendo el conocimiento a partir de sus propias experiencias y del análisis con sus compañeros, en el que no tiene lugar un rol pasivo, buscando activamente la información.

Consideramos que un factor importante se vincula con los tiempos del aprendizaje y logramos superar la mala resolución del consejo directivo de la facultad que decidió como materia cuatrimestral a Medicina I (semiología y fisiopatología). La experiencia optativa del cursado anual fue muy bien recibida por un número impensado de estudiantes, demostrándose un alto compromiso con su vocación profesional.

Esta propuesta se basó en las siguientes premisas que invitamos a analizar:

- El fortalecimiento de la relación médico-paciente en el convencimiento que la práctica clínica es un acto docente que convive con la incertidumbre.
- En la entrevista médica la biografía del paciente tiene tanto valor como su biología
- En el modelo que tiende a reemplazar el criterio clínico por aparatos el enfermo es una mera cosa a reparar y el médico es reemplazado por la máquina.
- La presentación de casos clínicos reemplazando las tradicionales clases de información basadas en la nosología por el análisis de los motivos de consulta. Del paciente al libro.
- Es complejo hoy conocer el patrón de oro en la selección de estudios complementarios frente a un diagnóstico complejo.

El pedido debe basarse en el riesgo/beneficio y NO en el costo/beneficio.

- Despachos de puertas abiertas con acceso directo al cuerpo docente

Aprender medicina es una actividad que nos acompaña toda la vida. Es imposible ejercer la profesión sin el conocimiento científico, pero tampoco es suficiente limitarse a ello olvidando la relación humana con el ser que padece.



## **Jueves 2 de diciembre**

### **Mesa Redonda: “Repercusiones de la pandemia por COVID-19”**

**Coordinador:** Dr. Guillermo Benchetrit

#### **Disertantes:**

**-Dra. Carina Cesar “Epidemia en el Lanari: comparación de curvas epidémicas y diagnósticos no COVID19”**

**Resumen:** Análisis de la epidemia local para el periodo marzo 2020 a septiembre 2021 con casuística en pacientes y personal. Diagnósticos no relacionados a COVID-19 durante la pandemia. Avances en la vacunación del personal. Lecciones aprendidas. ¿La tercera ola?

**-Dr. Enrique Ortega “Pandemia Sars-Cov-2 en España. Impacto sanitario y social”**

**Resumen:** La disertación se ocupará de cuando se inició la pandemia en España. Las consecuencias de morbimortalidad relacionadas con la aparición de las distintas olas de la pandemia. El análisis de la mortalidad por rangos de edad. El stress de la sanidad pública en Centros de Salud y Hospitales. El gran impacto de la mortalidad inicial en los centros socio sanitarios de adultos. Los programas de vacunación. El impacto económico de los confinamientos y los apoyos del gobierno con los Expedientes de Regulación Temporal de Empleo ERTES.

**-Dra. Brenda Crabtree Ramirez “Vacunas vs COVID19: estado actual”**

## **Viernes 3 de diciembre**

**Coordinadora:** Rosana F. Marta

### **Conferencia del Dr. Alberto Kornbliht “Regulación del "splicing" alternativo del ARN mensajero y cura de una enfermedad hereditaria”**

**Resumen:** Cada uno de los genes que codifican proteínas tiene regiones que estarán representadas en el ARN mensajero maduro intercaladas por otras cuyas secuencias no estarán representadas allí. Las primeras regiones se llaman exones, en tanto que las segundas son los intrones. La enzima que transcribe el gen, llamada ARN polimerasa, fabrica un ARN precursor, llamado transcripto primario o pre-ARN mensajero, que lleva información tanto de los exones como de los intrones. Dentro del núcleo un complejo molecular formado por proteínas y ARN llamado spliceosoma, elimina los intrones y une los exones entre sí. Finalmente, el ARN mensajero maduro sin intrones abandona el núcleo y es traducido por los ribosomas del citoplasma celular, que fabrican la proteína correspondiente.

Un mismo gen puede dar muchas variantes de proteína. El mecanismo se conoce como splicing alternativo, y consiste en que durante el splicing algún exón, por ejemplo, pueda ser alternativamente incluido en o excluido del ARN mensajero maduro.

Nuestro laboratorio se ha dedicado a estudiar el control del splicing alternativo desde hace más de 25 años. Nunca habíamos encarado la cura de una enfermedad hasta que hace 4 años, impulsados por los familiares de pacientes argentinos con atrofia muscular espinal (AME), comenzamos un proyecto de

investigación que se plantea utilizar los conocimientos descubiertos en nuestro grupo para generar una terapia combinada con el ya consagrado tratamiento con un trozo sintético de ADN (medicamento conocido como nusinersen o Spinraza), descubierto en EEUU por el investigador uruguayo Adrián Krainer y aprobado en 2016. Mostraremos resultados muy prometedores que confirman nuestras predicciones. Muchas veces se dice que la investigación básica sólo está motivada por la curiosidad del investigador y que países como el nuestro, con altos niveles de pobreza, no pueden darse el lujo de financiar investigación básica. Ambas afirmaciones son falsas. La curiosidad del investigador es un ingrediente, pero no el principal. Hay preguntas fundamentales en cada disciplina que aún no han sido respondidas a nivel mundial y nuestros investigadores tienen la capacidad, el estudio y la preparación adecuados para abordarlas. Sólo apoyándose en esas capacidades, en gran medida consecuencia del excelente nivel de nuestras universidades nacionales estatales, es posible llevar a cabo investigaciones fundamentales de las que surjan aplicaciones y transferencia. No hay atajos. Si no se sabe cómo funciona el splicing, no se puede curar una enfermedad tan devastadora como la AME.

### **001. MEMORIA Y ENTRENAMIENTO MUSICAL EN ADOLESCENTES**

Benítez, M.(1, 2); Shifres, F.(3); Justel, N.(1)

1.Laboratorio Interdisciplinario de Neurociencia Cognitiva (LINC). Centro de Estudios Multidisciplinarios en Sistemas Complejos y Ciencias del Cerebro (CEMSC3), Instituto de Ciencias Físicas (ICIFI), Escuela de Ciencia y Tecnología (ECyT), UNSAM-CONICET.

2.Universidad Nacional de Córdoba (UNC).

3.Laboratorio para el Estudio de la Experiencia Musical (LEEM). Departamento de Música. Facultad de Bellas Artes (FBA). Universidad Nacional de La Plata (UNLP).

En los últimos años se ha estudiado ampliamente la relación entre la experiencia musical y las habilidades propiamente musicales como así también el desarrollo cognitivo general a lo largo de la vida. En esta línea, diversos estudios han encontrado que las personas con formación musical alcanzaban mayores puntajes en tareas de memoria que aquellas sin este tipo de instrucción. Sin embargo, esto no se investigó de manera particular en el desempeño de la memoria emocional en adolescentes con y sin entrenamiento musical. El objetivo de este estudio es evaluar la relación entre la experiencia musical de adolescentes y la memoria emocional y neutra. Para ello, se comparó el desempeño de 30 adolescentes de 12 a 15 años formados en conservatorios u orquestas escuelas argentinas en diferentes especialidades (violín, piano, guitarra, canto, violoncello, corno francés, viola, batería y percusión) durante un promedio de 5.1 años ( $DE = 1.63$ ), con adolescentes sin este tipo de formación en una tarea de memoria emocional y neutra, basada en el Sistema Internacional de Imágenes Afectivas. Se seleccionaron 108 imágenes apropiadas para adolescentes: 36 imágenes positivas, 36 negativas y 36 imágenes neutras. Se los evaluó en su recuerdo libre y en el reconocimiento de las mismas inmediatamente después de haberlas visto y 7 días después aproximadamente. Las evaluaciones se realizaron de manera remota debido a las restricciones sanitarias de público conocimiento. Los resultados mostraron que, en primer lugar, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos de manera inmediata, sin embargo, se encontró que los adolescentes con formación musical recordaron de manera diferida una mayor cantidad de imágenes (tanto neutras como emocionales) que aquellos sin formación musical. En segundo lugar, en las tareas de reconocimiento no se hallaron diferencias significativas. Por último, se halló que el material emocional (positivo y negativo) fue más recordado que el neutro. Los datos extraídos, de implicancia social, clínica y educativa, demuestran que la formación musical afecta la memoria emocional y neutra de las y los adolescentes. Este tipo de práctica conlleva además de la adquisición de contenidos meramente musicales, el

desarrollo de la socialización, facilita la expresión de emociones e impacta sobre otras habilidades cognitivas, como la memoria. Los hallazgos de este estudio deben ser interpretados como un beneficio para el desarrollo del adolescente, así como una oportunidad para reflexionar sobre las prácticas apropiadas en la enseñanza de la música en el contexto escolar. Además, permiten pensar que las intervenciones que utilizan a la música como recurso podrían ser de especial importancia para el tratamiento de los adolescentes con trastorno del desarrollo y con enfermedades neurológicas.

### **002. IMPACTO EMOCIONAL DE LA MÚSICA LATINOAMERICANA: CONSTRUYENDO HERRAMIENTAS MUSICALES CONTEXTUALIZADAS**

López, M.; Amoedo, N.; Salgado, E.; Bini, A.; Najjar, L.; Gorocito, L.; Davico, T.; Justel, N.; Diaz Abrahan, V.

1.Laboratorio Interdisciplinario de Neurociencia Cognitiva (LINC) CEMSC3 ECyT ICIFI UNSAM-CONICET

A lo largo de las últimas décadas, varias líneas de investigación vinculadas a la música se orientaron a explicar y justificar la implementación de las llamadas intervenciones basadas en música como herramientas de abordaje para la estimulación y rehabilitación cognitiva. Pensadas para la población en general, estas intervenciones incluyen actividades de percepción y producción musical. Específicamente, escuchar una determinada pieza musical ha mostrado influir sobre los estados emocionales, el movimiento, así como también sobre los procesos de formación de la memoria, justificando su eficacia desde el impacto emocional y psicofisiológico que producen. En este sentido, dentro de la literatura científica se trabaja con dos tipos de estímulos: (1) activantes: aquellos que elevan los niveles de activación psicofisiológica (piezas caracterizadas musicalmente con modalidades mayores, ritmos rápidos, timbres estridentes) y (2) relajantes: disminuyen los niveles de activación psicofisiológica (piezas con modalidades menores, ritmos lentos, timbres cálidos). Empero, la mayor parte de los antecedentes utilizan estímulos europeos del período clásico, lo que incentiva a preguntarse sobre el efecto de la música vinculada a la cultura regional latinoamericana, contexto en el cual se desarrollan los estudios del laboratorio LINC sobre modulación de la cognición a través de la música. Para abordar dicha pregunta de investigación se llevó a cabo un estudio que indagó las características emocionales de 32 piezas musicales de origen latinoamericano vs clásicas europeas, bajo una modalidad virtual, debido a la emergencia sanitaria producto del COVID-19. Se contó con 252 participantes de nacionalidad argentina con una media de edad de 28.96 ( $DE = 0.2$ ). Inicialmente, las personas leyeron y aceptaron un

consentimiento informado y completaron un cuestionario de datos sociodemográficos. Posteriormente, escucharon las 32 piezas musicales (contando con tres órdenes de presentación de estímulos). Al finalizar cada fragmento se les solicitó que indiquen, mediante una escala pictórica (SAM, Self-Assessment Manikin) de 9 puntos, cuán positiva o negativa era la pieza (valencia) y cuán excitante o relajante (arousal). Mediante la comparación por origen (Europeo vs Latinoamericano) y condición (Relajante vs Activante) se encontró un efecto de condición para los valores de valencia  $F(3,28) = 15.27$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .621$  y de arousal  $F(3,28) = 57.13$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2p = .860$ . Los correspondientes Post hoc mostraron que las activantes resultan más excitantes y positivas que las relajantes. No se encontraron diferencias dependiendo del origen de la pieza. Se concluye que las piezas latinoamericanas seleccionadas presentan un impacto emocional comparable que aquellas utilizadas en la literatura científica. Si el efecto de la música para modular la cognición reside en el impacto emocional, contar con herramientas que evalúen dicho impacto resulta de capital importancia para el avance de los estudios científicos regionales. Los hallazgos del presente estudio permiten contar con una herramienta de intervención acorde a la población y situada en el contexto donde se desarrollarán estudios sobre modulación de la cognición a través de intervenciones basadas en percepción musical.

### **003. IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA DEL C4D EN LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA**

Marcet, A. (1); Zambrano León, E. (1); Khoury, M. (2); García, F. V. (1); Rausch S (3); Paz, L. (3); Dorado, E. (1)

1. *Departamento de Nefrología.*

2. *Departamento de Epidemiología.*

3. *Servicio de Anatomía Patológica.*

*Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

Introducción: La nefropatía membranosa (NM) es la causa más frecuente de síndrome nefrótico primario en adultos (20-30%). En la microscopía óptica (MO) se observa engrosamiento de la membrana basal glomerular con aparición de espigas. Estos hallazgos histológicos no son evidentes en las formas tempranas, en cuyo caso el patrón de depósito granular de IgG y/o C3 en la membrana basal por inmunofluorescencia (IF) constituye la herramienta diagnóstica que permite diferenciarla de la enfermedad por cambios mínimos (ECM). La marcación con C4d por técnica de inmunohistoquímica (IH) puede colaborar en el diagnóstico diferencial entre ambas glomerulopatías cuando el material para la IF resulta insuficiente y la MO es de aspecto normal. Objetivo: Explorar el poder de discriminación del C4d para diferenciar entre nefropatía

membranosa y la enfermedad de cambios mínimos en material de biopsias renales.

Materiales y métodos: Se recuperaron muestras en parafina de biopsias renales con diagnóstico de NM y ECM realizados en el Servicio De Anatomía Patológica del Instituto Lanari entre 1/1/2008 y 1/04/2019. Se realizaron tinciones de IH por técnica de inmunoperoxidasa con C4d usando un anticuerpo policlonal anti-humano de conejo.

Resultado: En todos los casos (n: 27) con NM (15 varones) con mediana de edad de 63 años (rango=18-86 años) se detectaron depósitos de C4d. En 21 casos con ECM (12 varones) con mediana de edad de 51 años (rango=18-87 años) la marcación de C4d fue negativa en todas las muestras.

Conclusión: Los resultados sugieren que la marcación de la muestra de biopsia renal con C4d por IH es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial entre NM y ECM.

### **004. EVALUACIÓN FUNCIONAL DE INCIDENTALOMAS ADRENAL MEDIANTE LA INHIBICIÓN CON 1MG DE DEXAMETASONA UTILIZANDO SUERO Y SALIVA COMO FLUIDOS DIAGNÓSTICOS**

Céspedes, M.E.; Contreras, L.N.; Cardoso, E.M.L; Arregger, A.L.

*Departamento de Endocrinología Experimental, IDIM UBA-CONICET.*

El síndrome de Cushing subclínico (SCS) se encuentra en el 20% de los incidentalomas adrenales (IA). La prueba de supresión oral con 1 mg de dexametasona (DST) midiendo cortisol circulante (F) es un método sensible para descartar SCS. El cortisol salival (SAF) como sustituto de F es un avance metodológico no invasivo.

El objetivo de este estudio fue investigar la utilidad del SAF y F en DST (SAFdex y Fdex) para la detección de SCS en pacientes con IA.

Se estudiaron entre 2017 y 2019, 20 sujetos con IA (7 hombres y 13 mujeres;  $65,0 \pm 11,0$  años). Ocho pacientes (1 hombre y 7 mujeres; 20,0-60,0 años) con síndrome de Cushing manifiesto ACTH independiente (SC) se incluyeron como grupo de referencia de hipercortisolismo activo. Los sujetos recolectaron orina de 24 horas para cortisol libre (CLU) y obtuvieron muestras de saliva completa a las 23.00 para cortisol (SAF23). Posteriormente recibieron 1 mg de dexametasona oral. Al día siguiente a las 8.00, se obtuvieron muestras de sangre (Fdex) y saliva (SAFdex). F, SAF y CLU se determinaron por RIA y ACTH por IRMA. Valores de referencia de nuestro laboratorio (n=100): CLU  $\leq 90,0$   $\mu\text{g}/24\text{hs}$ ; ACTH: 10,0-50,0 pg/ml, SAF23: 0,5-3,8 nM/l; SAFdex: 0,5-2,0 nM; Fdex: 13,8-50,0 nM. El análisis estadístico se realizó mediante Mann-Whitney y Spearman,  $p < 0,05$  se consideró significativo.

En IA: ACTH  $22,0 \pm 11,0$  pg/ml; CLU:  $47,0 \pm 20,0$   $\mu$ g/24 hs; SAF23:  $1,5 \pm 0,9$  nM; SAFdex:  $1,0 \pm 0,5$  nM y Fdex:  $35,6 \pm 10,0$  nM resultaron normales y significativamente diferentes a SC:  $5,6 \pm 1,8$  pg/ml;  $391,0 \pm 406,0$   $\mu$ g/24 hs;  $20,0 \pm 32,0$  nM;  $27,0 \pm 24,0$  nM y  $674,0 \pm 339,0$  nM, respectivamente;  $p < 0,05$  en todos los casos. Se demostró una correlación positiva y significativa entre SAFdex y Fdex en IA ( $r = 0.830$ ) y SC ( $r = 0.905$ );  $p < 0,05$ .

Conclusión: El SCS se descartó en todos los IA. La prueba de supresión con dexametasona determinando cortisol tanto en saliva como en suero fue un método sensible y práctico para descartar hipercortisolismo en estos pacientes.

#### **005. EL FENÓMENO DE “CARA INEXPRESIVA” EN PERROS DOMÉSTICOS (CANIS FAMILIARIS): AVANCES EN SU CARACTERIZACIÓN**

Cavalli, C. (1); Barrera, G. (2); Dzik, M.V. (1); Bentosela, M(1)  
1. *Grupo de Investigación del Comportamiento en Cánidos (ICOC), IDIM UBA-CONICET.*  
2. *Grupo de Investigación del Comportamiento en Cánidos (ICOC), CONICET, Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (IciVet – Litoral), Universidad Nacional del Litoral (UNL).*

El efecto de “cara inexpresiva” ocurre ante la interrupción abrupta de una interacción positiva infante-cuidador. Esto conlleva un patrón conductual de disminución de conductas afiliativas e incremento de respuestas de estrés. Este fenómeno no ha sido estudiado aún en perros domésticos, lo que resulta de sumo interés dado el vínculo estrecho que forman con las personas. El objetivo principal de estos estudios fue indagar la presencia del efecto de cara inexpresiva en perros. Asimismo, se examinó si dicho efecto se encuentra modulado por las experiencias de vida. El estudio 1 se enfocó en perros que vivían en caniles con poco contacto diario con personas. En el estudio 2 se compararon perros mascotas con distintos niveles de entrenamiento, y en el estudio 3 perros mascotas y aquellos que participan en Intervenciones Asistidas con Animales (IAA). Tanto los perros entrenados como los de IAA tenían una mayor interacción cotidiana con personas. La tarea consistió en 3 fases de 1 min. 1) Interacción: la persona hablaba, acariciaba y miraba al perro. 2) Cara inexpresiva: la persona se quedaba en silencio, dejaba de acariciar al perro y lo miraba con expresión neutra. 3) Reunión: la interacción se reanudaba como en fase 1. En el estudio 1, la prueba fue realizada de manera presencial por una experimentadora desconocida para los perros y participaron 23 Beagles que vivían en caniles. En el estudio 2, la realizó el dueño de manera virtual bajo supervisión de una experimentadora y participaron 62 perros mascotas de varias razas y mestizos, divididos según sus niveles de entrenamiento: nulo-básico, intermedio y avanzado. En el estudio 3 la evaluación fue realizada por los

dueños de manera virtual y participaron 58 perros de varias razas y mestizos, de los cuales 26 realizaban IAA y 26 eran mascotas. Todos los perros eran adultos y de ambos sexos. Se registraron conductas afiliativas y respuestas de estrés en todas las fases. Para el análisis de datos se utilizaron Modelos Lineales Generalizados Mixtos. En el estudio 1 hubo una disminución de las conductas afiliativas de mirada, cercanía y contacto durante la fase de cara inexpresiva. No obstante, en esta fase el estrés fue menor que en las de interacción. En los estudios 2 y 3 los perros pasaron menos tiempo cerca y en contacto con la persona, y mostraron más conductas de pedido y estrés en la fase de cara inexpresiva comparada con las otras fases. Respecto al nivel de entrenamiento, en el estudio 2 los perros de nivel avanzado pasaron menos tiempo cerca que los perros de los otros niveles, y menos tiempo en contacto que los perros con nivel nulo-básico. En todos los casos se obtuvieron  $ps < 0.05$ . Por su parte, en el estudio 3 no hubo diferencias entre perros de IAA y mascotas. Se observó el efecto de cara inexpresiva en perros de modo similar a lo que ocurre en infantes, indicando que son sensibles a la interrupción abrupta de interacciones positivas con personas. Este efecto fue observado tanto en perros de canil como mascotas, evaluados de forma presencial o virtual, y junto a una persona desconocida o su dueño. Estos hallazgos remarcan la generalidad del fenómeno y el valor de las personas como reforzadores sociales para los perros. No obstante, los perros de canil no mostraron estrés en la fase de cara inexpresiva y los perros con entrenamiento avanzado pasaron menos tiempo en cercanía y contacto con su dueño. Estas diferencias subrayan el importante rol modulador de las experiencias previas.

#### **006. SÍNTESIS DE LIPOSOMAS LIPÍDICOS CONTENIENDO FÁRMACOS TRIPANOCIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

Galceran, F. (1); Digirolamo, F. (1); Torres, P. (2); Saye, M. (1); Carrillo, C. (2); Labadie, G. (3); Pereira, C. (1); Reigada, C. (1)  
1. *Laboratorio de Parasitología Molecular, IDIM, UBA-CONICET.*  
2. *Instituto de Ciencia y Tecnología “Dr. Cesar Milstein”, ICT-MILSTEIN-CONICET.*  
3. *Instituto de Química Rosario, IQUIR-CONICET.*

El parásito protozoario *Trypanosoma cruzi* es el causante de la enfermedad de Chagas, una patología que afecta a millones de personas en América latina, considerada como desatendida por organismos internacionales de salud. Los medicamentos que se utilizan actualmente para tratar la enfermedad producen serios efectos secundarios y no son completamente satisfactorios en pacientes con infección crónica. Con el fin de desarrollar nuevas terapias y obtener o

reposicionar nuevas drogas para resolver esta problemática, recientemente en nuestro laboratorio se desarrollaron experimentos in vitro e in silico (cribados virtuales), utilizando dos blancos prometedores para combatir el parásito, el transportador de prolina TcAAAP069 y la permeasa de poliaminas TcPAT12. Se identificaron fármacos que resultaron ser inhibidores de los transportadores y agentes tripanocidas como por ejemplo el antihistamínico loratadina(LTD), el antibiótico clofazimina (CFZ), y el retinoide isotretinoína (ISO), utilizado para el tratamiento del acné.

En este trabajo nos enfocamos en la preparación de diferentes tipos de liposomas para vehicular los inhibidores antes mencionados al interior de células infectadas con T. cruzi. Se espera que los liposomas sean eficientes en la administración de las drogas a los estadios intracelulares del parásito, aumentando la actividad tripanocida, disminuyendo las dosis efectivas y efectos secundarios al hospedador. Para la construcción de los mismos se partió de una mezcla de fosfatidilcolina (PC) y colesterol (CHOL), compuestos muy utilizados para la formación de estructuras lipídicas estables. La mezcla (PC+CHOL) se dispersó en etanol junto a los fármacos ISO, LTD o CFZ, o sin la presencia de ellos (liposomas vacíos). Posteriormente, se agregó buffer fosfato salino conteniendo glucosa, con el fin de estabilizar los liposomas. Una vez realizado este paso se prosiguió a sonicar y filtrar el preparado con el objetivo de homogeneizar el tamaño de las vesículas. Buscando aumentar la estabilidad de las mismas y modificar sus propiedades como su bioadhesividad, se les agregó quitosano, un biopolímero de carga positiva. El último paso fue el del cálculo de la eficiencia de encapsulación de los fármacos, realizado por HPLC, obteniéndose valores muy favorables cercanos a 90%. Dentro de la próxima etapa del trabajo esperamos caracterizar fisicoquímicamente las distintas formulaciones liposomales, obteniendo sus potenciales zeta, sus diámetros y tamaños medios, y sus respectivas polidispersiones. A su vez, se realizarán ensayos con el fin de comparar los diferentes efectos tripanocidas, teniendo como punto de referencia a los fármacos libres y los liposomas vacíos, sobre células de mamífero infectadas con T. cruzi.

#### **007. NIVELES DE IL-6, PROLACTINA Y DHEAS, AGENTES INMUNOMODULADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA, EN PACIENTES INTERNADOS COVID POSITIVOS**

Levalle, A. (1); Volpatti, S. (1); Murdoch, L. (1); Ortiz de Zárate, D.P. (2); Roveto, S. (2)

1. Residentes de Bioquímica.

2. Laboratorio de Endocrinología Clínica.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

La enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas desde casos asintomáticos hasta graves con síndrome de dificultad respiratoria aguda, que suelen requerir ventilación mecánica invasiva (VMI) y es la principal causa de muerte. La liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 es una respuesta inmune exacerbada contra el virus, cuadro que puede evolucionar a la disfunción terminal orgánica. La IL-6 tiene efectos sobre la inmunidad celular con funciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias siendo secretada por varias células del sistema inmune. La prolactina (PRL) y la dehidroepiandrosterona (DHEA) son hormonas implicadas en la respuesta inmune. La PRL es producida por las células hipofisarias y extra hipofisarias, como por ejemplo linfocitos y ejerce efectos inmunomoduladores al mejorar la proliferación y supervivencia celular. Por su parte, la IL-6 estimula la síntesis de PRL. Ante situaciones de estrés el organismo inicia una respuesta adaptativa favoreciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Cuando las citoquinas aumentan, se unen a sus receptores en el cerebro e inducen un incremento en la secreción de CRH; ésta activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, se libera cortisol y andrógenos como DHEA y estos se unen a sus receptores específicos en linfocitos. A su vez DHEA estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6. La DHEA sulfatada es DHEAS, que se mide en el laboratorio, ya que tiene una mayor vida media. El objetivo fue explorar si existe relación entre los valores de IL-6 con los de prolactina y DHEAS en pacientes internados con y sin COVID. Se seleccionaron 25 pacientes mayores de 50 años de ambos sexos, internados en el Instituto, cuyas muestras de suero fueron remitidas al laboratorio de Endocrinología en el contexto del trabajo diario. Éstos fueron agrupados en positivo (P) n=13 y negativo (N) n=12 en función del resultado de PCR para COVID-19 en hisopado nasofaríngeo, según protocolo requerido para la internación. Las mediciones cuantitativas de IL-6 (pg/ml), PRL (ng/ml) y DHEAS (µg/dl) se realizaron por inmunoensayos quimioluminiscentes en Immulite® 1000. Se compararon las medias de IL-6, PRL y DHEAS en ambos grupos mediante test de Student. Se realizó un coeficiente de correlación de Pearson entre los valores de IL-6 con PRL y DHEAS. Se consideró significancia estadística  $p < 0.05$ . Las medias (SD) de edad para P y N fueron: 73(10) y 76,5(8,7) años, respectivamente ( $p = 0.3$ ). Sin diferencias significativas en el n de hombres y mujeres en ambos grupos. Las medias (SD) obtenidas de IL-6, PRL y DHEA fueron para P: 37(72), 12,5(8,7) y 43(32) y para N: 57,5(106), 21(33) y 56(34) respectivamente, sin diferencia significativa. No hubo correlación entre los valores de IL-6-PRL ( $p = 0.1918$ ) ni de IL-6-DHEAS ( $p = 0.9502$ ) en los pacientes estudiados. Como

conclusión, si bien no se obtuvo diferencias significativas entre los resultados bioquímicos de IL-6, PRL y DHEAS, este trabajo podría ser punto de partida para líneas de investigación que aporten nuevos conocimientos acerca de la implicancia de estos inmunomoduladores en COVID-19.

**008. CAMBIOS EN EL TAMAÑO PLAQUETARIO DEBIDO AL TRATAMIENTO EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: DE LAS PLAQUETAS A LOS MEGACARIOCITOS**

Cellucci, A.S. (1); Lev, P.R. (1); Goette, N.P. (2); Glembotsky, A.C. (1); Baroni Pietto M.C. (1); De Luca, G. (1); Lira, M.C. (3); Ayala, D. (1); Heller, P.G. (1); Marta R.F. (1)

1. *Departamento de Hematología Investigación, IDIM UBA-CONICET.*

2. *Departamento de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”, UBA.*

3. *Departamento de Biología Molecular y Apoptosis, IDIM UBA-CONICET.*

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Phi negativas clásicas comprenden la trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV) y mielofibrosis primaria (MF) y pueden asociarse a trombosis. Los tratamientos disponibles incluyen hidroxiurea (HU), Interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ), anagrelide (ANA) y el inhibidor de JAK, ruxolitinib (Ruxo) en MF. Considerando que las plaquetas grandes son más reactivas y se asocian a eventos trombóticos, en un trabajo previo evaluamos el diámetro plaquetario máximo (DPM) en un grupo reducido de pacientes con NMP. En esta oportunidad extendimos el estudio a 76 pacientes categorizados según el diagnóstico (36 TE, 16 PV y 24 MF), gen mutado (51 JAK2, 1 MPL, 18 CALR y 3 triple negativos) y tratamiento recibido (26 sin tratamiento, 23 HU, 10 ANA, 8 IFN $\alpha$  y 9 Ruxo).

Se evaluó el DPM por microscopía en frotis teñidos con May-Grumwald Giemsa y medición con software de análisis celular, en al menos 100 plaquetas/preparado. En esta población ampliada, los pacientes con NMP tuvieron aumento de DPM (test T,  $p < 0.05$ ). El DPM fue mayor en pacientes tratados con IFN $\alpha$ , ANA y Ruxo, respecto al grupo control ( $n=37$ ) y a pacientes con HU (ANOVA seguido de test Tukey,  $p < 0.0001$ ). Estos resultados sugieren que el tipo de tratamiento podría influir en el riesgo de ocurrencia de trombosis en NMP. Además, dentro del grupo tratado con HU, aquellos con mutación CALR tuvieron DPM más bajo que los JAK2V617F (test T  $p < 0.05$ ).

Investigando las causas de estas diferencias, previamente encontramos alteración de la estructura microtubular plaquetaria que correlacionó directamente con el DPM (Pearson,  $r=0.7080$ ;  $p < 0.01$ ,  $n=13$ ). Debido a que los microtúbulos cumplen un rol fundamental en la formación de proplaquetas (PP) (trombopoyesis), en este estudio evaluamos si la alteración microtubular observada en

plaquetas se podría originar durante esta etapa. Para ello se cultivaron progenitores hematopoyéticos CD34+ normales de sangre de cordón umbilical en condiciones que favorecen el desarrollo megacariocítico. Se añadió HU el día 5 de cultivo, mientras que ANA, IFN $\alpha$  y Ruxo se adicionaron el día 12, cuando los MK alcanzaron la madurez. El día 15, momento máximo de trombopoyesis, las muestras se fijaron, permeabilizaron y tiñeron con anti- $\alpha$ -tubulina-FITC. Usando microscopía inmunofluorescente, se tomaron fotografías y se calculó el tamaño de los tips y swellings, estructuras características de las PP. ANA e IFN $\alpha$  indujeron un aumento dosis dependiente del tamaño de tips y swellings (ANOVA de medidas repetidas para distintas concentraciones de drogas,  $p < 0.05$ ) sugiriendo que el aumento del DPM podría originarse durante su producción, mientras que Ruxo y HU no produjeron cambios.

Para profundizar en los mecanismos por los que los fármacos inducen este efecto, realizamos una búsqueda bioinformática en el repositorio público de datos de genómica funcional, Gene Expression Omnibus (GEO) del NCBI. Utilizando la base de datos GSE60621, donde se estudió el efecto de ANA en megacariocitos normales (Ahluwalia, 2015), seleccionamos los genes downregulados con un log fold change ( $\log FC$ )  $\leq 3$ . Dentro de la lista de genes obtenidos identificamos algunos que revisten especial interés: P2RY12 (receptor de ADP), CCL5 (RANTES), BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). Nuestro próximo objetivo es evaluar la participación de estas moléculas en las alteraciones causadas por ANA y extenderlo a IFN $\alpha$ , droga que también indujo alteraciones de PP

**009. DESIALILACIÓN PLAQUETARIA Y MEGACARIOCÍTICA E INFLUENCIA DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LA TROMBOCITOPENIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Baroni Pietto, M.C. (1); Lev, P. (1); Glembotsky, A. (1); Collado, V. (2); Pisoni, C. (3); Gonzales, J. (4); Gómez, R. (5); Gómez, G. (2); Heller, P. (1); Goette, N. (6); Marta, R. (1)

1. *Departamento de Hematología Investigación, IDIM UBA-CONICET.*

2. *Departamento de Inmunología, IDIM, Facultad de Medicina, UBA.*

3. *Departamento de Inmunología y Reumatología. Centro de Educación Médica e Investigación Clínica (CEMIC) “Norberto Quirno”.*

4. *Departamento de Hematología. Hospital General de Agudos “Carlos G. Durand”.*

5. *Departamento de Reumatología. Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA.*

6. *Departamento de Hematología Investigación, IDIM, Facultad de Medicina, UBA.*

En estudios previos demostramos que el aumento de apoptosis plaquetaria, que induce eliminación de las mismas de circulación, junto con la inhibición de la formación de proplaquetas (FPP) (estructuras que dan origen a las plaquetas durante la trombopoyesis), contribuyen a la trombocitopenia en el lupus eritematoso sistémico (LES).

La pérdida de ácido siálico de glicoproteínas de membrana es un mecanismo fisiológico de senescencia que induce la eliminación de la célula de circulación. Nuestro grupo y otros hemos demostrado previamente aumento de desialilación plaquetaria en pacientes con trombocitopenia inmune.

En el presente estudio evaluamos 1- la pérdida de ácido siálico inducida por plasma de LES como posible mecanismo adicional de eliminación periférica de plaquetas y de alteración funcional megacariocítica en esta entidad; 2- el rol de los autoanticuerpos (Acs) antiplaquetarios en la desialilación y en la inhibición de la FPP; 3- la relación de todos estos mecanismos fisiopatológicos con la trombocitopenia y la actividad lúpica.

Se obtuvieron muestras de plasma de 25 pacientes LES sin (PNT) y con trombocitopenia (PT) y 25 controles (C), muestras de plaquetas normales por centrifugación y megacariocitos maduros (Mk) normales por cultivo de progenitores hematopoyéticos CD34+ de sangre de cordón umbilical. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y tanto pacientes como controles firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Para los estudios de desialilación, tanto plaquetas como Mk normales se incubaron 1 hora con plasmas LES o C. Luego, se evaluó la unión de RCA (Ricinus communis agglutinin I) y PNA (peanut agglutinin), lectinas con afinidad por galactosa que queda expuesta tras la pérdida de ácido siálico, por citometría de flujo. Los plasmas de LES indujeron la desialilación de Mk (RCA, test Mann-Whitney  $p < 0,05$ ), así como también de plaquetas (RCA, test t  $p < 0,01$ ; PNA=NS) siendo, en este último caso, mayor el efecto observado en presencia de plasmas PT.

Para evaluar el efecto de los autoanticuerpos anti-plaquetarios, se seleccionaron plasmas LES que previamente demostraron, ya sea un efecto inhibitorio en la FPP o estimulación de la desialilación, y se los incubó con plaquetas normales para inducir la unión de los autoanticuerpos presentes en ellos a sus blancos antigénicos plaquetarios. Luego se separaron las plaquetas para obtener el plasma libre de autoanticuerpos (inmunodepletado -ID). Para ver su efecto en la FPP, se incubaron Mk con 10% de la muestra ID durante 72 hs y se evaluó la FPP. Para evaluar su rol en la desialilación, los plasmas ID se incubaron con plaquetas normales y se evaluó la unión de las lectinas descriptas. Tanto la inhibición de la FPP como el aumento de la pérdida de ácido siálico se revirtieron en presencia de las

muestras ID, lo que demuestra el rol fundamental de los autoanticuerpos en estos procesos.

Considerando los datos en su conjunto, tanto las alteraciones descriptas anteriormente (apoptosis y activación plaquetaria, inhibición de FPP) como la desialilación, las anormalidades fueron más frecuentes en pacientes con PT que en PNT y dentro de los PT, en aquellos con mayor actividad de la enfermedad (SLEDAI) (Fisher exact test,  $**p < 0,01$ ).

Nuestros resultados sugieren que los mecanismos de trombocitopenia son variados y pueden ser concomitantes en un mismo paciente, y que la incidencia de los mismos está asociada con mayor actividad lúpica.

#### **010. DETECCIÓN DE FALLAS EN LAS PULSERAS IDENTIFICATORIAS DE PACIENTES INTERNADOS**

D'Acunto, J.I. (1); Khoury, M. (2); Parodi, G. (3); Estrada, G. (4)

*1. Departamento de Clínica Médica.*

*2. Departamento de Docencia e Investigación.*

*3. Departamento de Gestión de Pacientes y Estadística.*

*4. Departamento de Bioquímica Clínica.*

*Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

La atención médica no se encuentra libre de errores, que pueden poner en riesgo tanto la salud como la vida de los pacientes, con aumento de la morbimortalidad y los costos del sistema sanitario. Las recomendaciones internacionales de seguridad del paciente incluyen una correcta identificación. El uso de pulseras identificatorias reduce la cantidad de eventos adversos. Se investigó en forma retrospectiva la tasa de pacientes sin pulsera identificatoria al momento de la extracción sanguínea durante el año 2019 en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (IDIM). Se registró un total de 521 casos de pacientes no identificados sobre 5267 pedidos de laboratorio. La tasa anual de no identificados fue de 9,8%, superior al máximo aceptable, y entre abril a septiembre se observaron mayores valores al promedio. El día de la semana con mayor tasa de no identificados fueron los lunes con un 14%. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la tasa mensual de no identificados con la cantidad mensual de egresos de unidades operativas ( $r=0.6465$ ;  $p=0.0237$ ) y con el giro cama ( $r=0.7776$ ;  $p=0.0029$ ). Se desconoce si hubo otros errores de identificación. El estudio permitió conocer fallas en la identificación de pacientes internados. Se recomienda monitorear el indicador especialmente durante los meses con mayor cantidad de egresos y giro cama, evaluar la adherencia del personal al protocolo vigente y realizar capacitaciones para lograr una menor tasa de no identificados.



**011. TROMBOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS PORTADORES DEL HAPLOTIPO 46/1**

Discianni Lupi, A. (1); Cortes Guerrieri, V. (2); Goette, N. (1); Verri, V. (2); Caula, V. (2); De Luca, G. (3); Glembotsky, A. (3); Marta, R. (3); Lev, P. (3); Heller, P. (3)

1. *Departamento Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

2. *Departamento de Hematología Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

3. *Departamento Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET.*

Las neoplasias Mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC) son enfermedades originadas por expansión clonal de un precursor hematopoyético secundario a mutaciones en gen que codifica para las proteínas JAK2, del receptor de la trombopoyetina (MPL) o calreticulina (CALR), dando origen a aumento de células maduras en circulación y predisposición al desarrollo de trombosis.

Recientemente, se describió la asociación entre el haplotipo 46/1 en el gen de JAK2 y la adquisición de la mutación JAK2V617F.

Los objetivos fueron evaluar si la presencia del haplotipo 46/1 se encuentra relacionado con el desarrollo de NMPCC en la población argentina, la asociación con la mutación JAKV617F, y si existe relación con trombosis (T) y recurrencia trombótica (RT). En caso de hallarse relación, éste podría ser útil para estadificar el riesgo de T y evaluar el inicio de tratamiento citorreductor.

Se analizaron 120 pacientes (78 Trombocitemia Esencial, 31 Policitemia Vera, 11 Mielofibrosis) y 50 controles. Los datos clínicos, de laboratorio y de eventos trombóticos fueron recabados de historias clínicas. La presencia del haplotipo a partir del polimorfismo rs10974944(C/G) se evaluó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la enzima de restricción MBol. Se analizaron los datos mediante el test de Mann-Whitney para la comparación de dos grupos y, para la asociación entre distintos parámetros, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

En los pacientes la frecuencia alélica del haplotipo (FAH) fue mayor que en los controles, 40% vs. 24%  $p=0.004$ , al igual que en pacientes JAK2V617F+ (47%,  $p=0.0002$ ). Comparando los pacientes portadores de la mutación del JAK2 vs los no portadores se observó que la FAH fue mayor en el primer grupo ( $p=0.0003$ ). Asimismo, la portación del haplotipo fue mayor en Policitemia Vera vs. Trombocitemia Esencial ( $p=0.0004$ ). Del total de pacientes, 40% tuvieron T, de ellos el 31% tuvo RT. Analizando pacientes sin T vs con T, la FAH fue estadísticamente significativa en el grupo con T (51% vs 33%,  $p=0.007$ ), inclusive comparando solamente los

pacientes JAK2V617F positivos de ambos grupos ( $p=0.016$ ). Por el contrario, no hubo diferencia en la presencia del haplotipo en el grupo de T que presentó o no RT, ni entre el desarrollo de eventos arteriales vs. venosos. En la población con TE, el recuento leucocitario fue mayor en pacientes portadores del haplotipo ( $p=0.01$ ), sin diferencias en las cifras de hemoglobina o plaquetas.

Concluyendo, estos resultados indican que existe relación entre el desarrollo de la enfermedad, la mutación JAK2V617F y el haplotipo en pacientes argentinos. La relación hallada con el desarrollo de T en pacientes con NMPCC sugiere la posible utilidad de este marcador en la estratificación del riesgo trombótico.

**012. LA ENOLASA DE Trypanosoma cruzi: BÚSQUEDA COMPUTACIONAL DE NUEVOS INHIBIDORES TRIPANOCIDAS**

Rengifo, M. (1); Galceran, F. (1); Sayé, M. (1); Digirolamo, F. (1); Miranda, M. (1); Reigada, C. (1); Pereira, C. (1)

1. *Laboratorio de Parasitología Molecular, IDIM, UBA-CONICET.*

En Trypanosoma cruzi, el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, la enzima enolasa (2-fosfo-D-glicerato hidrolasa) cataliza la deshidratación reversible del D-2-fosfoglicerato (2PG) a fosfoenolpiruvato (PEP) y participa tanto en la glucólisis como en la gluconeogénesis y en la unión a plasminógeno. La enolasa ha sido validada como una enzima esencial para la supervivencia del parásito constituyendo además un importante factor de virulencia, con una ubicación dual en los glicosomas y en la membrana celular. Por estas razones resulta un potencial blanco terapéutico adecuado para el diseño de fármacos antiparasitarios. En este sentido, se han reportado algunos bifosfonatos como potenciales inhibidores de la enolasa de T. cruzi (TcENO).

Con la finalidad de ampliar la cantidad de fármacos que podrían actuar como inhibidores de TcENO, en este trabajo se realizó un rastreo virtual en bases de datos utilizando diversas técnicas bioinformáticas basadas en similitud de ligandos como también en características estructurales de la enzima (molecular docking). En un primer paso se utilizó el programa LiSiCA (Ligand Similarity using Clique Algorithm) para rastrear estructuras similares al sustrato de la enolasa (2PG) y a dos inhibidores caracterizados experimentalmente 2-fluoro-2- fosfonoacético hidroxamato y fosfonoacético hidroxamato (FPAH y PAH respectivamente), en las bases de datos SWEETLEAD y FDA (U.S. Food and Drug Administration) que contienen principalmente fármacos aprobados para su uso en humanos. De acuerdo a los índices de similitud obtenidos se seleccionaron 38 compuestos los cuales fueron divididos en dos grupos: bifosfonatos (13) y no

bifosfonatos (25). En una segunda etapa se realizaron ensayos de molecular docking comparando la interacción del sustrato, los inhibidores experimentales y los compuestos de los dos grupos obtenidos, con los residuos del sitio activo de TcENO (en particular de tres residuos específicos de los parásitos tripanosomátidos), utilizando el programa AutoDock 4. Las energías de unión obtenidas para las drogas identificadas poseen valores menores o iguales a las calculadas para el sustrato y los inhibidores experimentales (entre -6,43 y -6,98 kcal/mol). Si bien 4 de las drogas ya fueron reportadas previamente como posibles inhibidores, se identificaron 8 nuevos potenciales inhibidores de TcENO. Los próximos pasos serán las pruebas de inhibición de TcENO in vitro, tanto de los bifosfonatos como también de los fármacos no relacionados estructuralmente y posteriormente el estudio de la actividad tripanocida de dichos compuestos.

### **013. EL CONTEXTO HORMONAL DETERMINA LA RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO A UNA DIETA ALTA EN SODIO EN UN MODELO DE RATA DE HIPERTENSIÓN SAL-SENSIBLE.**

Vlachovsky, S.G.(1); Di Ciano, L.A.(1); Oddo, E.M.(1); Azurmendi, P.J.(1); Goette, N.P.(2); Paz, L.A.(4); Silberstein, C.(3); Ibarra, F.R.(1,3)

1.Laboratorio de Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

2.Departamento Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

3.Departamento de Ciencias Fisiológicas, Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO Houssay)—CONICET, UBA.

4.Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

Trabajamos con un modelo animal de hipertensión sal-sensible (HSS) en el que la ausencia de hormonas sexuales por ovariectomía(oVx) en ratas Wistar adultas produce fallas en los mecanismos reguladores renales que conduce al desarrollo de HSS cuando reciben una dieta alta en sodio. La inmunidad innata y adaptativa se ha relacionado con HSS. La evidencia emergente apoya el concepto de que las células inmunes se activan promoviendo la inflamación y exacerbando la enfermedad.

El objetivo de este trabajo es estudiar en este modelo de HSS si el aumento de presión se acompaña de la infiltración de las células del sistema inmunitario (SI) en el tejido renal, y evaluar la expresión de las células T CD4 + y CD8 + de ratas intactas (IF) y oVx ratas con una dieta normal (NS) o alta en sodio (HS).

A los 60 días de vida, la mitad de las ratas fueron ovariectomizadas y a los 145 días las ratas IF y oVx se dividieron en subgrupos NS(NaCl al 0,24%) o HS (NaCl al 1% en agua de bebida). En el día 150 se registró la presión arterial sistólica (PAS, método del manguito de la cola) y se sacrificaron los animales. Previamente, se tomaron muestras de sangre para la separación de linfocitos de sangre periférica (LSP). La expresión de CD4 y CD8 se analizó mediante Western Blot. Se analizó la histología del riñón en secciones teñidas con hematoxilina-eosina y se analizó el antígeno común leucocitario (CD45) mediante inmunohistoquímica.

La PAS (mmHg) registrada fue IF NS:  $126 \pm 3.1$ , IF HS:  $127 \pm 7.1$ , oVx NS:  $127 \pm 3.0$ , oVx HS:  $142 \pm 7.3^*$ . \*  $p < 0,05$  oVx HS respecto a todos los demás grupos. En LSP la expresión de CD4 en IF HS fue menor que en IF NS ( $p < 0.001$ ), mientras que en oVx HS fue mayor respecto a oVx NS ( $p < 0.01$ ). CD8 aumentó solo en oVx HS respecto a los otros grupos ( $p < 0.05$ ). La presencia de CD45 se encontró solo en la corteza renal de ratas oVx HS.

El aumento de CD4 y CD8 en LSP junto con el hallazgo de leucocitos en tejido renal podría indicar una activación y proliferación del SI promoviendo la infiltración de células en tejidos clave. La respuesta del SI a la dieta HS es diferente según el contexto hormonal, lo cual es un punto clave para comprender la progresión de la enfermedad.

### **014. IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR DE ARGININA TCAAP3 DE TRYPANOSOMA CRUZI MEDIANTE HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES**

Maciel, B.J. (1); Galceran, F. (1); Reigada, C. (1); Rengifo, M. (1); DiGirolamo, F. (1); Miranda, M.R. (1); Pereira C.A. (1); Sayé, M. (1)

1.Laboratorio de Parasitología Molecular, IDIM, UBA-CONICET.

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito Trypanosoma cruzi, afecta a más de 7 millones de personas en América Latina. El desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas es necesario dado que los tratamientos actuales, benznidazol y nifurtimox, presentan eficacia limitada y múltiples efectos adversos.

El metabolismo de T. cruzi está ampliamente basado en el consumo de aminoácidos, los cuales pueden ser utilizados no sólo como fuente carbono y energía alternativa a la glucosa, sino también como reservorios energéticos. La arginina puede ser convertida en fosfoarginina por la enzima arginina quinasa (AK) a través de la siguiente reacción reversible: arginina + ATP  $\leftrightarrow$  fosfoarginina + ADP. Este sistema de reserva energética es similar al par creatina-fosfocreatina presente en mamíferos. El

transportador de arginina TcAAP3 pertenece a la familia de transportadores de aminoácidos y poliaminas más representada en *T. cruzi*, TcAAP (Amino Acid / Auxin Permeases), que se encuentra ausente en humanos. La sobre-expresión de la permeasa TcAAP3 produce la acumulación de arginina intracelular e induce la regulación negativa de la AK a fin de compensar el elevado consumo de ATP como consecuencia del desplazamiento de la reacción de la AK. Esto sugiere que la viabilidad del parásito puede ser afectada mediante fluctuaciones en la incorporación de arginina. Además, en *T. brucei*, parásito causante de la enfermedad del sueño, el transportador ortólogo de TcAAP3, llamado TbAAT5, es esencial para la supervivencia. Teniendo en cuenta esta información, en este trabajo nos propusimos identificar compuestos que puedan inhibir el transportador TcAAP3 (o bien ingresar a través de esta permeasa) y tengan efecto tripanocida.

Mediante herramientas computacionales realizamos una búsqueda por similitud estructural utilizando como templado el sustrato natural del transportador TcAAP3, la L-arginina. Con esta estrategia se busca identificar compuestos que por ser estructuralmente similares a la L-arginina puedan llegar a bloquear el transportador o bien puedan atravesarlo y actuar a nivel intracelular. Para ello se realizó un cribado en distintas bases de datos con más de 300.000 compuestos que incluyen productos naturales y fármacos aprobados en todo el mundo. Se utilizaron diferentes algoritmos que evalúan el grado de similitud entre el templado y el resto de los compuestos. De los resultados obtenidos, 45 moléculas se seleccionaron para realizar ensayos de docking molecular (estudios de predicción de interacción entre 2 entidades biológicas, en este caso, el transportador de arginina TcAAP3 y cada uno de los potenciales inhibidores). Como la estructura 3D de la permeasa TcAAP3 no se encuentra resuelta se realizó un modelado por homología utilizando la estructura cristalizada del transportador de aminoácidos neutros SLC38A9 (PDB 7KGV) como molde. Mediante este último paso de cribado se eligieron 5 compuestos para ser evaluados in vitro como inhibidores de la permeasa de arginina TcAAP3 y como agentes tripanocidas. El uso de herramientas computacionales permitió identificar potenciales inhibidores del transportador TcAAP3 a partir de grandes cantidades de compuestos en un tiempo acotado y con poco gasto de recursos materiales.

**015. ADIPOCITOS E INFLAMACIÓN EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL MAMARIO: ROL DEL COACTIVADOR TRANSCRIPCIONAL RAC3**

Lira, M.C. (1); Rosa, F.D. (1); Soares Machado, M. (1); Aiello, I. (2); Paz, L.A. (3); Paladino, N. (2); Costas, M.A. (1); Rubio, M.F. (1)

1.Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, IDIM, UBA-CONICET.

2.Laboratorio de Cronobiología, Dpto de Ciencia y Tecnología, UNQ.

3.Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

En la mama, el tejido adiposo prevalece en torno a los tumores, por lo que resulta necesario y de relevancia comprender la comunicación entre células tumorales y adiposas. RAC3 es un coactivador transcripcional que potencia la actividad de determinados factores, entre ellos, NF-kappaB. Se encuentra presente en niveles casi indetectables en células normales y se lo ha encontrado amplificado y/o sobreexpresado en muchos tipos de cáncer, incluyendo el de mama. Respecto del rol de este coactivador en adipocitos asociados a cáncer de mama, en resultados previos en pacientes, demostramos que una alta expresión de RAC3 en células adiposas, correlaciona con tumores más agresivos y en estadios más avanzados. Es por esto que el objetivo de este trabajo fue estudiar en mayor profundidad el papel de RAC3 en otros modelos experimentales. El modelo in vitro constó de células murinas 3T3-L1 Diferenciadas a adipocitos (3T3-L1ad) que fueron cultivadas en condición basal (medio libre de suero) o con medios condicionados (MC) obtenidos de cultivos de las líneas celulares mamarias: MCF10A (no tumoral), T47D y MDA-MB-231 (tumorales).

Primeramente, mediante qPCR, observamos en los 3T3-L1ad un aumento en la expresión de RAC3 expuestos al MC de T47D ( $9,25 \pm 1,44$  versus basal  $1,00 \pm 0,00$ , MCF10A  $2,33 \pm 1,94$ , MDA-MB-231  $2,80 \pm 2,39$ ;  $p < 0,05$ ). Luego, evaluamos la presencia de p65 activo (fosforilado), que es una subunidad del factor transcripcional NF-kappaB. Por inmunofluorescencia de p65, vimos una mayor marcación en los 3T3-L1ad con los MC de ambas líneas tumorales versus las otras condiciones. Por dot plot en los MC de los 3T3-L1ad, detectamos un aumento significativo de uno de los blancos transcripcionales de NF-kappaB, el TNF, en presencia de MC de las T47D ( $1,41 \pm 0,03$ ) versus las otras condiciones (basal  $1,00 \pm 0,00$ , MCF10A  $1,08 \pm 0,11$  y MDA-MB-231  $1,02 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ). Hasta aquí estos resultados podrían sugerir que, en presencia de las señales liberadas por las T47D, se da un aumento del coactivador en los adipocitos, que podría llevar a una mayor actividad de NF-kappaB justificando el aumento de la expresión de su target, TNF.

Otros estudios previos del grupo mostraron que el mismo TNF es capaz de aumentar los niveles de RAC3 en células no tumorales HEK293. Por tanto, decidimos evaluar si el TNF se encontraba en los MC de las líneas tumorales utilizadas y observamos que ambas líneas secretan la citoquina, aunque

las T47D secretan significativamente más que las MDA-MB-231 ( $p < 0.05$ ). Abordamos, entonces, el estudio del efecto del TNF solo sobre los 3T3-L1ad y confirmamos que los niveles del coactivador RAC3 aumentaban significativamente (basal:  $1,00 \pm 0.20$  vs TNF:  $1,63 \pm 0.08$ ), así como también, la presencia del factor transcripcional NF-kappaB y la secreción de TNF. Adicionalmente, todos los resultados fueron confirmados en un modelo ex vivo de explantes de tejido adiposo mamario murino estimulados con los mismos MC de las líneas tumorales mamarias o TNF. En conclusión, estos resultados sugieren que los adipocitos responden diferencialmente ante distintas líneas tumorales mamarias. En este caso, células con un perfil inflamatorio como las T47D capaces de secretar TNF, podrían inducir el aumento de RAC3 en los adipocitos asociados a cáncer. RAC3, entonces, se presenta como una molécula clave para comprender el comportamiento del adipocito y el establecimiento de un contexto inflamatorio en el cáncer de mama.

#### **016. NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA: REACCIÓN IDIOSINCRÁTICA A NEUROFÁRMACOS**

Rotondaro, J.C (1); Kim, A. (1); Pazos, M. (3); Gazzi, C. (4); Fadel, D. (2); Ricciappo, F. (2); López, R. (5); Monti P.(1)

1. *Servicio de Clínica Médica*
2. *Servicio de Salud Mental*
3. *Servicio de Dermatología*
4. *Servicio de Patología*
5. *Unidad de Cuidados Intensivos*

*Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

La necrosis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Steven Johnson (SSJ) son reacciones de hipersensibilidad mucocutáneas con afectación sistémica ocasionadas, predominantemente, por fármacos. Constituyen una falla dermoepidérmica aguda y poco frecuente pero con alta mortalidad, que pueden superar el 30% en algunos casos. Su rápido reconocimiento, el retiro del fármaco responsable y la instauración precoz de medidas de soporte vital son las principales acciones que modifican el pronóstico. Se reporta el caso de un paciente mayor de 60 años de edad que presentó lesión mucocutánea extensa y ocular, con fallo hemodinámico, asociado a la instauración de tratamiento con lamotrigina (LMG) con rápida titulación hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Paciente de 68 años de edad con diagnóstico de hipertensión arterial, psoriasis, tabaquismo y enfermedad bipolar en tratamiento por fuera del ámbito de nuestra institución con lamotrigina 150 mg/día, quetiapina 450 mg/día y clonazepam 2 mg/día. Ingresó a terapia intensiva por extenso rash eritematoso en tronco y extremidades asociado a síndrome febril e hipotensión.

Las lesiones cutáneas progresaron en extensión y profundidad: se observaba piel eritematosa en forma generalizada con extensas áreas de descamación y flictenas a predominio en miembros inferiores, máculas eritemato purpúricas a nivel cefálico y en extremidades con signo de Nikolsky positivo, áreas de piel desnuda en colgajos, erosiones en mucosa genital y oral; edema bpalpebral, conjuntivitis bilateral y pseudomembrana con secreción purulenta. Se pesquisó el cambio de medicación habitual de divalproato a lamotrigina con aumento de dosis en las 3 semanas previas al inicio de los síntomas. Se suspendió dicha medicación, se inició fluidoterapia, corticoides endovenosos, tratamiento de las lesiones cutáneas con sulfadiazina de plata y analgésicos. Se realizó biopsia de piel que evidenció necrosis epidérmica, despegamiento basal y edema de la dermis superior asociado a infiltrado mononuclear perivascular.

Evolucionó en forma tórpida, con fallo multiorgánico. Falleció a los 9 días del ingreso.

Si bien la incidencia de la afectación relacionada con lamotrigina ha disminuido en los últimos 20 años gracias a su titulación gradual y progresiva, es necesario extremar el monitoreo y evitar asociaciones con inhibidores de la metabolización hepática microsomal y de la enzima glucuronil transferasa. La rápida sospecha y el diagnóstico precoz llevan a la principal intervención terapéutica: la inmediata retirada del fármaco responsable, siendo que no existe tratamiento médico específico de comprobada eficacia que modifique sustancialmente la tasa de mortalidad.

La información fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

#### **017. LINFOMA DEL MANTO Y MIASTENIA GRAVIS: UNA RARA ASOCIACIÓN DE DESREGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE**

Baiocco, A. (1); Rotondaro, J.C. (1); Buhl, M. (1); Verri, V. (2), Salutto, V. (3); Solernó, M. (1)

1. *Servicio de Clínica Médica.*
2. *Servicio de Hematología.*
3. *Servicio de Neurología.*

*Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

La miastenia gravis (MG), la anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) y el linfoma de las células del manto (LCM) forman parte de un espectro de patologías de desregulación del sistema inmunitario. Si bien es difícil establecer una relación de causalidad entre MG y enfermedades linfoproliferativas (ELPs), existen datos en la literatura acerca de dicha asociación. En esta presentación, se reporta un paciente que presentó las tres patologías

concomitantes y se revisa la literatura sobre la asociación entre ELPs y MG.

Se reporta un paciente varón de 81 años con diagnóstico reciente de MG de inicio bulbar, con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChRA) positivos. Consultó por astenia, adinamia, sudoración nocturna, palpitations y pérdida de 10 kg de peso en 2 meses. Presentó ictericia, esplenomegalia palpable, disartria y debilidad moderada de cuatro miembros. Como hallazgos de laboratorio se encontró anemia normocítica, linfocitosis, plaquetopenia, hiperbilirrubinemia a predominio indirecto y LDH elevada. Además, resultó positiva la prueba de Coombs con componente IgG y C3d. En la tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso se evidenció adenopatías supra e infra diafragmáticas asociado a esplenomegalia. Se interpretó AHAI secundaria a síndrome linfoproliferativo por lo que se realizó punción aspiración de médula ósea, en la que se observó hiperplasia para la edad, megacariocitos presentes, infiltración mayor a 75% de células de pequeño tamaño de aspecto linfoide y citometría de flujo compatible con linfoma no Hodgkin B CD 5+, CD 10-, translocación (11,14), compatible con linfoma de células de manto, estadio IV Ann Arbor. Realizó 6 ciclos de rituximab, bendamustina y corticoides, y logró remisión de esplenomegalia y adenopatías, normalización del hemograma y PET-TC negativa. Actualmente se encuentra en control periódico, sin evidencia de recaída de enfermedad oncohematológica y sin síntomas atribuibles a MG.

La información fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

Respecto de la MG, se trata de una enfermedad de la unión neuromuscular de origen autoinmune. Se ha reportado la asociación entre MG y ELPs en muy baja frecuencia. Asimismo, se ha observado regresión sintomatológica ante el inicio de tratamiento oncohematológico. A pesar de que estas asociaciones son poco frecuentes, merecen ser conocidas, dado que la aparición de MG podría asociarse, en algunos casos, a enfermedades linfoproliferativas. Por lo tanto, ante diagnóstico de MG, resulta prudente sospechar su asociación con ELPs, principalmente en pacientes añosos, frente a la presencia de síntomas B, de organomegalias y/o frente a la asociación con otro evento autoinmune, entre otros.

Al igual que en el presente caso reportado, en los reportes de LCM y MG, los síntomas atribuibles a MG también cedieron con el tratamiento inmunosupresor, abriendo la hipótesis de que la reducción del tejido linfoide mejora los síntomas neurológicos.

#### **018. GLOMERULONEFRITIS (GN) ASOCIADA A ANCA: ¿QUE SCORE PREDICTIVO DE EVOLUCIÓN UTILIZAR?**

Marcet, A. (1); Rauch, S. (2); Khoury, M. (3); García F, V. (1); Dorado, E. (1)

1. Servicio de Nefrología.

2. Servicio de Anatomía Patológica.

3. Servicio de Epidemiología.

Instituto de investigaciones médicas "Alfredo Lanari", UBA.

Introducción: Las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) son enfermedades caracterizadas por inflamación de los vasos sanguíneos, lesión endotelial y daño tisular. Se clasifican en el grupo de vasculitis de pequeños vasos (Conferencia de Consenso de Chapel Hill 2012). A nivel renal se manifiestan como glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), pauciinmune, ANCA + (anti-MPO o anti-PR3). La biopsia renal es el "gold standard" para el diagnóstico, evaluación pronóstica e intervención terapéutica. Existen varias clasificaciones clínico-histológicas utilizadas con el objetivo de estimar pronóstico y facilitar la

decisión de individualizar el tratamiento inmunosupresor. La de Berden es la más utilizada por los patólogos. Hay cuatro patrones de lesión: esclerótica ( $\geq 50\%$  de glomérulos globalmente esclerosados), focal ( $\geq 50\%$  de glomérulos normales), crescentica ( $\geq 50\%$  de semilunas celulares) y mixta (cuando no reúne los criterios previos). La puntuación de cronicidad de Mayo Clinic/Sociedad de Patología Renal (SPR), realiza un enfoque uniforme y semicuantitativo denominado puntuación de cronicidad, que evalúa específicamente los cambios crónicos en todas las biopsias renales independientemente de la enfermedad subyacente, e incluye: glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial/ atrofia tubular (IFTA) y arterioesclerosis. La clasificación más reciente fue la propuesta por Brix et al. quienes consideraron no sólo los hallazgos histopatológicos sino también las variables clínicas, según el porcentaje de glomérulos normales, el grado IFTA y la función renal basal, considerando riesgo alto, moderado y leve de progresión a enfermedad renal crónica (ERC) terminal. Objetivo: explorar cuál de las tres puntuaciones clínico-patológicas (Berden, Mayo Clinic/SPR y Brix) predice mejor la evolución de la función renal en pacientes con GN asociada a ANCA con seguimiento mínimo de 36 meses en nuestro hospital. Materiales y métodos: Se revisaron todas las biopsias renales realizadas e ingresadas a anatomía patológica entre 01/2007 y 01/2017 cuyo diagnóstico fue GN asociada a ANCA. Se calculó el riesgo de evento renal según los 3 scores. La función renal se estimó según fórmula MDRD. Para comparar proporciones se utilizó prueba exacta de Fisher. Resultados: 14 pacientes (10 sexo femenino), mediada de edad 61 años

(rango=18-71), serología ANCA (11 anti-MPO y 3 anti-PR3). Todos recibieron pulsos de metilprednisolona y

ciclofosfamida. Requiritieron hemodiálisis (HD) de urgencia 10 pacientes (3 anti-PR3, 6 crescéticas, 3 esclerosantes y 1 mixta). Uno de los 10 pacientes falleció a los 4 meses de causa infecciosa y 7 requerían HD crónica a los 36 meses. Score de riesgo renal alto: 6 de 14, ingresaron a HD de urgencia y no recuperaron función renal. Score Mayo/RPS 10 de 14 presentaban índice de cronicidad mínimo o leve, de los cuales 7 requirieron HD de urgencia, 5 requieren HD crónica a los 36 meses, y sólo 2 recuperaron función renal. Conclusiones: El score de riesgo renal ANCA propuesto por Brix fue el mejor predictor de fallo renal. El riesgo alto se asoció con HD crónica a los 36 meses en forma estadísticamente significativa, aún en pacientes con lesiones agudas (forma crescética) y sin lesiones crónicas (Mayo Clinic/SPR). El score de riesgo renal ANCA constituye una herramienta útil y precisa para predecir la supervivencia renal en estos pacientes.

#### **019. COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA GRAVE: UNA INUSUAL PRESENTACIÓN DE LA ISQUEMIA COLÓNICA**

Otálora, D.A. (1); Rotondaro, J.C. (1); Grinberg, A. (2); Laudanno, O. (3); Pucci, B. (3); Ganim, J. (4); Leandro, G. (4); Paz, L. (5); López, R. (2)

1. Servicio de Clínica Médica.
2. Unidad de Cuidados Intensivos.
3. Servicio de Gastroenterología.
4. Servicio de Cirugía General.
5. Servicio de Patología.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

La isquemia colónica (IC) es una entidad con un espectro de gravedad heterogéneo, donde prevalecen las forma asintomáticas a leves, las graves son infrecuentes y de elevada mortalidad. El patrón macroscópico de daño de la mucosa colónica más frecuente se caracteriza por edema, fragilidad, eritema, entre otros. La distribución de daño es segmentaria, preservando al recto. La colitis pseudomembranosa (CP) como modelo de daño mucoso es inusual de la IC, y no siempre presume infección por *Clostridioides Difficile* (CD). En un estudio retrospectivo de 364 pacientes con IC solo el 13% de las biopsias endoscópicas mostraron úlceras con pseudomembranas. 1 Como mecanismo fisiopatológico subyace la disminución del flujo sanguíneo hacia la mucosa, se proponen dos hipótesis; enfermedad oclusiva y no oclusiva (esta última supone enfermedad de pequeño vaso). Se presenta un caso de IC por enfermedad no oclusiva con criterios de gravedad clínicos y de laboratorio, con patrón de daño compatible con CP y compromiso rectal. Destacamos la importancia de 4 elementos para llevar a cabo el diagnóstico; A. Factores predisponentes y presentación clínica, B. Hallazgos del laboratorio compatible con sufrimiento de intestinal (CPK, y

LDH elevadas, acidemia) junto con el descarte de otras entidades (en particular infecciosas), C. Imágenes tomográficas que mostraron engrosamiento del colon y recto y endoscopia con las pseudomembranas. D. Biopsia compatible. Varón de 78 años con múltiples factores de riesgo cardiovasculares, fue traído por dolor abdominal agudo y diarrea. 7 días previos al inicio de los síntomas había consumido amoxicilina clavulánico. Ingresó hipotenso y taquicárdico. Abdomen depresible, doloroso a la palpación, distendido, sin signos de irritación peritoneal. En el laboratorio evidenciaron LDH 215 U/l, CPK 484 U/l, acidosis metabólica con hiperlactacidemia y falla renal. Tomografía de abdomen y pelvis sin contraste donde se visualiza engrosamiento difuso del colon descendente, sigmoides y recto con rarefacción de grasa presacra. Evolucionó horas después de la primera evaluación con signos de irritación peritoneal, se realizó laparotomía exploratoria, en donde no se encontraron hallazgos macroscópicos de sufrimiento de asas. Dado el cuadro de shock distributivo se inicia tratamiento antibiótico y vasopresores. En dos oportunidades se obtuvieron muestras para Toxina A/B y antígeno de *Clostridium Difficile* con resultado negativo, sin rescate microbiológico en hemocultivos y coprocultivos. Se efectuó rectosigmoidoscopia en la que se observaron imágenes de colitis pseudomembranosa. Las muestras obtenidas para anatomía patológica fueron compatibles con isquemia colónica. Finalmente la familia solicita adecuación del esfuerzo terapéutico, evolucionando con shock séptico secundario a translocación bacteriana falleciendo por disfunción multiorgánica. Nuestro caso conjuga 3 factores inusuales: cuadro clínico grave, afectación del recto y presencia de pseudomembranas. Es importante ampliar el diagnóstico diferencial ante la CP, dado que no es sinónimo de CD. A pesar de no haber evidencia de daño transmural, siguió el curso de una enfermedad grave, relacionado con la inflamación local y sistémica, enmarcado en un círculo de daño mucoso continuo, con factores de riesgo y condiciones predisponentes propias del paciente crítico. La información fue obtenida de forma retrospectiva por revisión de historia clínica, manteniendo la confidencialidad.

#### **020. QUERCETINA INDUCE LA MUERTE CELULAR EN CÉLULAS DE CÁNCER COLORRECTAL QUE SOBREENPRESAN RAC3**

Soares Machado M (1); Palma, A (2); Lira, MC (1); Rosa, FD (1) Marino, G (2); Rubio, MF (1); Costas MA (1)

1. Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, IDIM, UBA-CONICET.

2. Laboratorio de Canales Iónicos, IDIM, UBA-CONICET.

Las "cancer stem cell" (CSC) son las responsables de la persistencia del cáncer colorrectal (CCR). Nosotros

previamente hemos demostrado que RAC3, un coactivador de la transcripción generalmente sobreexpresado en CCR, es necesario para mantener las CSC, con efectos antiapoptóticos y antiautofágicos. Además, los extractos de *Aloysia Polystachya* (AP) inducen la muerte celular del CCR, in vitro e in vivo. La quercetina es un agonista del Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR), un flavonoide detectado con altos niveles en el extracto de AP. En este trabajo, investigamos los efectos de quercetina y la posible relación AHR/CSC/RAC3 en las CSC de CCR. Se investigó el efecto del flavonoide realizando ensayos de citotoxicidad en línea celular de CCR HCT116wt humana (que sobreexpresa RAC3) o shRNA-RAC3 estimulada con diferentes concentraciones de quercetina durante 24 horas. Se utilizaron células HEK293 (niveles bajos de RAC3) como control no tumoral. Las vías de quercetina y la relación AHR/CSC/RAC3 se investigaron mediante estudios bioinformáticos utilizando base de datos de microarray de repositorio público de células Caco2 de CCR humanas. Las poblaciones CD133+ o CD113- de CCR de rata y muestras de CCR humano de TCGA fueron analizadas utilizando las plataformas: XENA, Consensus PathDB y STRING. Nosotros encontramos que la quercetina indujo un aumento significativo de la citotoxicidad de las HCT116wt respecto a las shRNA-RAC3 HCT116 y HEK293 ( $p < 0.05$ ; Tukey test). Los altos niveles de RAC3 y AHR se asociaron principalmente a la población CD133+ ( $p < 0.01$ ; Tukey test). La expresión de AHR se asoció a la expresión de CD113+ y ambos fueron aumentados en CCR (598 muestras) con respecto al tejido normal (GTEX, 308 muestras) (Welch's t-test  $p = 7.14e-20$ , and  $p = 2.297e-26$ , respectivamente). El análisis de overrepresentation de los genes inducidos por quercetina demostró que al menos las vías de apoptosis y autofagia estarían significativamente involucradas ( $p < 0.01$ ). Por lo tanto, el aumento de la sensibilidad de las CSC a la muerte celular inducida por quercetina podría ser una consecuencia del aumento de la expresión de AHR, donde quizá RAC3 podría ser un coactivador de AHR.

#### **021. UTILIDAD DEL ADN LIBRE EN PLASMA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN MIELOFIBROSIS**

De Luca G (1); Marin Oyarzún CP (1); Camacho MF (2); Lev PR (1); Goette NP (3); Ayala D (1); Cortes Guerrieri V (4); Verri V (4); Caula V (4); Castro Ríos M (5); Moiraghi B (6); Larripa I (2); Gutierrez M (7); Marta RF (1); Glembotsky AC (1); Heller PG (1).

1. *Departamento de Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET.*

2. *Academia Nacional de Medicina, IMEX-CONICET.*

3. *Departamento de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

4. *Departamento de Hematología Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

5. *Consultorios Hematológicos. San Isidro.*

6. *Departamento de Hematología, Hospital Ramos Mejía.*

7. *Laboratorio Stamboulian.*

La Mielofibrosis (MF) es una enfermedad clonal de la célula madre hematopoyética que genera proliferación de las progenies mieloides en médula ósea, inflamación y fibrosis medular reactiva, siendo la Neoplasia Mieloproliferativa de peor evolución. Es inducida por mutaciones *driver* (JAK2, CALR, MPL) y no *driver* o de alto riesgo molecular (HRM). El pronóstico depende de factores clínicos y moleculares que definen categorías de riesgo, siendo de mal pronóstico la negatividad para CALR y la presencia de mutaciones HRM. La disponibilidad de nuevos marcadores pronóstico contribuiría a refinar estas escalas de riesgo para orientar el tratamiento, que abarca desde el sostén hasta el trasplante hematopoyético. Previamente describimos aumento de ADN asociado a histonas (nucleosomas) en pacientes con MF avanzada. El ADN libre (cell-free(cf) DNA) consiste en fragmentos de ADN liberados a la circulación a partir de células apoptóticas, necróticas o en netosis, asociados o no a histonas. El objetivo fue evaluar la utilidad de la medición del cfDNA, parámetro de fácil acceso, como factor pronóstico en MF y su relación con el estado mutacional.

Se incluyeron pacientes con MF diagnosticados según WHO 2016. Se determinó el cfDNA en plasma mediante fluorimetría con Picogreen y las mutaciones *driver* y HRM (ASXL1, SRSF2, IDH1/2) por PCR o secuenciación. Los datos se analizaron con las pruebas de Mann-Whitney para las variables continuas, Fisher para las categóricas, Spearman para las correlaciones y Kaplan-Meier para la supervivencia.

Se estudiaron 46 pacientes con MF, edad 63 (19-86) años, 66% mujeres; 59% sin tratamiento; 53% JAK2+, 35% CALR+, 6% MPL+, 6% Triple Negativos; 28% presentó mutación HRM. Los niveles del cfDNA fueron mayores en pacientes vs. controles,  $0.61 \pm 0.27$  vs  $0.31 \pm 0.06$  ug/mL,  $P < 0.0001$ , siendo más elevados en MF de riesgo intermedio-2/alto ( $n=25$ ) vs. intermedio-1/bajo ( $n=21$ ) (escala DIPSS-Plus),  $P < 0.0001$ . Los pacientes con cfDNA en los dos cuartiles superiores ( $> 0.52$  ug/mL) presentaron con mayor frecuencia anemia y/o trombocitopenia ( $P < 0.01$ ), blastos ( $P < 0.01$ ), síntomas constitutivos ( $P < 0.05$ ), esplenomegalia ( $P < 0.05$ ) y menor supervivencia ( $P < 0.05$ ). Además, pertenecían mayoritariamente al grupo CALR- ( $P < 0.05$ ) y presentaron con mayor frecuencia mutaciones HRM ( $P < 0.05$ ). Hubo correlación entre cfDNA y parámetros de carga tumoral, como la LDH ( $P < 0.01$ ), los leucocitos ( $P < 0.05$ ) y los nucleosomas ( $P < 0.001$ ), y además con la mieloperoxidasa (MPO) plasmática ( $P < 0.05$ ), si bien previamente no detectamos complejos MPO-histonas, marcador específico de NETs, en esta población. La evaluación secuencial del cfDNA en pacientes ( $n=7$ ) durante el tratamiento con el inhibidor JAK2 ruxolitinib mostró

descenso significativo ( $P < 0.05$ ) al mes de tratamiento, paralelo a la respuesta clínica.

En conclusión, la relación entre el cfDNA y el grado de severidad de la MF sugiere que este parámetro podría ser de utilidad como factor pronóstico, si bien se requiere ampliar la población para determinar si es independiente de otras variables, como el perfil mutacional. La concordancia entre cfDNA y nucleosomas indica que la medición del cfDNA, que es de menor costo y mayor factibilidad, es más redituable en este contexto y su estrecha correlación con la LDH sugiere que el mismo se originaría a partir del alto recambio celular. Dado que el cfDNA tiene efectos proinflamatorios, el mismo podría contribuir a reforzar el estado inflamatorio que contribuye a la progresión de la MF.

## **022. SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO ASOCIADO A LINFOMA B CERVICAL**

Voboril GR (1); Rotondaro JC (1); Rosati M (1); Martínez Y (2); Cortés V (2); Martinenghi M (3); Ludueña A (1)

1. Servicio de Clínica Médica.

2. Servicio de Hematología Clínica.

3. Servicio de Cardiología.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

El síndrome del seno carotídeo (SSC) ha sido reconocido como causa de síncope recurrentes. Han sido documentadas múltiples lesiones tumorales como desencadenantes de síncope por compresión o invasión del seno carotídeo. A través de eferencia vagal desencadena alteraciones de la conducción auriculo-ventricular, bradicardia y/o pausas sinusales, asociadas o no a hipotensión arterial.

Se describe el caso de un hombre de 75 años de edad, hipertenso, ex-tabaquista, con enfermedad coronaria, en seguimiento por tumoración submaxilar derecha con aumento progresivo de tamaño que consultó por presentar en forma súbita episodios de disnea, náuseas, sudoración profusa y sensación de pérdida inminente de la conciencia que, en varias oportunidades, culminaron en síncope. Manifestaba intolerancia al decúbito lateral derecho con mejoría sintomática en decúbito lateral izquierdo. Se realizó tomografía cervical con contraste oral y endovenoso que evidenció un conglomerado ganglionar que no presentaba plano de clivaje con el músculo esternocleidomastoideo derecho, de aproximadamente 42 x 23 mm (diámetro anteroposterior y transversal) con extensión cefalocaudal de aproximadamente 85 mm, junto con ganglios regionales aumentados en número como también en tamaño. En el electrocardiograma se registró ritmo sinusal a 80 lpm y extrasístoles ventriculares aisladas, sin otras características de importancia, que frente a la rotación cervical derecha desarrollaba de forma reproducible ritmo idioventricular a

30-40 lpm con imagen de bloqueo de rama derecha. Se realizó biopsia ganglionar que informó linfoma B difuso de células grandes no centro germinal con infiltración del músculo esternocleidomastoideo.

Inició quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. Evolucionó con mejoría sintomática y reducción significativa de la masa tumoral por lo que se decidió no colocar marcapasos definitivo.

El SSC es una de las causas de síncope y caídas en el adulto mayor y suele ser subdiagnosticado, sin embargo está presente hasta en un 40% de los mayores de 80 años de edad. El diagnóstico es clínico y las maniobras de masaje del seno lo confirman al reproducir los síntomas, induciendo pausas sinusales superiores a tres segundos y/o caídas de presión arterial mayores a 50 mmHg. El objetivo terapéutico principal apunta a la resolución de la causa de la compresión extrínseca del seno carotídeo, en el caso de tumores de cabeza y cuello con esquemas de quimioterapia, radioterapia o tratamientos locales.

Los linfomas representan el 12% de los tumores malignos de cabeza y cuello. A pesar de existir reportes de casos de síncope asociados a tumores cervicales, pocos casos de linfoma han sido descritos como causales de SSC. Si bien la prevalencia del SSC como manifestación de una enfermedad oncohematológica es baja, ésta debe sospecharse en pacientes ancianos con síncope y tumor cervical

La información fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

## **023. INTERACCIÓN ENTRE CÉLULAS DEL ESTROMA Y MEGACARIOCITOS (MKS): EFECTOS SOBRE LA PROLIFERACIÓN, PRODUCCIÓN PLAQUETARIA Y SUPERVIVENCIA.**

Goette N (1); Disciani Lupi A (1); Rubio MF (3); Costas M (3); Heller P (2); Marta R (2); Lev P (2)

1. Departamento de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

2. Departamento de Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET.

3. Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, IDIM, UBA-CONICET.

El estroma de la médula ósea está formado por diferentes tipos celulares, los cuales proveen un microambiente que regula el crecimiento y diferenciación de las células hematopoyéticas. Estos procesos se llevan a cabo a través de la producción y liberación de citoquinas, factores de crecimiento y proteínas de matriz extracelular, como también por las interacciones de contacto celular. Para poder estudiar el desarrollo de las células hematopoyéticas, como



por ejemplo la megacariopoyesis y la trombopoyesis, resulta interesante la incorporación de células del estroma medular en los modelos in vitro. Nuestro objetivo fue determinar el rol de las células del estroma en la megacariopoyesis, la trombopoyesis y la sobrevida del MK en condiciones de cultivo in vitro. Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del IDIM, y las muestras biológicas fueron obtenidas bajo la firma del correspondiente consentimiento informado. Utilizamos progenitores CD34-positivos de sangre de cordón umbilical cultivados en SPAM suplementado con trombopoyetina, células endoteliales de cordón umbilical (HUVEC), células madre mesenquimáticas de médula ósea (MSC) y fibroblastos de piel (FP) (todos de origen humano), y una línea celular de fibroblastos murinos (L929). Los Mks fueron incubados en presencia de las células del estroma (o sin ellas como control) durante 48 o 72 hs en estufa gaseada. El número de Mks fue evaluado por citometría de flujo utilizando condiciones de flujo y tiempo constantes. Se utilizó un anti CD61-FITC como marcador de linaje, y un anti CD42-PE para establecer el grado de madurez. La formación de procesos proplaquetarios (número de Mks formando proplaquetas con respecto al número Mks totales) y el porcentaje de células en apoptosis (número de células con núcleo picnótico con respecto al número de Mks totales, tinción con Hoechst), fueron analizados por inmunofluorescencia. Los resultados mostraron que el número de Mks y su maduración aumentó en presencia de MSC y HUVEC, siendo estadísticamente significativo en las últimas (CD61,  $p=0.016$ ). En cuanto a las células de origen fibroblástico, el contacto de la línea celular L929 con los Mks, indujo una disminución en el número de Mks y la madurez de los mismos ( $p<0.05$ ), mientras que el contacto con los fibroblastos de origen humano incrementó el número de Mks sin afectar su madurez. Al evaluar la trombopoyesis, observamos que la presencia de HUVEC en el cultivo de Mks aumenta la formación de procesos proplaquetarios ( $p<0.05$ ). En cambio, la presencia de MSC y FP disminuyó el recuento de Mks formando proplaquetas, al igual que la línea L929 ( $p<0.005$ ). La apoptosis megacariocítica no se vio afectada por la presencia de HUVEC y L929 pero sí se vio disminuida en presencia de MSC ( $p<0.005$ ) y FP ( $p<0.05$ ). En conclusión, en condiciones de cultivo in vitro, las células del estroma modulan la megacariopoyesis, la formación de procesos proplaquetarios y la apoptosis megacariocítica en forma diferente, dependiendo del linaje y su origen. Estos resultados deberían ser considerados al elegir el modelo in vitro para el estudio de la fisiología del Mk. La introducción de células estromales sería conveniente para emular situaciones patológicas que involucran al microambiente medular, como ocurre en la Mielofibrosis Primaria. El soporte de células accesorias que promuevan la producción

plaquetaria y sobrevida del Mk sería de utilidad para la generación de biorreactores con fines transfusionales.

#### **024. GASTROPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA COMO SIMULADORA DE LINITIS PLÁSTICA**

Holzer C (1); Durruty M (1); Dias Da França C (1); Pucci B (2); Monti P (1)

1. Servicio de Clínica Médica.

2. Servicio de Gastroenterología.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

La gastropatía isquémica (GI) es una entidad infrecuente debido a la doble irrigación del estómago proveniente de ramas del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior. El diagnóstico suele ser por medio de video endoscopia digestiva alta (VEDA), cuyos hallazgos inespecíficos pueden simular otras patologías.

Se presenta el caso de una mujer de 80 años, ex tabaquista, con hipertensión arterial, enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett. Consultó por epigastralgia, vómitos postprandiales y pérdida significativa de peso de un mes y medio de evolución; no presentaba dolor a la palpación abdominal. La VEDA evidenció múltiples lesiones deprimidas gástricas con desorganización de pliegues y poca distensibilidad durante la insuflación, sugiriendo un cuadro clínico compatible con linitis plástica gástrica. La biopsia inicial revela mucosa gástrica sin alteraciones significativas. Se realizó tomografía de abdomen con contraste endovenoso que evidenció aneurisma de aorta descendente supra e infra renal con trombosis mural asociada, disminución de la densidad en el contenido del tronco celíaco y arteria mesentérica superior con trombosis mural en su nacimiento. Ante los hallazgos mencionados se realizó nueva endoscopia con toma de biopsia profunda. La histología reveló cambios sugestivos de isquemia subaguda.

Se realizó aortograma abdominal que confirmó la grave afectación ateromatosa arterial, no siendo posible su resolución endovascular. Evolucionó con abdomen agudo quirúrgico constatando, durante la intervención, isquemia vesicular y mesentérica asociada a perforación, posponiendo la resolución del problema vascular. Falleció en el postoperatorio. Las manifestaciones clínicas de la gastropatía isquémica así como los hallazgos endoscópicos suelen ser inespecíficos, asumiendo como responsables entidades más prevalentes entre los diagnósticos diferenciales. Ello demora su resolución y ensombrece el pronóstico. En cuanto a la etiología de la GI, la enfermedad arterial ateromatosa es la principal causa.

En el caso expuesto, resultó llamativa la desorganización de los pliegues gástricos y la poca distensibilidad del estómago dando la apariencia de "waffle-like" y la consiguiente

sospecha de linitis plástica. La negatividad para células neoplásicas de la biopsia profunda y la afectación vascular intraabdominal sugirieron la posibilidad de gastritis isquémica como diagnóstico más probable, que se confirmó con los hallazgos quirúrgicos.

La información fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

#### **025. SÍNDROME CONFUSIONAL Y CONFUSIONAL SUBSINDROMÁTICO EN TERAPIA INTENSIVA**

Durlach M (1); Khoury M (2); Donato CL (1); Pérez EA (3); Iezzi NH (3); López R (4); Echavarría G (1)

1.Servicio de Clínica Médica.

2.Departamento de Docencia e Investigación.

3.Servicio de Kinesiología.

4.Servicio de Terapia Intensiva.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

La frecuencia del síndrome confusional agudo (SCA) en terapia intensiva (UTI) varía entre el 20% y 70% dependiendo de las características de la población estudiada y la herramienta utilizada para el diagnóstico. Hay pacientes que presentan cuadros con menor compromiso cognitivo y no cumplen criterios diagnósticos de SCA. Dicho cuadro es conocido como confusional subsindromático(CSS). Actualmente, no hay consenso respecto a la definición del CSS ni a su impacto sobre el pronóstico.

Los objetivos del estudio fueron describir la incidencia de SCA y CSS en UTI, y explorar diferencias respecto al grupo sin delirio en la evolución hospitalaria y a los tres meses luego del alta.

Se ingresaron de forma prospectiva todos los pacientes internados en UTI entre julio del 2019 y junio del 2020. De los 295 pacientes, 9 fueron excluidos por afasia y/o disartria grave y 16 no pudieron ser evaluados por presentar coma durante toda la internación. A los 270 pacientes incluidos (mediana de edad 74,5 años (rango 33-97); 128 (47,41%) sexo masculino) se les realizó de forma diaria durante su internación en UTI el test Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) el cual tiene cuatro criterios (1. Inicio Agudo o curso fluctuante, 2. Inatención, 3. Pensamiento desorganizado, 4. Alteración del nivel de conciencia). Se clasificaron a 162 pacientes (60%) sin delirio (cuatro criterios negativos en todas las evaluaciones), 46 pacientes (17,03%) con CSS (1 o más criterios alterados, sin cumplir diagnóstico de SCA en ninguna de las evaluaciones) y 62 pacientes (22,96%) presentaron SCA (criterios 1 y 2 más al menos uno de los otros dos criterios). El grupo sin delirio se consideró como de referencia para las comparaciones estadísticas.

La mediana de edad fue de 72 años (rango 33-92) en el grupo sin delirio, de 78.5 años (rango 56-97) en el grupo CSS ( $p=0.0020$ ) y de 79 años (63-90) en el grupo SCA ( $p=0.0000$ ). Los días de internación en UTI fueron de 2 días (rango 1-2) en el grupo sin delirio, 3 días (rango 2-4) en el grupo CSS ( $p=0,0001$ ) y 3 días (rango 2-7) en el grupo SCA ( $p=0,0001$ ). La mortalidad global fue de 6,17% ( $n=10$ ) en el grupo sin delirio, 8,7% ( $n= 4$ ) en CSS( $p=0,516$ ) y 30,65% ( $n=19$ ) en SCA ( $p=0,000$ ).

A los tres meses del egreso hospitalario, se realizó una entrevista telefónica al paciente o familiar. Las actividades instrumentales de la vida diaria se encontraban conservadas en el 50,33% (76/151) del grupo sin delirio, 30,95% (13/42) del grupo CSS ( $p=0,026$ ) y 26,19%(11/42) del grupo SCA ( $p=0,005$ ). A los 3 meses, 114 pacientes (75,50%) del grupo sin delirio se encontraban en domicilio, 26 (61,90%) del grupo CSS ( $p=0,081$ ) y 24 (57,14%) del grupo SCA ( $p=0,020$ ). No hubo diferencia significativa entre los grupos en re-internaciones ni mortalidad a los 3 meses del alta.

En consistencia a lo descrito en la bibliografía, los pacientes con SCA presentaron mayor cantidad de días de internación, mayormortalidad y mayor pérdida funcional e institucionalización al alta que el grupo sin delirio.

El grupo con CSS presentó mayor cantidad de días de internación y mayor pérdida funcional al alta que el grupo sin delirio, pero sinmayor institucionalización ni mortalidad. El CSS es una entidad prevalente en la UTI, con un pronóstico intermedio entre la normalidad y el SCA. Podría ser recomendable fomentar su diagnóstico para una mejor clasificación del riesgo en pacientes internados en UTI.

#### **026. BIOPSIAS RENALES EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS: CASUÍSTICA Y COMPLICACIONES**

Raffa Gabriela (1); Marcet Alexis (1); García F. María Victoria (1); Dorado Enrique(1).

1.Servicio de Nefrología.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

Introducción: La mayor expectativa de vida ha aumentado la población añosa y con eso la enfermedad renal crónica. Según el Registro Argentino de Diálisis Crónica, el 42.3 % de los pacientes incidentes son mayores de 65 años, en el 26.7 % la etiología no está determinada y solo el 5.4% en este grupo etario tienen diagnóstico etiológico por punción biopsia renal (PBR). Objetivo: describir las principales indicaciones y diagnósticos de la PBR en mayores de 65 años, explorar la incidencia de complicaciones de PBR y los cambios de conducta a partir de los diagnósticos histológicos. Materiales y métodos: Se revisaron historias clínicas de pacientes mayores de 65 años con biopsia renal entre 2010 y 2019. Se consideró complicación del procedimiento: nefrectomía, hematoma perirrenal o

transfusión. En los que recibieron inmunosupresores se consideró a la hospitalización de causa infecciosa como expresión de complicación del esquema terapéutico. Resultados: Se analizaron 39 pacientes, 69.39% sexo femenino, edad mediana 70 años (rango de 65- 86). Motivo de PBR: síndrome nefrótico (56 %), proteinuria en rango nefrótico (18%) y glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) 15%. En los 22 casos con síndrome nefrótico: 9 cambios mínimos, 5 nefropatía membranosa, 3 amiloidosis, 2 GEFYS, 1 membranoproliferativa, 1 nefroangioesclerosis y 1 nefropatía diabética. En los 7 con proteinuria de rango nefrótico: 2 nefritis lúpica, 2 nefroangioesclerosis, 2 nefropatía diabética y 1 nefropatía membranosa. En los 6 pacientes con GNRP el diagnóstico fue glomerulonefritis asociada a ANCA. En relación a las complicaciones asociadas a la PBR, solo un paciente presentó hematoma perirrenal, sin descompensación hemodinámica ni requerimiento transfusional. Se indicó tratamiento inmunosupresor en el 74.36 %. De estos últimos, requirieron internación de causa infecciosa 24.13 % a una mediana de 3.5 meses del inicio del tratamiento. Discusión: Realizar PBR en mayores de 65 años permitió instrumentar un tratamiento inmunosupresor específico en el 74.36 % de los casos sin complicaciones graves. La edad avanzada no debería ser una contraindicación para realizar una biopsia renal, especialmente cuando el cuadro clínico sugiere un diagnóstico diferente a la nefroangioesclerosis.

#### **027. FRAGILIDAD DEL ADULTO MAYOR: SU IMPACTO EN EL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LESIONES NEOPLÁSICAS COLORRECTALES. INFORME PRELIMINAR**

Brayer S (1); Franco Alanis F (1); Lafage M (1); Sambresqui A (1); Landi P (2); Laudanno O (1); Pucci B (1)

1.Servicio de Gastroenterología.

2.Servicio de Clínica Médica.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

La fragilidad ha surgido en los últimos años para una valoración más integral de las reservas fisiológicas del paciente particularmente anciano ante estresores como una cirugía y como determinante de la morbi-mortalidad. Una manera objetiva de medir la fragilidad es el fenotipo de Fragilidad de Fried, que incluye: pérdida de peso, velocidad de la marcha, baja energía o agotamiento, baja actividad física y fuerza de prensión de la mano.

Nuestro objetivo es explorar si los pacientes con fenotipo de fragilidad presentan mayores complicaciones luego de procedimientos endoscópicos terapéuticos de lesiones neoplásicas colorrectales.

Estudio exploratorio, observacional, prospectivo de cohorte. Se incluyeron a los pacientes mayores de 65 años que se realizaron una videocolonoscopia (VCC) en nuestro servicio

por presentar síntomas desde enero de este año, previa firma de consentimiento informado. Se evaluaron las complicaciones generales y propias de la VCC durante el procedimiento, en el post- procedimiento inmediato, a las 24 hs. y a los 30 días.

Al momento se enrolaron 48 pacientes, de los cuales 33 (68.6%) fueron mujeres. La edad mediana (RIC:25-75) fue de 72.5 (68.5-77.5).

Al momento de analizar los datos se realizaron VCC a 33 (69%) pacientes; 24 (72.7%) de ellos fueron mujeres. 6 (18.2%) pacientes tuvieron VCC normal. En 15 (45.5%) pacientes se detectaron pólipos. Del total de los pólipos 8 (53.3%) eran adenomas avanzados. En 13 de ellos (40%) se realizó terapéutica endoscópica: 10 polipectomía y 3 mucosectomía. En 2 (6%) pacientes se encontró adenocarcinoma. 16 (48.5%) pacientes estaban dentro del grupo pre-frágil/frágil, con una edad mediana de 76 (73.5-80), 11 (68.7%) fueron mujeres. En este grupo 14 pacientes tenían ASA II y 3 ASA III; 13 pacientes ECOG I, 2 pacientes ECOG II, y 1 paciente ECOG 3.

El grupo vigoroso estaba formado por 17 pacientes, con una edad mediana de 70 (68-80). 13 (76.5%) mujeres; 1 paciente tenía ASA I, 15 ASA II y 1 ASA III; 11 pacientes eran ECOG 0 y 6 pacientes ECOG I.

Sólo se registraron complicaciones generales en el intra-procedimiento, como caída de tensión arterial, bradicardia y broncoespasmo, que no obligaron a suspender el procedimiento. 4 (25%) en el grupo pre frágil/frágil y 6 (35.5%) en el grupo vigoroso. Sin diferencias estadísticamente significativas.

Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar la contribución de diferentes variables en el riesgo de desarrollar una complicación intra- procedimiento. En el mismo se incluyeron como variable dependiente complicaciones cardíacas y respiratorias. Y como variables independientes edad, sexo, HTA sistólica aislada y fenotipo de fragilidad (vigoroso, pre- frágil/frágil). No se observó mayor riesgo de padecer una complicación general intra- procedimiento frente a la presencia de ninguna de estas variables, tanto en el modelo crudo como en el ajustado.

Contrario a nuestra hipótesis no encontramos mayor incidencia de complicaciones en los pacientes pre-frágil/frágil; esto puede deberse en parte al bajo número de pacientes enrolados hasta el momento y en parte, al ser un estudio que se encuentra en curso no pudimos medir complicaciones más allá de los 30 días.

#### **028. REGULACIÓN DEL METABOLISMO LIPÍDICO DEL TEJIDO ADIPOSO MAMARIO MURINO MEDIADO POR TNF**

Rosa FD (1); Lira MC (1); Aiello I (2); Soares Machado M (1); Paz LA (3); Paladino N (2); Costas MA (1); Rubio MF (1)

1. *Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, IDIM, UBA-CONICET.*

2. *Laboratorio de Cronobiología, Dpto de Ciencia y Tecnología, UNQ.*

3. *Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

El comportamiento biológico del tejido adiposo (TA) peritumoral no es igual al del mismo tejido en condiciones no patológicas. Se ha observado una secreción desregulada de citoquinas y quemoquinas del TA adyacente a cáncer de mama que pueden contribuir a la progresión de la enfermedad. En trabajos previos hemos reportado que el TA humano próximo a cáncer de mama expresan mayores niveles de TNF que el TA adyacente a mama no tumoral.

Está descripto que TNF puede inducir lipólisis en el tejido adiposo y así sostener el metabolismo anabólico tumoral. Sin embargo, las vías de señalización que median este proceso no han sido estudiadas en profundidad. En este trabajo estudiamos los efectos metabólicos de TNF en explantos de TA de glándulas mamarias murinas (C57-BL/6j).

Luego del tratamiento por 5 días con o sin TNF 10 ng/ml, realizamos una extracción de los lípidos del tejido. TNF disminuyó el contenido de lípidos totales (TNF: 0,77 respecto del basal,  $p < 0.01$ ). A su vez, observamos por histoquímica que el tamaño de los adipocitos era menor con respecto a la condición basal (24,9 adipocitos/100  $\text{cm}^2$  vs 18,6/100  $\text{cm}^2$  basal;  $p < 0,01$ ).

Por otro lado, observamos un aumento en la secreción de triglicéridos a los medios condicionados bajo el estímulo de TNF (5,8 g/l vs 0,93 g/l basal;  $p < 0.01$ ). Finalmente, observamos por cromatografía gaseosa que el patrón de secreción de ácidos grasos fue alterado. El estímulo con TNF enriqueció la proporción de ácidos grasos saturados con respecto al basal.

En conclusión, hemos visto que TNF afecta el metabolismo lipídico del TA mamario murino. Estos resultados nos impulsan a profundizar en las vías de señalización que responden a TNF y en el impacto que puede tener estos cambios en las células de cáncer de mama.

#### **029. NEUMONÍA EOSINOFÍLICA IDIOPÁTICA AGUDA**

Voboril GR (1); Smutny JP (1); Rausch S (2); Aruj PK (3); Ludueña A (1)

1. *Servicio de Clínica Médica.*

2. *Servicio de Patología.*

3. *Servicio de Neumonología.*

*Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

La neumonía eosinofílica aguda idiopática (NEIA) es una entidad infrecuente, es la forma de presentación más sintomática de las neumonías eosinofílicas, simulando una

neumopatía bacteriana o un distrés respiratorio en individuos previamente sanos. Se caracteriza por el desarrollo de hipoxemia, insuficiencia respiratoria aguda, fiebre, opacidades radiográficas difusas, aumento del número de eosinófilos en el líquido de aspirado broncoalveolar o biopsia pulmonar, en ausencia de infección, atopía o asma, son habitualmente buena respuesta al tratamiento con altas dosis de corticoides sistémicos.

Se describe el caso de una mujer de 74 años de edad, hipertensa, ex tabaquista pasiva, que ingresó por tos seca de 7 días de evolución asociado a disnea con esfuerzos intensos. Laboratorio con leucocitosis (13.600/mm<sup>3</sup>), parámetros de inflamación elevados (eritrosedimentación 41 mm/hora, proteína C reactiva 28,17 mg/dl) e insuficiencia respiratoria tipo 1 (pO<sub>2</sub> 57 mmHg). Tomografía de tórax con vidrio esmerilado dispuesto de ápices a bases parcheado con engrosamiento de septos interlobares conformando un patrón en crazy paving.

Ingresó con diagnóstico de neumonía de probable etiología bacteriana. Inició oxigenoterapia y tratamiento antibiótico con levofloxacina. Evolucionó a las 24 horas con distrés respiratorio y requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM). A las 48 horas de ARM se pesquisó hipereosinofilia (6.700/mm<sup>3</sup>) e inmunoglobulina E elevada (456 UI/ml). Se realizó lavado bronquioalveolar que evidenció un recuento de eosinófilos de 42%, sin aislamientos microbiológicos. Realizó 10 ciclos de corticoides sistémicos con dexametasona sin mejoría clínica.

Evolucionó con shock séptico por neumonía asociada a la ventilación mecánica asociado a falla multiorgánica, con requerimientos de hemodiálisis y signos ecocardiográficos sugestivos de tromboembolismo de pulmón por lo que inició anticoagulación con heparina. Debido a la falta de respuesta a las medidas instauradas se decidió no avanzar en medidas de sostén. Falleció al día 18 de internación.

En la autopsia no se evidenciaron eosinófilos pulmonares ni extrapulmonares. Presentaba focos de neumonía aguda con microabscesos y organización con fibrosis laxa que ocupaba las luces alveolares de forma difusa, cuerpos de Masson y trombos fibrinosos en vasos de calibre pequeño.

Existen pocos casos reportados acerca de esta entidad y sólo uno de ellos con correlato anatomopatológico. Interpretamos los hallazgos vinculables a la vida media corta de los eosinófilos y la desaparición de los mismos tras el tratamiento con corticoides; con hallazgo de neumonía en organización como expresión de una forma de reparación de una injuria pulmonar aguda.

La información fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

### **030. ADENOCARCINOMA APÓCRINO DE GLÁNDULA DE MOLL OCULAR**

Martínez JJ (1); Voboril GR (1); Rausch S (2); Cundom J (3); Solernó M (1)

1.Servicio de Clínica Médica.

2.Servicio de Patología.

3.Servicio de Oncología.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

Los tumores malignos de la glándula de Moll son muy poco frecuentes y potencialmente mortales, con 23 casos documentados en la literatura científica. La variedad de neoplasia maligna más frecuente es el adenocarcinoma. El diagnóstico temprano es esencial, ya que se ha descrito compromiso metastásico como presentación inicial.

Se presenta el reporte de un hombre de 55 años de edad, con obesidad grado 1, que consultó por epífora y ptosis palpebral del ojo derecho sin alteraciones del campo visual de un año de evolución. Se realizó tomografía de encéfalo que evidenció una formación con densidad de partes blandas parasagital a lámina cribosa derecha involucrando el músculo recto externo del ojo sin plano de clivaje y generando efecto de masa sobre el mismo. Se realizó biopsia escisional con inmunohistoquímica compatible con adenocarcinoma moderadamente diferenciado tipo apócrino, GCDFP-15 con positividad citoplasmática moderada a débil, Ki-67 del 5% y S100 negativo, sugestivo de origen tumoral en la glándula de Moll.

Se indicó cirugía de exenteración del contenido orbitario. En la microscopía se vio un adenocarcinoma moderadamente diferenciado, con secreción por decapitación focal, secreción mucinosa intracelular y presencia de células con diferenciación a anillo de sello/histiode. Inmunofenotipo GCDP15, CEA, CK7 y CK20 positivos, HER2 positivo en membrana en al menos 30% de las células, CK5-6 positivo débil y focal, Ki67 del 7% y receptores hormonales negativos. El diagnóstico definitivo fue de adenocarcinoma invasor moderadamente diferenciado de tipo apócrino con diferenciación a células en anillo de sello/histiode focal. Por tal motivo realizó tratamiento con radioterapia de 60 Gy. El paciente continúa bajo vigilancia oncológica en periodo libre de enfermedad al momento de la presentación.

Desde el primer caso descrito por Stout y Cooley en 1951, pocos casos de adenocarcinomas apócrinos de glándulas anexas han sido reportados en la literatura. Debido a esto, las modalidades y tratamientos también resultan variados y no se encuentran estandarizados. Estos incluyen resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia.

A pesar de que los adenocarcinomas de la región ocular son considerados de evolución indolente, han sido reportados casos con comportamiento biológico agresivo, con invasión local, recurrencia con compromiso linfático nodal y

metástasis a distancia. El potencial comportamiento maligno del adenocarcinoma de la glándula de Moll ocular orienta al tratamiento quirúrgico escisional precoz y seguimiento estrecho.

La información fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

### **031. SÍNDROME DE HAMMAN EN NEUMONÍA POR SARS-COV-2**

Belachur GL (1); Holzer C (1); Voboril GR (1); Carbone DC (1); Aruj PK (2); Durlach M (1)

1.Servicio de Clínica Médica.

2.Servicio de Neumonología.

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.

El síndrome de Hamman o neumomediastino espontáneo es la presencia de aire en el mediastino sin relación a trauma torácico, procedimientos traqueoesofágicos, ventilación mecánica, cateterismo o cirugía cardíaca. Se produce cuando un aumento de presión a nivel del alvéolo genera su ruptura y liberación de aire hacia el intersticio pulmonar, disecando los planos peribronquiales y perivasculares hasta alcanzar el mediastino. Desde allí el aire puede extenderse generando neumotórax, enfisema subcutáneo, neumoperitoneo o neumopericardio. Esto es conocido como Macklin effect. A pesar de que el neumomediastino y el neumotórax iatrogénico (secundario a procedimientos torácicos o barotrauma por ventilación mecánica) es frecuente en pacientes con COVID-19, la incidencia del síndrome de Hamman en neumonía por COVID-19 es del 1%.

Presentamos el caso de un hombre de 79 años obeso y extabaquista, con diagnóstico ambulatorio de COVID-19 que consulta en octavo día de inicio de síntomas por disnea en clase funcional IV. En el laboratorio se evidenció insuficiencia respiratoria (pO<sub>2</sub> 39 mmHg), leucocitosis (11.300/mm<sup>3</sup>), proteína C reactiva y LDH elevadas (17,7 mg/d y 659 U/l respectivamente). Angiotomografía de tórax con áreas de vidrio esmerilado bilateral, sin tromboembolismo pulmonar. Cursó internación en terapia intensiva por 72 horas con requerimiento de oxígeno en descenso. Recibió dexametasona parenteral. No requirió procedimientos invasivos ni asistencia ventilatoria.

Evolucionó con accesos de tos, broncoobstrucción, disnea súbita, taquipnea y mayores requerimientos de oxígeno. Se realizó tomografía de tórax donde se evidenció neumomediastino, neumotórax grado 1 izquierdo y enfisema subcutáneo cervical. Se interpretó neumomediastino y neumotórax espontáneos secundarios a esfuerzo ventilatorio por broncoobstrucción y tos. Se instauró tratamiento broncodilatador y oxigenoterapia con buena respuesta clínica y una evolución favorable. La información

fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

El síndrome de Hamman es una enfermedad poco frecuente que se diagnostica en 1/7.000 a 1/44.000 ingresos hospitalarios. Entre los factores precipitantes se encuentran los ataques de tos, la broncoobstrucción, vómitos, inhalación de drogas ilícitas y ejercicio vigoroso. El síntoma cardinal es el dolor torácico retroesternal asociado a disnea, taquipnea, disfagia y tos. Un signo característico pero poco frecuente es la auscultación en tórax anterior de crepitación concomitante con el latido cardíaco, conocido como signo de Hamman. El tratamiento consiste en oxigenoterapia, analgesia, reposo y tratamiento del factor precipitante.

Los pacientes con COVID-19 presentan múltiples causas de empeoramiento clínico durante la internación, entre ellos la sobreinfección bacteriana y el tromboembolismo pulmonar. Es fundamental sospechar la aparición de neumomediastino espontáneo en pacientes con COVID-19, ya que en estos casos la evolución es benigna y autolimitada. Si no se realiza el diagnóstico correcto, el uso de dispositivos con presión positiva (por ejemplo, cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica), podrían agravar el cuadro.

Destacamos la importancia de conocer esta entidad como causa de progresión de falla respiratoria en pacientes con COVID-19, con el objetivo de iniciar tratamiento óptimo evitando prácticas nocivas.

### **032. PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR**

Pensa LA (1); Solernó MR (1); Rausch S (2); Aruj PK (3); Grinberg AR (1)

1. *Servicio de Clínica Médica.*

2. *Servicio de Anatomía Patológica.*

3. *Servicio de Neumonología Clínica.*

*Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) está caracterizada por acumulación de material lipoproteínico en los alvéolos y macrófagos alveolares, secundaria a una alteración en la homeostasis del surfactante. Se presenta más frecuentemente con disnea progresiva y tos. En las imágenes tomográficas suelen hallarse infiltrados en vidrio esmerilado con patrón de empedrado. El diagnóstico se basa en la historia clínica, los hallazgos tomográficos, el lavado broncoalveolar y, en ocasiones, biopsia de pulmón. El tratamiento más utilizado consiste en el lavado pulmonar total (LPT). La evolución varía desde la resolución espontánea hasta la progresión a falla respiratoria. Se presenta el caso de una paciente con insuficiencia respiratoria y diagnóstico anatomopatológico de PAP a la cual se le realizó LPT con mejoría clínica.

Se presenta a una mujer de 69 años, hipertensa, obesa, ingresó por disnea progresiva de tres meses de evolución de clase funcional IIa III, astenia y tos no productiva. Al ingreso presentó taquipnea y habla entrecortada. Se auscultó disminución del murmullo vesicular bibasal y crepitantes finos en campos medios bilaterales. Gases en sangre arterial con pO<sub>2</sub> 68 mmHg, pCO<sub>2</sub> 42 mmHg, saturación 90% (FIO<sub>2</sub> 0,21). Los hemocultivos y la PCR para SARS-Cov-2 fueron negativos. FAN, anti ADN y látex para artritis reumatoidea resultaron negativos. Las serologías para HBV, HCV, HIV fueron no reactivas. En la tomografía de tórax sin contraste se observó engrosamiento del intersticio intra e interlobulillar, opacidades parcheadas en vidrio esmerilado y áreas con tendencia a la consolidación a predominio del lado derecho. Se realizó biopsia de lóbulos superior e inferior derecho por videotoracoscopia, obteniéndose cultivos negativos. En la anatomía patológica se observaron espacios alveolares ocupados por un material acelular, amorfo, eosinófilo que se reforzaba con tinción de PAS, macrófagos intraalveolares con citoplasma de aspecto espumoso, hallazgos compatibles con proteinosis alveolar pulmonar. Se indicó LPT, con aspiración de líquido lechoso, turbio. Se extubó luego de 24 horas. Evolucionó sin requerimientos de oxígeno luego de 3 días de haber realizado el tratamiento por lo que se decidió externación. Luego de 6 meses del diagnóstico, continúa en seguimiento ambulatorio. La información fue obtenida de forma retrospectiva a través de la revisión de la historia clínica, manteniendo la confidencialidad de los datos.

Como conclusión, se destaca la necesidad de tener presente diagnósticos diferenciales de insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares en el contexto de la pandemia por COVID-19, incluidas las entidades muy poco prevalentes como lo es la PAP.

### **033. NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS EN FASE ACELERADA Y CRISIS BLÁSTICA: EXPERIENCIA EN IDIM ALFREDO LANARI**

Martinez YP (1); Verri V (1); Caula V (1); Sackmann F (2); D'Antonio C (3); Cortés Guerrieri V (1); Heller P (4)

1. *Departamento de Hematología Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

2. *Fundaleu.*

3. *Corporación Médica Gral San Martín.*

4. *Departamento Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET.*

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelphia-negativas clásicas (NMP) son un grupo de neoplasias hematopoyéticas caracterizadas por la proliferación de una o más líneas mieloides en la médula ósea. Comprenden la trombocitemia esencial (TE), la

policitemia vera (PV) y la mielofibrosis primaria (MFP), que son inducidas por mutaciones driver en JAK2, MPL y CALR en la mayoría de los pacientes (ptes). Dichas neoplasias pueden progresar a fase acelerada (FA) (10-20% blastos) y crisis blástica (CB) (>20% blastos), siendo más frecuente en MFP (riesgo a 10 años del 10-20%), seguido de PV (2-4%) y TE (1-2%). La sobrevida de los pts en CB es de 3 a 5 meses y no existe un criterio uniforme sobre su tratamiento, siendo muy pocos los candidatos a trasplante. El objetivo fue describir las características clínicas y la evolución de los ptes con NMP en progresión leucémica. Se incluyeron en forma retrospectiva ptes con NMP que evolucionaron a FA o CB entre 2005 y 2020 en el IDIM Alfredo Lanari. Se revisaron las historias clínicas obteniendo datos relativos al diagnóstico y a la progresión. Los datos se expresaron como mediana y rango y se analizaron mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y la sobrevida (SV), mediante curvas de Kaplan-Meier. Se analizaron 8 ptes, 6 de sexo femenino, edad al diagnóstico 59 (47-87) años, la NMP inicial fue MFP en 4 pts, PV en 1, TE en 3, JAK2 positivo en 4 ptes, JAK2 negativo, 4 (CALR 1, MPL1). Todos los ptes presentaban algún factor de riesgo leucémico en la fase crónica, siendo los más frecuentes el requerimiento transfusional y la trombosis. El tratamiento (tto) durante la fase crónica fue hidroxiurea en todos los casos, si bien el posible rol de esta droga en la leucemogénesis es incierto. Progresaron a FA 3 ptes (2 MFP y 1 TE) y a CB, 5 (1 PV, 2 TE y 2 MFP), con una mediana de tiempo desde el diagnóstico a la progresión de 11 (3-24) años. La totalidad de los ptes progresó a estirpe mieloide, uno de ellos presentó leucemia de células dendríticas plasmocitoide de localización ganglionar, evolución no descrita previamente entre las leucemias secundarias a NMP. De los 3 ptes con estudio citogenético (CG) y molecular a la progresión, 2 presentaron alteraciones CG complejas: 46,XY, inv(3), del (7), t(6;21), +8 / 44-77 XX, del 3p -4 -5 -17 +15, evidenciando evolución clonal. En cuanto al tto, 3 ptes fueron tratados con régimen quimioterapéutico, sin obtenerse respuesta; en los demás, se optó por manejo paliativo; los primeros tendieron a ser más jóvenes, 65,8 (62-71) vs. 77,8 (66-86) años p=0,07. La SV media desde la progresión leucémica fue de 1,72 (0,5-10,9) meses, tendiendo a ser mayor en los ptes en FA que en CB, 8,23 (1,57-10,87) vs. 1,53 (0,53-5,5) meses p=0,08. No hubo diferencia entre los ptes que recibieron quimioterapia y los que recibieron tto paliativo, 1,9 (1,57-10,9) vs. 1,5 (1,6- 5,5) meses, p=NS. En nuestra cohorte de ptes, 6 fallecieron por progresión de enfermedad y 2, secundario a infección. En conclusión, si bien la población de ptes es limitada, nuestros datos concuerdan con la literatura respecto a la pobre evolución de los ptes que progresan a leucemia post-NMP, lo que lleva a considerar el desarrollo de nuevas herramientas

terapéuticas con el fin de mejorar esta condición de alta mortalidad. En base a que no se evidenció diferencia de SV entre los pts a quienes se les realizó tto quimioterapéutico vs paliativo, la elección del mismo debería ser tomada en conjunto médico-paciente-familia.

**034. HALLAZGO DE NUEVA VARIANTE EN GEN MYH9 EN UNA FAMILIA UTILIZANDO NGS Y CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN NUESTRA COHORTE**

Kamiya LJ (1,4); Ganiewich D (2); Goette NP (3); Marta RF (4); Basak N (5); Marin Oyarzún CP (4); Llera A (2); Heller PG (4); Glembotsky AC (4)

1. *Residencia de Investigación Clínica. IDIM, UBA.*

2. *Laboratorio de Terapia molecular y celular, Fundación Instituto Leloir, FIL..*

3. *Departamento de Hematología Investigación, IDIM, Facultad de Medicina, UBA.*

4. *Departamento de Hematología Investigación. IDIM, UBA-CONICET.*

5. *Servicio de Hematología. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".*

Los Desórdenes Plaquetarios Hereditarios (DPH) son un grupo de enfermedades raras causadas por mutaciones en más de 50 genes. La secuenciación masiva (NGS) de todos los genes causales ha significado un avance en el diagnóstico de estas entidades. El desorden MYH9 (D-MYH9), constituye uno de los DPH más frecuentes. Se caracteriza por trombocitopenia, plaquetas gigantes e inclusiones tipo Döhle en neutrófilos. Es causado por mutación del gen MYH9 que codifica para la miosina 9. La clínica incluye tendencia al sangrado y en ciertos casos, manifestaciones extrahematológicas como nefropatía, pérdida auditiva y cataratas que pueden revestir mayor gravedad que la trombocitopenia en sí.

En 2020, implementamos la metodología NGS para el diagnóstico de DPH en nuestro servicio. El objetivo del trabajo es describir el resultado obtenido en el primer paciente D-MYH9 estudiado, y analizar la correlación entre el genotipo y el fenotipo en nuestra cohorte de pacientes con este desorden.

En este paciente se realizó secuenciación de exoma completo (WES). Se efectuó el llamado y anotación preliminar de variantes mediante herramientas bioinformáticas y luego se seleccionaron las variantes correspondientes a un panel virtual de genes asociados a DPH para su curación. Se halló una variante *missense* novel (p. A44D) en el gen MYH9, localizada en la cabeza motora de la miosina, clasificada como probablemente patogénica según criterios ACMG, confirmando el diagnóstico.

Esta misma variante se halló en la madre afectada mediante secuenciación de Sanger. Para evaluar la relación entre el

genotipo y el fenotipo, analizamos en forma conjunta, esta familia recientemente caracterizada, junto con otras 12 familias MYH9 estudiadas previamente por secuenciación de Sanger.

La cohorte D-MYH9 incluye 24 pacientes, edad 20 (0-74) años. El recuento plaquetario fue:  $41 (12-120) \times 10^9/L$  y el diámetro plaquetario medio  $4.41 (3.46-7.36) \mu M$  (VR: 2.27-3.08), 29% presentó sangrado severo (score WHO 3 o 4); 66%, compromiso auditivo; 33%, nefropatía y 8%, cataratas. El análisis genómico mostró mutaciones localizadas en la cabeza de la miosina en 77% de las familias evaluadas (17 pacientes, 10 familias), siendo la posición aminoacídica 702 la más frecuentemente afectada. 7 pacientes presentaron mutaciones en la cola (3 familias). Los pacientes con mutaciones en la cabeza presentaron trombocitopenia más acentuada que aquellos con mutaciones en la cola ( $p=0.004$ ) con tendencia a mayor sangrado según score WHO ( $p=0.06$ ), score que se correlacionó con el grado de trombocitopenia. No hubo diferencias en el tamaño plaquetario entre ambos grupos. La presencia de mutaciones en la cabeza se correlacionó con mayor probabilidad de desarrollo de manifestaciones extrahematológicas auditivas vs. mutaciones en la cola (81.3% vs. 20%,  $p=0.02$ ) y tendencia a mayor afección renal (46.7% vs 0%,  $p=0.06$ ) (test exacto de Fisher).

En conclusión, la correlación hallada entre el genotipo y el fenotipo confirma lo descrito en la literatura, enfatizando que determinar la localización de las mutaciones en la miosina 9, alteración causal del desorden MYH9, permite identificar el riesgo de los pacientes de desarrollar manifestaciones extrahematológicas y favorece su adecuado seguimiento y consejo genético. Nuestra primera experiencia con el panel NGS resultó satisfactoria y la continuidad de este abordaje nos posibilitará optimizar el estudio de los DPH en nuestro medio, siendo el Instituto Lanari, centro de referencia.

### 035. HEMOFILIA ADQUIRIDA

Martinez YP (1); Verri V (1); Caula V (1); Admaczuk Y (2); Cortés Guerrieri V (1)

1. *Departamento de Hematología Clínica. Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

2. *Laboratorio Central HGA "Enrique Tornú", GCBA.*

Existe un trastorno hemorrágico conocido como hemofilia A adquirida (HAA), que surge por la aparición de autoanticuerpos contra el Factor VIII (FVIII). Su incidencia es de 1.5 casos cada millón de habitantes por año, pero entre los 65 y 85 años llega a ser de 9 casos por millón de habitantes y en los mayores de 85 años, 15 por millón. El objetivo es presentar un paciente con Hemofilia Adquirida diagnosticado en el IDIM.

Descripción del caso clínico.

Varón de 79 años en tratamiento anticoagulante con dicumarínicos por fibrilación auricular, que se interna por insuficiencia cardíaca descompensada. Se constata al ingreso RIN supratrapéutico que se corrige con vitamina K, anemia ferropénica, sin evidencia de sangrado activo; a las 24 horas se verifica TP 64% aPTT 106" por lo que se realiza corrección de aPTT con plasma normal, con resultado negativo. Se plantea la presencia de un inhibidor de interferencia (tipo inhibidor lúpico) consistente con la falta de sangrados versus inhibidor específico neutralizante de la vía intrínseca. Se realiza la determinación de inhibidor lúpico con resultado negativo y el dosaje de FVIII con resultado menor a 1% (normal 50-180). Se realiza la titulación del inhibidor de FVIII con resultado basal 14 Unidades Bethesda (UB). Se inicia tratamiento (tto) inmunosupresor con meprednisona 1 mg por Kg de peso. Evoluciona sin sangrado, con mejoría progresiva de los niveles de FVIII y se externa con aPTT 42" y FVIII 3%, inhibidor 2 unidades. Posterior a 4 semanas de tto presenta dosaje de FVIII 12 % por lo que se decide inicio de tto en segunda línea con ciclofosfamida.

Comentarios:

LA HAA es un trastorno poco común con alto riesgo de mortalidad, que generalmente se presenta en pacientes sin antecedente de sangrado previo y se asocia a hemorragias severas hasta en un 87% teniendo en cuenta que ni los niveles bajos de FVIII ni los títulos altos del inhibidor se correlacionan con la gravedad del sangrado pero si se asocian a menores tasas de remisión y sobrevida; es de resaltar que en el paciente pese a encontrarse anticoagulado y con título bajo de factor no se evidenció signos de sangrado activo. Dentro de las causas el 50 % de los casos son idiopáticos, el resto se asocia a enfermedades autoinmunes, tumores sólidos, síndromes linfoproliferativo, embarazo/postparto, drogas e infecciones; el paciente en ausencia de otras etiologías se plantea descartar neoplasias como causa subyacente a la presencia del inhibidor específico.

### 036. ADENOSIN MONOFOSFATO CÍCLICO EN ORINA Y VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO POSIBLES MARCADORES DE PROGRESIÓN DE LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Rosenberg, M.L (1); Dianez, R. (1); Toledo, J.E. (1); Solerno, M.R. (1); Fraga, A.R. (1); Yanoff, A. (2); Davio, C. (2); Sosa, M.H. (2); Oddo, E.M. (1); Peroni, R.N. (2); Azurmendi, P.J. (1)

1. *Laboratorio de Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

2. *Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA-CONICET.*



La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Se caracteriza por mutaciones en los genes que codifican para policistina-1 o policistina-2. La actividad deficiente del complejo policistinas produce una depleción de calcio intracelular que, a su vez, aumenta de la producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) por las adenilato ciclasas e inhibe su degradación por las fosfodiesterasas, estimulando la proliferación celular y la excreción de soluto y agua hacia la luz del quiste. Sin embargo, no está completamente descrito el comportamiento del AMPc en la progresión de la enfermedad. Anteriormente demostramos que la orina de pacientes con PQRAD está enriquecida en AMPc en comparación con la de controles de igual edad y sexo. Por otro lado, se conoce que las vesículas extracelulares (VE) se liberan de diferentes células que transportan diversas moléculas y que juegan un papel esencial en la comunicación celular, lo que les aporta potencial valor diagnóstico, pronóstico en diversas enfermedades. Nuestra hipótesis es que la excreción urinaria de AMPc podría correlacionarse con la progresión temporal de la enfermedad renal y que las VE secretadas a la orina (también llamados exosomas urinarios) transportarían AMPc, lo que les permitiría ser una herramienta accesible como parámetro del contenido intracelular de AMPc en PQRAD.

Para evaluar el comportamiento del AMPc a lo largo del tiempo, medimos el contenido de AMPc en orina total en 15 pacientes PQRAD durante un seguimiento de 3 años ( $36 \pm 1$  años, 7 mujeres). Los resultados se compararon con el volumen renal total (VRT), la tasa de filtración glomerular (TFG) y la osmolalidad. Por otro lado, determinamos el contenido de AMPc en VE en 4 pacientes con PQRAD y 4 controles. Utilizamos el ensayo de unión de radioligando para medir AMPc y las VE se obtuvieron por el método de precipitación.

Los resultados muestran que el AMPc urinario varía oportunamente en la PQRAD según la edad ( $r = 0,72$   $p < 0,0001$ ), junto uno de los marcadores de progresión conocidos TFG y VRT ( $r=0.57$ ;  $p=0.0025$ ). Además, el AMPc parece estar relacionado con la excreción osmolal, lo que sugiere un posible papel en la capacidad de concentrar la orina, otra manifestación temprana de la enfermedad. Las VE urinarias aisladas de orinas de controles y pacientes contienen AMPc, siendo mayor la concentración en los controles ( $1.53\text{nmol/l}$  vs  $0.94\text{nmol/l}$   $p = 0,0017$ ) pero esta diferencia desapareció cuando la cantidad se corrigió con la creatinina urinaria.

De acuerdo con los resultados, se podría proponer la utilidad del AMPc como marcador de la progresión de la PQRAD en un estudio longitudinal. A su vez, su hallazgo en las VE sugiere un rol de dicha molécula en la comunicación

intercelular paracrina tanto en procesos fisiológicos como en PQRAD. El aumento de AMPc total en los pacientes no estaría relacionado al transporte vesicular, lo que sugiere un mecanismo de excreción directo del analito a la orina.

### **037. NUEVA VÍA LEPTINA-TRH CARDIACA RESPONSABLE DE LAS ALTERACIONES CARDÍACAS EN LA OBESIDAD**

Aisicovich M (1); Peres Diaz LS (1); Schuman ML(1); Rosati M(1); Giardina G (2); Landa MS (1); García SI (1,2).

1.Laboratorio de Cardiología Molecular, IDIM, UBA-CONICET.

2.Laboratorio de Medicina Experimental, Hospital Alemán.

La Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH) es un tripéptido inicialmente identificado en el hipotálamo. Hoy en día se sabe que más del 70% del mismo se expresa en tejidos extrahipotálamicos, en particular se ha descrito su expresión en el tejido cardíaco (cTRH) (Bacova 2006)

Trabajos previos evidenciaron la activa participación del sistema de la cTRH en el desarrollo de Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) inducida por diferentes causas como hipertensión genética (Schuman 2011), infusión de Ang II y cardiotoxicidad (Peres Diaz 2018 y 2020). Basados en la interacción de este tripéptido con la adiponectina Leptina a nivel del SNC, estudiamos si esta vía Leptina-cTRH podría ser responsable de las alteraciones cardíacas en la obesidad con hiperleptinemia.

Demostremos que el ratón Agouti (AG) obeso e hiperleptinémico presenta un aumento de cTRH con HVI, independiente a la moderada hipertensión que presenta este modelo ya que el tratamiento con un diurético desde el destete no evitó la HVI (Aisicovich XVJornadas Lanari,2018).

Hipotetizamos entonces que el daño cardíaco sería consecuencia del aumento de cTRH. Tratamos a un grupo de animales AG bajo anestesia con un siRNA específico para inhibir TRH intraventricular ( $5\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ ) comparado con un siRNA control ( $n=6$ ) desde la semana 11 (1 inyección cada 4 semanas). A las 24 semanas los animales fueron eutanasiados, se evaluó el índice de HVI y extrajeron tejidos cardíacos para evaluación anatomopatológica y expresión de TRH y genes marcadores de daño (real time PCR  $n=6$ , IHQ y WB ( $n=4$ ).

Observamos que el siRNA TRH (ANOVA  $P < 0.05$ ) abolió el aumento de cTRH con respecto a los AG que recibieron el siRNA ctrl y como consecuencia en este grupo no se observaron alteraciones en los marcadores de HVI (BNP, BMHC, TGFB, Col 1, Col3 y Sirius Red), los cuales evidenciaron un significativo aumento en el grupo AG que recibió el siRNA ctrl. Estos resultados demuestran que el daño cardíaco en la obesidad del AG es dependiente de la cTRH.

Entendiendo que la obesidad presenta múltiples alteraciones, nos preguntamos si un aumento prolongado en

el tiempo de leptina circulante en un ratón normal induciría alteraciones cardíacas, demostrando entonces una vía directa leptina-cTRH en el daño del corazón hasta ahora no descrita.

Tratamos durante 3 semanas ratones machos adultos C57, normopesos y normotensos, con una dosis subanorexigénica de leptina (10µg/kg/día sc.), es decir que no posee efecto a nivel de saciedad, los dividimos en dos grupos y bloqueamos o no el sistema de cTRH mediante siRNA desde el comienzo del tratamiento. Observamos que la dosis administrada no tuvo efecto sobre el control de saciedad ni presión arterial.

Sin embargo, a favor de nuestra hipótesis, leptina indujo un significativo (ANOVA  $p < 0.05$ ) aumento de TRH en el VI en el grupo que recibió siRNA control, acompañado de aumentos significativos de los marcadores de fibrosis e hipertrofia (BNP, TGFB, Col1 y Col3, Sirius Red). En consonancia, en el grupo de ratones tratados con leptina y con inhibición de la cTRH, la inhibición de TRH evitó el aumento de estos marcadores evidenciando que la leptina requiere el sistema de cTRH intacto para inducir daño cardíaco.

Se evidencia por primera vez que la leptina circulante estimula cTRH y ésta induce hipertrofia y fibrosis. Más aún, describimos que la novel interacción Leptina-cTRH es la responsable de las alteraciones cardíacas presentes en la obesidad con hiperleptinemia, independientemente de la presencia de hipertensión.

### **038. AUMENTO DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA (TRH) CARDIACA EN EL MODELO DE REGENERACIÓN MIOCÁRDICA INNATA DEL ROEDOR NEONATO**

Schuman M (1); Aisicovich M (1); Rosati M (1); Landa MS (1); García SI(1)

*1.Laboratorio de Cardiología Molecular, IDIM, UBA-CONICET.*

En nuestro laboratorio, describimos por primera vez que el sistema de la TRH cardíaco está aumentado en el ventrículo hipertrofiado de las ratas SHR y que su inhibición temprana y prolongada en el tiempo impide el desarrollo de la patología, sugiriendo su participación en el desarrollo de la misma. Recientemente demostramos que la inhibición de la TRH mediante siRNA luego del infarto de miocardio atenúa el daño isquémico, el remodelamiento ventricular mejorando la función cardíaca en ratas. Estos resultados enmarcan al sistema de la TRH cardíaco como un integrante relevante en la fisiopatología cardíaca. Es sabido que el corazón de un mamífero adulto tiene una capacidad casi nula para regenerarse tras una lesión. Después de un infarto de miocardio, los cardiomiocitos se pierden en gran medida y los fibroblastos se activan para formar una cicatriz, lo que da lugar a una función cardíaca comprometida y

disfuncional. En contraste, se ha observado en roedores neonatos que el corazón tiene plena capacidad para regenerarse después de un infarto de miocardio o una resección del mismo, y se describió que dicha capacidad regenerativa se pierde en el día 7 postnatal. Los mecanismos moleculares que permiten la regeneración del corazón del roedor neonato siguen siendo desconocidos. Hipotetizamos que la TRH podría participar de la regeneración cardíaca innata del neonato con expectativas de postular un novel posible blanco y vía de señalización con el objetivo futuro de lograr la regeneración total del tejido cardíaco en el individuo adulto. Material y Método: Se utilizó como modelo de regeneración cardíaca la resección apical del corazón en ratas de un día 1 de vida. Se realizó la resección del ápex del corazón en el día 1, representando un 20% del total del Ventrículo izquierdo, y luego se sacrificaron los animales a 1, 4, 7, 14 y 21 días post cirugía para evaluar al sistema de la TRH durante el tiempo en que el corazón comienza y continúa regenerándose. Como control se utilizaron animales utilizando el mismo procedimiento sin resección del apex (Sham). Se recolectó el tejido cardíaco en regeneración (zonas aledañas a la resección) así como tejido normal alejado del sitio de regeneración. Posteriormente se realizó la extracción de RNA y se midió la expresión de TRH y de distintos genes marcadores de regeneración cardíaca mediante PCR en tiempo real. Resultados: observamos que el sistema de la TRH cardíaco se encuentra sobre-expresado en tejido que se encuentra en proceso de regeneración, luego de la resección del ápex del corazón. Asimismo, hemos encontrado que se encuentra significativamente elevada ( $p < 0,01$ ) en los 1, 4 y 7 días post cirugía (0,001754+/-0,000329, 0,001271+/-0,000379, 0,000684+/-0,000379) respectivamente comparando con animales sham (0,000331+/-0,000362, 0,000019+/-0,000379, 0,000023+/-0,000379) respectivamente, coincidiendo además con la ventana de tiempo regenerativa innata del órgano. Conclusiones: Interesantemente en este modelo de regeneración la TRH cardíaca se encontró significativamente elevada sólo en la ventana de tiempo en la que el tejido posee capacidad regenerativa lo que sugiere que podría estar involucrada. A su vez, este modelo de complejo desarrollo nos permitirá evaluar el grado de participación que la TRH podría tener en el proceso regenerativo del tejido cardíaco.

### **039. SÍNTOMAS PERSISTENTES EN PACIENTES CON COVID-19**

Manchado BA (1); Durlach M (1); Rotondaro JC (1); Suarez JP (1).

*1.Servicio de Clínica Médica.*

*Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", UBA.*

La COVID-19 es una enfermedad pandémica que afecta a nuestro país desde marzo de 2020, con más de 5 millones de casos recuperados y más de cien mil muertos. Se describe la existencia de síntomas persistentes, aunque estudios previos no cuentan con un grupo control.

El objetivo del estudio fue describir la persistencia de síntomas de COVID-19 luego de la etapa aguda de la enfermedad en personal de salud del Instituto Lanari que hayan realizado tareas presenciales durante la pandemia y compararla con aquellos que no documentaron infección (grupo control).

Durante el plazo de dos semanas se difundió un cuestionario por vía electrónica a todo el personal de salud que cumplió tareas presenciales durante la pandemia. Se excluyó a aquellos que, al momento de contestar la encuesta, se encontraban cursando la enfermedad por COVID-19 o dentro de los 21 días del inicio de síntomas. Se recolectó información epidemiológica y sobre síntomas previos a la pandemia, durante la enfermedad aguda por coronavirus (en caso de haberla padecido) y al momento del cuestionario.

Se obtuvieron 249 respuestas válidas, de las cuales 147 (59%) fueron mujeres. 221 encuestados (88,8%) no presentaban antecedentes patológicos. Se indagó con el cuestionario si los participantes habían tenido COVID-19 o no, y de esa forma se formaron dos grupos: 73 personas (29,3%) con diagnóstico previo de COVID-19 y 176 personas (70,7%) que negaron haber tenido diagnóstico de COVID-19. La mediana de días desde el inicio de síntomas hasta el cuestionario fue de 137 días (rango 38-164).

Al momento de responder el cuestionario, 47,9% (35/73) de los encuestados con diagnóstico previo de COVID-19 persistía con uno o más síntomas al compararlo con el grupo que no había tenido la enfermedad. Estos síntomas persistentes fueron el cansancio con las actividades de la vida diaria (34,2% vs. 17%,  $p=0,029$ ), fatiga (31,5% vs. 12,5%,  $p=0,0004$ ), anosmia (20,5% vs. 1,7%,  $p=0,0001$ ), anorexia (9,6% vs. 3,4%,  $p=0,04$ ), dolor torácico (9,6% vs. 2,3%,  $p=0,01$ ) y disgeusia (6,8% vs. 1,7%,  $p=0,03$ ).

Los síntomas constitucionales, como el cansancio con las actividades de la vida diaria o la fatiga, son inespecíficos pero representan la mayor proporción de los que persisten luego de la COVID-19 cuando se lo compara con el grupo que no había presentado la enfermedad. La anosmia y disgeusia, muy características de la enfermedad aguda, tienden a persistir luego de resuelta la enfermedad. La identificación de dolor torácico como un síntoma persistente es destacable, ya que suele ser un motivo de consulta frecuente en consultas no programadas o servicios de urgencia. Descartados síndromes torácicos de gravedad, nos permite atribuirlo como síntoma persistente asociado al COVID-19.