



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

I D I M

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

XVII

Jornadas Científicas

Noviembre

2023

ASOCIACIÓN DE PROFESIONALES



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
MÉDICAS "A. LANARI"



Agencia I+D+i

COMISIÓN ORGANIZADORA

Presidenta

Rosana F. Marta

Vicepresidenta

Ana V. Ludueña

Secretaria

Ana C. Glembotsky

Tesorero

Diego Ambrogetti

Comité Científico

Miguel Etchevarria

Nora P. Goette

Patricia Indaburu

Pablo Landi

Gabriel Palacín

María Fernanda Rubio

Melisa Martínez Sayé

Juan Pablo Suárez

Verónica Verri

Muestra de arte y creatividad

Raquel Almirón

Adriana De Paulis

Evana Paredes

Colaboraron con nosotros

Agencia Nacional de Promoción de la Investigación,
el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (ANPCyT)

Laboratorio AP Biotech

Laboratorio Gematec

Laboratorio Gemabiotech

ACTIVIDADES CENTRALES

MIÉRCOLES 29/11

10.30 – 12.30 hs Mesa redonda “Seguridad del paciente”

Coordinador:

Dr. Juan Pablo Suárez. Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos. Instituto Lanari, UBA.

Disertantes:

Área Médica, Facundo Jorro-Barón. Hospital Pedro de Elizalde. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.

Seguridad de paciente y gestión de riesgo

Área Bioquímica, Karina Fiezzoni. Laboratorio Central del Hospital Alemán. Buenos Aires.

Meta 1: Identificación de pacientes y muestras. El espacio intersticial de todos los procesos.

Área Enfermería, Cirlia Álvarez. Clínica y Maternidad Suizo Argentina. FUNCEI, Fundación Hospitalaria y ATISPA.

Medidas de prevención de Infecciones asociadas al Cuidado de la Salud (IACS) dentro de la UCI.

Área Farmacéutica, Marisa Martínez. Hospital Alemán. Buenos Aires.

Implementación de Metas Internacionales como camino para la Seguridad de Paciente.

Introducción general y aplicación en Farmacia (Metas 3 y 6)

JUEVES 30/11

10.30 – 12.30 hs Mesa redonda “Microbiota en la salud y la enfermedad”

Coordinador:

Dr. Oscar Laudanno. Jefe del Servicio de Gastroenterología. Instituto Lanari, UBA.

Disertantes:

Dr. Gabriel Vinderola. Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, UNL-CONICET), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe.

Microbiota intestinal: una variable “variable” en la investigación.

Prof. Dr. Juan A. Sorda. Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Trasplante de microbiota intestinal.

Lic. Juliana Bernacchia. Laboratorio Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), UBA-CONICET.

Presentación del trabajo científico (1): Acción directa de microorganismos intestinales en líneas celulares de cáncer colorrectal.

VIERNES 01/12

11.00 – 12.00 hs Conferencia “Una dulce aventura desde el descubrimiento inesperado hacia el diseño de nuevas terapias en cáncer y enfermedades autoinmunes”

Coordinador: Dra. Rosana Marta

Disertante: Dr. Gabriel Rabinovich

Laboratorio de Glicomedicina, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME; CONICET) y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Programa Científico

	Casos Clínicos		Investigación Básica		Investigación Clínica		Trabajos destacados
--	----------------	--	----------------------	--	-----------------------	--	---------------------

MIÉRCOLES 29 DE NOVIEMBRE	
Presentación de trabajos científicos Mesa 1. Coordinadores Dres. García S. – López R.	
8.30 – 8.40 hs	(37) Nocardiosis pulmonar como diagnóstico diferencial en paciente inmunosuprimido con nódulo pulmonar solitario - a propósito de un caso
8.40 – 8.50 hs	(4) Estudio de control de amplicones contaminantes en el área de biología molecular
8.50 – 9.00 hs	(10) Asociación entre colitis isquémica e infección por <i>Clostridium difficile</i>
9.00 – 9.15 hs	(21) Adenosín monofosfato cíclico (AMPC) contenido en vesículas extracelulares y en orina asociado a la progresión en la poliquistosis renal autosómica dominante
9.15 – 9.25 hs	(36) Carcinoma papilar de tiroides tipo folicular con comportamiento anaplásico-a propósito de un caso
9.25 – 9.35 hs	(5) La desoxihipusina sintasa de <i>Trypanosoma cruzi</i> : búsqueda computacional de nuevos inhibidores tripanocidas.
9.35 – 9.50 hs	(19) Primer año de experiencia de la "Unidad de Rápido Diagnóstico y Breve Estadía" del Instituto Lanari
9.50 – 10.05 hs	(8) El ADN libre (cell-free(cf) DNA) como marcador pronóstico en Mielofibrosis y su participación en el circuito inflamatorio
10.05 – 10.15 hs	Acto de apertura. Dra. Rosana Marta
10.15 – 10.30 hs	Coffee break
Mesa Redonda "Seguridad del paciente" Coordinador Dr. Suárez JP.	
10.30 – 10.50 hs	Área Médica Facundo Jorro-Barón.
10.50 – 11.10 hs	Área Bioquímica Karina Fiezzoni.
11.10 – 11.30 hs	Área Enfermería Cirlia Álvarez
11.30 – 11.50 hs	Área Farmacéutica Marisa Martínez
11.50 – 12.30 hs	Espacio de discusión
12.30 – 13.30 hs	Almuerzo libre
Presentación de trabajos científicos Mesa 2. Coordinadores Dres. Miranda M. – lungman A.	
13.30 – 13.40 hs	(26) Cristales de la muerte: importancia de su hallazgo en el paciente crítico
13.40 – 13.55 hs	(24) Quedarse solo en casa. Comportamientos relacionados a la separación del dueño en perros domésticos (<i>Canis familiaris</i>)
13.55 – 14.05 hs	(38) Neoplasia mieloproliferativa de presentación atípica en una paciente joven
14.05 – 14.15 hs	(11) Eventos adversos endocrinológicos en pacientes mayores de 60 años con cáncer tratados con anticuerpos monoclonales
14.15 – 14.25 hs	(39) Diálisis por rabdomiólisis secundaria a infección viral y estatinas
14.25 – 14.35 hs	(16) Efectos metabólicos de las células de cáncer de mama T47D en tejido adiposo mamario
14.35 – 14.45 hs	(20) Respuesta al ejercicio incremental en la hipoventilación aveolar central
14.45 – 14.55 hs	(40) Aneurisma aórtico infectado y dificultades en su tratamiento

JUEVES 30 DE NOVIEMBRE

Presentación de trabajos científicos Mesa 3. Coordinadores Dres. Oddo E. – Grinberg A.	
8.30 – 8.40 hs	(13) Efecto anti-tumoral de <i>Aloysia polystachya</i> en cáncer colorrectal
8.40 – 8.50 hs	(2) Descompensación Psicótica en el contexto de internación en el Hospital general. Toma de decisiones cuando el juicio se encuentra comprometido.
8.50 – 9.00 hs	(7) Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prevención y el tratamiento de lesiones por presión en el Instituto Lanari
9.00 – 9.10 hs	(15) Alteración del citoesqueleto de megacariocitos durante la producción de plaquetas inducida por drogas utilizadas en Neoplasias Mieloproliferativas
9.10 – 9.20 hs	(29) Tratamiento quirúrgico de masa centroabdominal como debut de enfermedad de Crohn - A propósito de un caso
9.20 – 9.30 hs	(17) Portación de carbapenemasas en un hospital universitario: análisis de resultados del seguimiento realizado durante 4 años.
9.30 – 9.40 hs	(34) Lesiones mucosas secundarias a dermatosis neutrofilicas: ¿Síndrome de Sweet atípico?
9.40 – 9.50 hs	(23) La nistatina como inhibidor del transporte de arginina en <i>Trypanosoma cruzi</i> y su potencial reposicionamiento contra la enfermedad de Chagas
9.50 – 10.00 hs	(18) Reversión del déficit cognitivo mediante ventilación mecánica no invasiva en paciente con hipoventilación alveolar central
10.00 – 10.15 hs	(22) Determinación de valores de referencia del hemograma
10.15 – 10.25 hs	(31) Cryptococcoma hipofisario: un extraño caso de hipofisitis granulomatosa
10.25 – 10.40 hs	(6) Efecto de leptina sobre adipocitos y su impacto sobre la expresión del coactivador RAC3
10.40 – 11.00 hs	Coffee break
Mesa Redonda “Microbiota en la salud y la enfermedad” Coordinador Dr. Laudanno O.	
11.00 – 11.20 hs	Dr. Gabriel Vinderola
11.20 – 11.40 hs	Dr. Juan Sorda
11.40 – 11.55 hs	Presentación trabajo científico (1) Acción directa de microorganismos intestinales en líneas celulares de cáncer colorrectal
11.55 – 12.30 hs	Espacio de discusión
12.30 – 13.30 hs	Almuerzo libre

VIERNES 1 DE DICIEMBRE

Presentación de trabajos científicos Mesa 4. Coordinadoras Dras. Costas M. – Santoro P.	
8.30 – 8.40 hs	(30) ¿Cómo afecta el estrés en la desregulación emocional y la inatención e hiperactividad en población con rasgos clínicos y subclínicos?
8.40 – 8.50 hs	(28) Síndrome de May Thurner: a propósito de un caso
8.50 – 9.00 hs	(3) Artritis reumatoidea de inicio tardío recibe terapias menos agresivas que la AR de inicio temprano en una cohorte argentina
9.00 – 9.10 hs	(25) Vía TRH-leptina como mediadora de la hipertrofia del ventrículo izquierdo: acción directa sobre el cultivo de células cardíacas
9.10 – 9.20 hs	(32) Enfermedad de Erdheim Chester con manifestación aislada en sistema nervioso central
9.20 – 9.35 hs	(12) Nuestra experiencia en la implementación del diagnóstico de Trombocitopenias hereditarias por secuenciación masiva de genes (NGS)
9.35 – 9.45 hs	(33) Absceso pituitario, reporte de un caso
9.45 – 9.55 hs	(27) Cuantificación del contenido iónico renal en HSS mediante análisis de activación de neutrones. Efecto de la ovariectomía e ingesta de sodio
9.55 – 10.05 hs	(35) Doble positividad de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en paciente con granulomatosis eosinofílica con poliangeitis
10.05 – 10.20 hs	(9) Registro Argentino <i>Helicobacter pylori</i> : efectividad de las terapias de primera y segunda línea
10.20 – 10.35 hs	(14) Mediadores solubles del plasma de pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas: efecto sobre la megacario/trombopoyesis e influencia del Ruxolitinib
10.35 – 11.00 hs	Coffee break
11.00 – 12.00 hs	Conferencia central. “Una dulce aventura desde el descubrimiento inesperado hacia el diseño de nuevas terapias en cáncer y enfermedades autoinmunes”. Dr. Gabriel Rabinovich
12.00 – 12.10 hs	Palabras de cierre
12.10 – 12.40 hs	Espectáculo artístico “Dos Al Rojo”
12.40 – 13.40 hs	Lunch de camaradería

Miércoles 29 de noviembre

Mesa Redonda: “Seguridad del paciente”

Coordinador: Dr. Juan Pablo Suárez

Disertantes:

- Área médica: Facundo Jorro-Barón

Médico Terapia Intensiva del Hospital Pedro de Elizalde. Investigador en Calidad y Seguridad del Paciente del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Faculty del Institute for Healthcare Improvement

Seguridad del paciente y gestión de riesgo

- Área bioquímica: Karina Fiezzoni

Aseguramiento de la Calidad del Laboratorio Central del Hospital Alemán. Buenos Aires.

Meta 1: Identificación de pacientes y muestras. El espacio intersticial de todos los procesos

La Meta N°1: “Identificación de pacientes y sus muestras” tiene un alto impacto en la seguridad del paciente.

Los errores en esta instancia son potencialmente graves, pueden ocurrir en todas las etapas de diagnóstico y tratamiento. Frecuentemente indetectables, se asocian a complicaciones por errores en medicación, intervenciones, pruebas diagnósticas y transfusiones.

La mayor dificultad se presenta en las múltiples instancias en que los pacientes deben ser identificados por diferentes operadores sobrecargados de actividades en entornos que facilitan las equivocaciones. Definir la identificación unívoca, protocolizar su uso y capacitar a los operadores es tan importante como entender el contexto y su impacto en el compromiso y adherencia para identificar pacientes y muestras.

- Área Enfermería: Cirlia Álvarez

Clínica y Maternidad Suizo Argentina. FUNCEI, Fundación Hospitalaria y ATISPA.

Medidas de prevención de Infecciones asociadas al Cuidado de la Salud (IACS) dentro de la UCI.

Resumen: Las Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IACS) representan un problema sanitario controlable que afecta a pacientes hospitalizados y que, además de prolongar el tiempo de estancia, aumentan la morbilidad y los costos para el sistema sanitario y para la comunidad en general.

Las IACS, presentan signos y síntomas asociados según el órgano afectado y básicamente desde el punto de vista del programa de control de infecciones los indicadores epidemiológicos evaluados diariamente en las UCI son los asociados a factores de riesgo como los siguientes: neumonías asociadas al respirador (NAR), bacteriemias relacionadas a catéteres venosos central (BACVC), infecciones urinarias (relacionadas al uso de sonda vesical). La implantación temprana de medidas de prevención de control de infecciones, acompañadas de las técnicas asépticas ANTT® (*aseptic non touch technique*), por sus siglas en inglés, la técnica aséptica sin contacto, “No tocar” y la evaluación diaria de cumplimiento de las técnicas y procedimientos, retrasa la aparición de estos tipos de infecciones.

- Área farmacéutica: Marisa Martínez

Farmacéutica de calidad. Departamento de Diagnóstico del Hospital Alemán. Buenos Aires.

Implementación de Metas Internacionales como camino para la Seguridad de Paciente. Introducción general y aplicación en Farmacia (Metas 3 y 6)

Las Metas Internacionales de Seguridad del Paciente son estrategias para acreditar la calidad y seguridad de la atención de hospitales y clínicas. Al adoptar estas acciones trabajamos con objetivos claros y eso nos permite transmitir esa seguridad en todos los ámbitos en los cuales nos relacionamos. “Prácticas seguras llevan a atenciones seguras de nuestros pacientes”.

Calidad en ámbito de salud es una forma de trabajo sistemática con objetivos definidos, con centro en el paciente apoyados en los sistemas, procesos y trabajo en equipo que permiten tomar mediciones y decisiones. Aplicar las metas internacionales es trabajar con calidad desde el inicio, ya que nos da el ABC que nos sirve no solo para el ámbito farmacéutico, sino también para el ámbito diagnóstico. Nos aporta un marco de referencia. Se puede extrapolar a cualquier servicio.

Si bien hay varias definiciones de Seguridad de Paciente, haré referencia a que, es una disciplina de la atención de la salud cuyo objetivo es prevenir y reducir los riesgos, errores y daños que sufren los pacientes durante la prestación de la asistencia sanitaria (en este caso proceso de medicación). Para ello, es clave la mejora continua basada en el aprendizaje a partir de los errores y eventos adversos.

Dentro las metas internacionales, la meta 3 “Medicación segura y manejo de medicamentos de alto riesgo”, es la que nos guiará en las medidas a tomar para la prevención de errores en medicación y disminución de los eventos adversos. Las medidas de seguridad abarcan todo el proceso de medicación desde la selección, almacenamiento, prescripción/ validación, dispensa a sitios asistenciales, administración y monitoreo/ farmacovigilancia.

La meta 6 también nos aplica ya que la prevención del riesgo de caídas está asociada a la condición del paciente y en general, éstos están polimedicados.

Iniciativas de mejora aplicadas en nuestra institución.

- Área de almacenamiento y preparación de medicación: Acceso restringido, limpieza, orden, rotulación sitios almacenamiento.
- Medicación de paciente internado: Identificación de box paciente y toda su medicación incluyendo multidosis.
- Medicación controlada y alto riesgo: Identificación, almacenamiento bajo llave con responsable, registros de administración y seguimiento.
- Medicación con cadena de frío: almacenamiento correcto sólo medicación, rotulado, control de T°.
- Manejo de Antisépticos: almacenamiento y cantidades.
- Conciliación de medicación y vigilancia farmacéutica.
- Conjunto de actividades de mejora para la prevención de caídas, valoración, registro, entre otros.

Jueves 30 de noviembre

Mesa Redonda: “Microbiota en la salud y la enfermedad”

Coordinador: Dr. Oscar Laudanno

Disertantes:

-Dr. Gabriel Vinderola

Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, UNL-CONICET), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe.

Microbiota intestinal: una variable “variable” en la investigación

La “flora intestinal” fue durante mucho tiempo solo la punta del iceberg del complejo, variable y dinámico ecosistema de bacterias, levaduras, hongos, virus, arqueas y protozoarios del intestino, conocidos colectivamente como la “microbiota intestinal”. El vertiginoso desarrollo del conocimiento en la temática en las últimas dos décadas ha colocado a la microbiota intestinal en la interfase entre la salud, la enfermedad, la alimentación, el estilo de vida y el metabolismo de los medicamentos, los aditivos alimentarios y los xenobióticos en general. El concepto de disbiosis, considerado históricamente como un “desequilibrio” de la microbiota, se está resignificando para ser considerado como una disminución de la diversidad y abundancia microbiana y de sus funciones, sin embargo, existen nichos ecológicos donde esta interpretación no aplica, como lo es el intestino del bebé en los primeros meses de vida o la vagina, donde los estados saludables se relacionan a la dominancia, y no a la diversidad, de grupos microbianos como las bifidobacterias y los lactobacilos, respectivamente. Si bien se aloja en la luz del intestino, con variable grado de adherencia al moco, la microbiota intestinal se considera “medio externo”, y por lo tanto su composición taxonómica se encuentra fuertemente influenciada por la alimentación, la genética y el estilo de vida en general, y por lo tanto puede ser altamente variable entre individuos. Por otro lado, no hay aún consenso de lo que caracteriza a una microbiota intestinal saludable, como tampoco cuál es la microbiota que caracteriza cada una de las enfermedades crónicas con las cuales se la ha relacionado. El fenómeno de “redundancia metabólica” implica que diferentes especies pueden cumplir funciones similares, por lo que sería más estable monitorear las funciones (producción de ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores, vitaminas), que a la composición taxonómica de la microbiota. Sin embargo, tampoco hay consenso aún de cuáles son los valores de referencia, o saludables, de estos parámetros. Otros parámetros de interés como la diversidad o la riqueza genética tampoco tienen valores consenso de referencia. A pesar de las limitaciones metodológicas y de interpretaciones cuantitativas, la incorporación de la variable “microbiota” a la investigación clínica, permite un entendimiento integral nunca antes visto de la salud y la enfermedad.

-Dr. Juan Sorda

Médico Consulto del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. Director del Curso Universitario de Gastroenterología. Director del Curso Universitario de Hepatología, UBA. Profesor consulto, UBA.

Trasplante de microbiota intestinal

El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. En el tracto intestinal humano habitan una gran variedad de bacterias, virus,

parásitos y arqueas que usualmente funcionan en simbiosis con el huésped. De esta manera la microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo y es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición. La microbiota intestinal es una de las comunidades más densamente pobladas. Supera en casi 100 veces el número de células del organismo y posee cerca de 1000 especies distintas. En el intestino grueso de los mamíferos la cifra de microorganismos se eleva a 10¹²-10¹⁴. El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria. Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se lo conoce como microbioma. A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del huésped a estos cambios se la denomina disbiosis. Ese quiebre en la convivencia entre el huésped y la microbiota se la ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica, esclerosis múltiple, infecciones en el paciente cirrótico, enfermedades autoinmunes hepáticas, etc.

Una de las consecuencias de la disbiosis es el incremento de la permeabilidad intestinal y a partir de esa alteración, la translocación bacteriana (TB). La TB se define como la migración de bacterias o productos bacterianos desde la luz intestinal a los nódulos linfáticos mesentéricos u otros órganos o sitios extraintestinales. Se ha hipotetizado que la TB es el mecanismo principal en la patogénesis de infecciones, de algunas enfermedades definidas como autoinmunes y del estado de endotoxemia metabólica que acompaña, por ejemplo, al síndrome metabólico.

Las recientes investigaciones sobre el microbioma humano han producido un enorme impacto en la interpretación de la relación que mantiene la población de bacterias del tracto gastrointestinal y su potencial relación con la salud y la enfermedad. Hasta la fecha las investigaciones clínicas, estudios traslacionales y modelos animales han identificado sorprendentes e intrigantes asociaciones entre alteraciones del microbioma y algunas enfermedades. No obstante, de estos hallazgos, se han desarrollado limitadas aplicaciones terapéuticas. La ingestión de prebióticos, probióticos y/o simbióticos han sido un atractivo medio para modificar la composición gastrointestinal bacteriana, pero faltan evidencias sólidas sobre la eficacia, especialmente por la baja calidad de las pruebas clínicas desarrolladas. Por otro lado, la resolución de la infección por *Clostridioides difficile* mediante el trasplante de microbiota fecal (TMF), abrió un panorama hasta ahora ignorado sobre cómo la modificación de la microbiota puede prevenir, mejorar o curar distintos estadios de enfermedades. El trasplante de microbiota fecal consiste en la infusión de heces procesadas de un dador sano al tubo digestivo de un receptor con el fin de tratar una enfermedad específica asociada con alteración de la microbiota intestinal.

Cabe destacar que más de 250 proyectos de investigación, incluyendo estudios clínicos, están siendo llevados a cabo bajo los auspicios del Instituto Nacional de Salud (NIH) de USA y de compañías farmacéuticas y de biotecnología. Además de la infección por *Clostridioides difficile*, otros atractivos blancos terapéuticos del TMF están siendo investigados actualmente; incluyen enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, complicaciones de la cirrosis, síndrome metabólico, enfermedad del huésped vs el injerto, la colonización intestinal por microorganismos multirresistentes, el síndrome de intestino irritable, esclerosis múltiple, etc.

Además de las bacterias, una substancial cantidad de virus colonizan el intestino y son denominados como viroma intestinal. El viroma está compuesto por virus eucarióticos y procarióticos, incluyendo virus que infectan células humanas, virus que infectan microbios (así como bacterias, hongos y arqueas), y virus que son derivados del ambiente y de la dieta. Similar al microbioma bacteriano, el viroma también juega un importante rol en la patogénesis de algunas enfermedades como la enfermedad inflamatoria

intestinal, la infección por *Clostridioides difficile*, obesidad, diabetes, infección SARS-CoV2, enfermedades hepáticas, cáncer colorrectal y estados de malnutrición. En la actualidad está tomando un interés creciente el trasplante del viroma con resultados auspiciosos en la infección por *Clostridioides difficile*. En un estudio en humanos, el filtrado fecal de donantes sanos que tenían bacteriófagos, pero no bacterias vivas, tuvo éxito en el tratamiento de cinco pacientes con infección recurrente por *Clostridioides difficile*. Probablemente el trasplante de viroma fecal sea un procedimiento más seguro al evitar bacterias vivas.

Otro grupo de enfermedades del tubo digestivo que han despertado interés en el estudio de la microbiota y su modificación son las enfermedades inflamatorias. Algunos estudios han mostrado, tanto en la colitis ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn, resultados interesantes con el TMF. Se ha observado aproximadamente un 30% de remisión clínica y endoscópica de la CU en aquellos casos refractarios a los tratamientos convencionales. No obstante, otros investigadores han comunicado resultados contradictorios mostrando ineficacia con esta alternativa terapéutica. La evidencia acerca del uso del TMF para mantener la remisión clínica o endoscópica en la CU, así como sobre el riesgo asociado de eventos adversos y la mejoría en la calidad de vida es aún incierta. Ello también plantea la necesidad de identificar y definir más claramente que grupo de pacientes serían beneficiados y cuál sería la microbiota óptima para ser trasplantada.

Aunque aún no está claramente identificada las características de la microbiota intestinal en pacientes obesos, se ha observado un rol importante en la modulación de la homeostasis energética. Se ha ensayado la modificación de la microbiota intestinal mediante el TMF en pacientes obesos y en modelos animales observándose cambios metabólicos favorables. Entre ellos, se destacan la disminución de la resistencia insulínica, la disminución de las concentraciones séricas de HbA1c, la disminución de peso y la modificación de la composición de la microbiota del receptor. No obstante, estos cambios favorables metabólicos, son transitorios debido a la resiliencia de la microbiota del receptor. Este, es otro aspecto de relevancia a considerar para alcanzar una modificación permanente de la microbiota.

El TMF también se ha ensayado en algunas complicaciones de la cirrosis como la hepatitis alcohólica y la encefalopatía portosistémica. La hepatitis alcohólica constituye uno de los mejores ejemplos de una profunda alteración de la microbiota, de permeabilidad intestinal y de endotoxemia. En esta severa condición el TMF mostró un impacto favorable en la sobrevida. El TMF, si se realiza de forma correcta, es considerado un procedimiento seguro, bien tolerado y sin prácticamente efectos adversos a corto plazo. Sin embargo, las evidencias disponibles en cuanto a seguridad a largo plazo son limitadas. Es esencial establecer protocolos bien definidos sobre los criterios que deben reunir los potenciales donantes, la conservación de la muestra en el banco de microbiota, la preparación del receptor, las vías de administración, como así una estrecha evaluación sobre los efectos adversos a corto y a largo plazo. La Administración de Alimentos y Medicamentos de USA (FDA) aprobó dos productos derivados de microbiota fecal humana donada por personas sanas para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*. Ambos fueron utilizados para evitar la recidiva de la infección. El producto Rebyota se administra por vía rectal posterior a la finalización del tratamiento con antibióticos con el objetivo de disminuir la recurrencia de la infección dentro de las 8 semanas posteriores a la resolución de la infección. Teniendo en cuenta dos ensayos clínicos, la tasa de éxito fue del 70,6%. El otro producto denominado Vowst, el cual se administra por vía oral, también fue aprobado para la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile*. La recurrencia fue del 12,4%. A pesar de que ambos productos son elaborados a partir de personas calificadas pueden conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos como la potencialidad de provocar reacciones adversas por alérgenos alimentarios. Aún, estos productos no han sido utilizados en los casos de infección por *Clostridioides*

difficile refractaria. También podrían ser utilizados en enfermedades sistémicas asociadas con alteración de la microbiota.

El TMF ha demostrado que la manipulación de la microbiota y tal vez de sus productos modifica el curso natural de algunas enfermedades. La infección por *Clostridioides difficile* es la aplicación más aceptada y es considerado por la mayoría de las guías internacionales como una precisa indicación en situaciones clínicas específicas. Estos resultados ponen en perspectiva la indicación de este procedimiento en otros trastornos digestivos y extradigestivos asociados con disbiosis.

Presentación del trabajo científico: “Acción directa de microorganismos intestinales en líneas celulares de cáncer colorrectal”

-Lic. **Juliana Bernacchia**. Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis. IDIM, UBA-CONICET

Viernes 1 de diciembre

Conferencia central

Dr. Gabriel Rabinovich

Laboratorio de Glicomedicina, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME; CONICET) y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Coordinadora: Dra. Rosana Marta

Una dulce aventura desde el descubrimiento inesperado hacia el diseño de nuevas terapias en cáncer y enfermedades autoinmunes

Recientes hallazgos revelan la importancia del glicoma- repertorio de carbohidratos presentes en células y tejidos- en un amplio espectro de procesos fisiológicos y patológicos. La responsabilidad de descifrar la información codificada por dichas estructuras recae sobre lectinas endógenas, cuya expresión se halla regulada en procesos inflamatorios, infecciosos, cardiovasculares y neoplásicos. Las galectinas, una familia de proteínas conservadas a través de la evolución modula fenómenos celulares a través de la formación de complejos supramoleculares con receptores glicosilados de la superficie celular. Nuestro laboratorio investiga el impacto de interacciones multivalentes entre galectinas y glicanos en el control de programas celulares inmunológicos y vasculares e intenta capitalizar estos hallazgos para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. En este contexto identificamos funciones biológicas claves de galectina-1, un miembro prototípico de esta familia, en la resolución de la respuesta inflamatoria, promoción de escape tumoral y modulación de procesos infecciosos a través del control diferencial del destino y funcionalidad de células de la inmunidad innata y adaptativa. A su vez, identificamos circuitos dependiente de la interacción de galectina-1 y glicanos en programas vasculares en cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas. El camino recorrido, desde el descubrimiento inesperado hacia el diseño de nuevas tecnologías refuerza la importancia de la ciencia básica como motor ineludible para la transferencia de conocimientos.

01. ACCIÓN DIRECTA DE MICROORGANISMOS INTESTINALES EN LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER COLORRECTAL

Bernacchia JL (1,2), Palma AG (1,2), Rosa FD (1,2), Lira MC (1,2), De Paulis AN (3), Mangieri N (3), Bertona E (3), Fernández M (3), Sambresqui A (4), Laudanno O (4), Vázquez-Levin M (5), Rubio MF (1,2), Costas MA (1,2).

1. *Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. *Servicio de Microbiología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

4. *Servicio de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

5. *Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET.*

Numerosas evidencias demuestran la importancia del microbioma, principalmente por su acción inmunológica, en el desarrollo de múltiples enfermedades, como el cáncer colorrectal (CCR). De acuerdo con trabajos previos, bacterias como *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*), entre otras, tienen una alta prevalencia en pacientes con CCR en comparación con la población normal.

En este trabajo investigamos las posibles vías y señales que pueden contribuir al desarrollo del CCR por la acción directa de las bacterias sobre células de cáncer colorrectal, en ausencia de señales adicionales del sistema inmunitario.

Comenzamos determinando la cantidad total de genes que estaban up o down regulados ($\log FC > 1$ o < -1), según los datos de RNAseq, en experimentos con la línea celular DLD-1 de CCR infectada con *E. coli* durante 2 h o *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico (ETBF) durante 2 a 24 h a multiplicidad de infección (MOI): 500 (base de datos GSE130152). Luego, realizamos un análisis bioinformático de sobrerepresentación utilizando la herramienta bioinformática *ConsensusPathDB*. Descubrimos que ETBF up regula 525 genes implicados en procesos como la migración celular, la respuesta inflamatoria y la transcripción de genes del ciclo celular mediada por FOXO ($p < 0,05$). Mientras que *E. coli* up regula 2249 genes, la mayoría de ellos implicados en las vías de señalización TNF, NF- κ B, MAPK e inflamatorias ($p < 0,05$). Curiosamente, según lo determinado por los diagramas de Venn, ETBF y *E. coli* comparten 231 genes up regulados y 414 genes down regulados. Para confirmar la probable incidencia de estas bacterias en el desarrollo de CCR, analizamos la presencia de ambas, utilizando la puntuación LDA (análisis discriminante lineal) en neoplasias colorrectales de la base de datos GMrepo de metagenomas intestinales humanos y encontramos que

tienen LDA > 4 , por lo tanto, están fuertemente involucrados. Con el objetivo de confirmar los resultados obtenidos por análisis bioinformático, realizamos experimentos de infección de la línea celular de CCR humano HCT116 con microorganismos de muestras fecales de personas sanas (control) o con CCR de pacientes del Instituto Lanari. En primer lugar, hicimos ensayos de supervivencia y crecimiento celular mediante tinción con cristal violeta y determinación de absorbancia a 570 nm luego de la infección por 4 h e incubación durante 24 o 48 h con muestras de CCR o pacientes control a una MOI de 5, 10 o 15 (aeróbicos más anaeróbicos). Encontramos que todas las muestras inducen la muerte celular a las 24 h, no más del 50 +/- 10 % para MOI 15. Sin embargo, las células sobrevivientes continuaron proliferando. A través de ensayos de inmunofluorescencia (IF) con una MOI 5, encontramos que todas las muestras indujeron la translocación nuclear de NF- κ B, β -catenina y el coactivador del receptor nuclear RAC3, que se expresa altamente en células madre cancerosas. Sin embargo, la β -catenina nuclear se incrementó significativamente en las células estimuladas con muestras de CCR respecto al control (40 +/- 15%), donde también se observó una mayor expresión de Vimentina ($p < 0,05$) y una disminución de la E-cadherina, ($p < 0,05$) por IF, compatibles con un incremento de la transición epitelio-mesenquimática (TEM).

Concluimos que existen señales oncogénicas, TEM y vías independientes del sistema inmunitario que podrían ser inducidas directamente por bacterias en las células epiteliales colorrectales, contribuyendo al CCR.

02. DESCOMPENSACIÓN PSICÓTICA EN EL CONTEXTO DE INTERNACIÓN EN EL HOSPITAL GENERAL. TOMA DE DECISIONES CUANDO EL JUICIO SE ENCUENTRA COMPROMETIDO

Agranatti A (1), Catri L (2), Ricciardelli S (1)

1. *Salud Mental.*

2. *Servicio Sociales.*

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Resumen: En el presente trabajo se abordarán aspectos relacionados a los procesos de valoración en la toma de decisiones vinculadas a tratamientos en salud. Se hará foco en los diferentes dominios psicológicos a considerar cuando existe un trastorno psiquiátrico severo con afectación en la capacidad judicial. Se plantearán interrogantes que acontecieron durante el seguimiento del caso como lo son la proporcionalidad, racionalidad y alcance de los diferentes tratamientos médicos conforme a las características de la paciente. Objetivo: Brindar información actualizada a partir de un caso clínico sobre el proceso de toma de decisión, y los conceptos de capacidad y competencia de paciente.

Diseño del estudio: Presentación de caso clínico. Para ello se realiza un análisis retrospectivo del historial clínico de la paciente en suma a una revisión bibliográfica en diversos motores de búsqueda de artículos médicos utilizando los siguientes criterios: "capacidad en toma de decisiones", "competencia" "consentimiento informado" "proporcionalidad terapéutica".

Caso clínico: Paciente de género femenino de 55 años que accede a servicio de emergencias por presentar conductas desorganizadas e ideación delirante polimorfa en contexto de probable esquizofrenia. Familiar realiza presentación judicial días previos solicitado evaluación por servicio de salud mental y toma de conducta terapéutica. Es evaluada en domicilio y se indica internación psiquiátrica posterior a evaluación clínica. Se admite por guardia a fin de desestimar etiología orgánica del cuadro solicitado por oficio judicial. De la evaluación clínica se interpreta que la paciente estaba cursando un infarto agudo de miocardio (IAM) al mismo tiempo que descompensación de cuadro psiquiátrico. Presentó negativa a tratamientos propuestos. Se da a la fuga ante negativa por parte del equipo médico de otorgar alta clínica. La fuerza policial da con el paradero de la paciente y la redirigen al hospital. Posterior a la fuga es evaluada por servicio de salud mental. Se modifica plan de medicación. Se niega a realizarse cateterismo. Persiste desorganización en el discurso y dificultad en poder comprender la situación de enfermedad y desorganización conductual. Se trabaja interdisciplinariamente a fin de abordar el caso y evaluar la proporcionalidad de tratamiento en este caso.

Conclusión: La descompensación psicótica en el/la paciente internado/a por una entidad clínica corresponde a una situación de muy difícil abordaje. Es importante conocer las implicancias de la competencia del/la paciente y entender en qué situaciones puede verse afectada. Se debe bregar por que el/la afectada/o participe en la toma de decisiones en lo que a su salud respecta. Considerar herramientas de valoración de la competencia ya sea como instrumento clínico de relevancia o entidad de soporte legal.

03. ARTRITIS REUMATOIDEA DE INICIO TARDÍO RECIBE TERAPIAS MENOS AGRESIVAS QUE LA AR DE INICIO TEMPRANO EN UNA COHORTE ARGENTINA.

Pérez N (1), Gargiulo MA (1), Khoury M (2), Suárez L (1), Correa MA (3), Pera M (4), Saravia N (5), Gómez G (1)

1. *Servicio de Inmunología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *Docencia e Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

3. *Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Buenos Aires.*

4. *Servicio de Reumatología, Hospital Ángel Cruz Padilla, Tucumán.*

5. Servicio de Reumatología, Hospital Tornú, Buenos Aires.

Introducción: Cuando la AR comienza después de los 60 años se denomina artritis reumatoidea de inicio en el anciano ("elderly-onset rheumatoid arthritis", EORA) y cuando se inicia antes, artritis reumatoidea de inicio en el joven ("young-onset rheumatoid arthritis", YORA). Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar diferencias en las características clínicas, evolución y elección terapéutica entre los pacientes con AR de inicio antes o después de los 60 años en cuatro centros de Argentina.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional de pacientes con diagnóstico de AR atendidos en forma consecutiva desde el 1° de agosto de 2021 hasta el 31 de marzo de 2022 en cuatro centros de Argentina. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con inicio de síntomas posterior al 1° de enero del 2010, a partir del cual se contaba con disponibilidad en el país de bDMARDs, que cumplían criterios de clasificación del ACR-EULAR 2010 para AR. Se excluyeron pacientes con superposición con otra enfermedad del tejido conectivo excepto Síndrome de Sjögren. Según edad de inicio de la enfermedad, antes o después de los 60 años, se clasificó a los pacientes en grupos YORA y EORA, respectivamente. Se revisaron las historias clínicas para recolectar datos sociodemográficos, comorbilidades, manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico y la presencia de factor reumatoideo y/o anti CCP (cyclic citrullinated peptide). Se consignaron los tratamientos recibidos. Al momento de la última visita se registró el número de articulaciones tumefactas y dolorosas y la actividad de la enfermedad por el paciente y el médico mediante una escala visual análoga (EVA) numérica de 0 a 10. Se evaluó la presencia de manifestaciones extraarticulares, erosiones radiográficas y estado funcional mediante el HAQ-DI. Se definió remisión como la ausencia de enfermedad activa medida por DAS 28 \leq 2.6 o CDAI \leq 2.8 o SDAI \leq 3.3, según médico tratante. Se consignó el tiempo hasta lograrla. Resultados: Se analizaron 102 pacientes con AR. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de $56 \pm 15,2$ años. La mediana en la demora diagnóstica fue de 4,9 (2,1-7,6) meses. Se encontraron diferencias significativas en la etnia con mayor proporción de amerindios en el grupo YORA y de blancos en el grupo EORA. El grupo EORA tuvo significativamente una mayor proporción de tabaquistas y de pacientes con antecedentes cardiovasculares. El grupo EORA tuvo mayor proporción de pacientes con inicio abrupto y con síntomas similares a la PMR. El uso de csDMARDs fue similar en los dos grupos: 48 pacientes (94,1 %) en YORA y 46 (90,2%), en EORA ($p=0,715$). Hubo diferencias significativas en la dosis máxima empleada de metotrexate, 21,9 mg (20-25) en grupo YORA vs 19 mg (15-25) en EORA ($p=0,0036$).

Conclusiones: La información disponible sobre las características clínicas, evolución y pronóstico de los

pacientes con EORA ha evolucionado en las últimas décadas desde su descripción inicial como una entidad benigna a la actual, como una forma de AR similar a YORA. Se han descrito los beneficios del tratamiento precoz en paciente con AR. En este trabajo, el empleo de DMARDs en el grupo EORA fue menos intensivo, sugiriendo que la edad avanzada constituye una barrera en la elección terapéutica. Se requiere de estudios prospectivos con evaluación de complicaciones y mortalidad para evaluar si el abordaje de los pacientes con EORA tiene que ser similar al resto de pacientes con AR.

04. ESTUDIO DE CONTROL DE AMPLICONES CONTAMINANTES EN EL ÁREA DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Branca BE (1,2), Riera NE (1,2), Toledo JE (1,2)

1. *Servicio de Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*
2. *IDIM, UBA-CONICET.*

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica aplicada en biología molecular que se basa en la amplificación de un fragmento de ADN. Para la reacción se utiliza un termociclador, un set de oligonucleótidos (cebadores o primers), una ADN polimerasa, nucleótidos tri-fosfatos y buffer de reacción apropiado. La técnica es altamente específica y sensible por lo que requiere una mínima cantidad de muestra para su realización. La elevada sensibilidad analítica de la PCR la hace susceptible a la contaminación. Dentro de los posibles contaminantes, existen los llamados amplicones que son productos de amplificación generados en reacciones previas y que pueden servir de moldes para reacciones futuras. Estos representan la principal fuente de contaminación del laboratorio de biología molecular debido a su estabilidad y elevada producción en cada reacción. La presencia de amplicones en un ensayo de PCR podría dar lugar a resultados falsos positivos generando un diagnóstico erróneo.

Nuestra hipótesis plantea que una correcta limpieza diaria de superficies permite eliminar la presencia de amplicones contaminantes que pueden dar lugar a falsos positivos. Con el objetivo de evaluar la eficiencia de los métodos descontaminantes usados en el laboratorio realizamos la búsqueda de amplicones contaminantes en los ensayos de biología molecular del servicio.

Para poder cumplir con los objetivos se propuso realizar la búsqueda de amplicones luego de la descontaminación de las superficies. Ésta se basa en aplicar una solución de alcohol al 70% v/v con un rociador sobre las superficies, y las mismas se secan por evaporación. Si este método no resulta efectivo se utiliza una solución de hipoclorito de sodio (NaClO) 10 % p/v.

Se hisoparon cuatro áreas del sector de trabajo: áreas de extracción de ácidos nucleicos, de preparación de mix de PCR, de amplificación y heladera de conservación de muestras y reactivos de PCR. La detección de amplicones de citomegalovirus (CMV) y poliomavirus BK se realizó por PCR cuantitativa en tiempo real con kits comerciales (CMV R-GENE® y BK R-GENE® de ARGENE®, BioMeriux, respectivamente) utilizando el equipo LightCycler 2.0, Roche®. De los polimorfismos de TPMT se seleccionó el p.Y240C, esto se realizó por PCR- RFLP, pero en este caso sin el uso de enzimas de restricción, utilizando el equipo Gene Cyclyer TM, BIORAD®. Mediante electroforesis, los amplicados del alelo p.Y240C, se revelaron en un gel de agarosa del 2% con bromuro de etidio visualizándose luego con luz UV. En los resultados de esta investigación no se detectó la presencia de amplicones en ninguna de las áreas que se hisoparon. No obstante, se evidenció la presencia de amplificaciones espurias que generaron "ruido de fondo" en la corrida en gel de agarosa al 2% para el alelo p.Y240C del área 4 (heladera/freezer).

En función de los resultados obtenidos una limpieza diaria con alcohol al 70% alcanzó para eliminar amplicones contaminantes. Específicamente para el área 4 sería importante implementar limpiezas con NaClO 10 %, y así mejorar la calidad de la PCR-RFLP. De esta manera, una correcta descontaminación de superficies y uso de materiales estériles ayuda a mejorar la fiabilidad de los resultados.

05. LA DESOXIHIPUSINA SINTASA DE TRYPANOSOMA CRUZI: BÚSQUEDA COMPUTACIONAL DE NUEVOS INHIBIDORES TRIPANOCIDAS.

Rengifo M (1,2), Digirolamo F (1,2), Maciel B (1,2), Sayé M (1,2), Miranda M (1,2), Reigada C (1,2), Pereira C (1,2).

1. *Laboratorio de Parasitología Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*
2. *IDIM, UBA-CONICET.*

La desoxihipusina sintasa (DHS, EC 2.5.1.46) cataliza la primera reacción de la formación de un aminoácido inusual llamado hipusina, encontrado solo en el factor de traducción 5^a (eIF5A). La hipusina se produce con la modificación post-traduccional sobre el grupo ξ -amino de un residuo específico de lisina en el eIF5A, para completar la activación del factor. Tanto eIF5A como la enzima DHS son esenciales para todos los organismos eucariotas para iniciar la traducción. Mientras en humanos la DHS es codificada por un único gen que genera un homotetrámero, en los tripanosomátidos se sabe que existen dos genes que codifican para la DHS, una sub-unidad activa catalíticamente (DHSc) y otra catalíticamente inactiva (DHSi), formando un

heterotetrámero. Sin embargo, la formación del mismo potencia la actividad de DHS más de 1000 veces en comparación con la actividad de la DHSc sola, y al menos en *Trypanosoma brucei*, esta enzima ha sido catalogada como esencial para la supervivencia del parásito. En *Trypanosoma cruzi*, el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, la DHS se encuentra en dos alelos, uno de 1410pb y otro más corto de 1038pb. Considerando las diferencias entre la enzima humana y la de los tripanosomátidos y su esencialidad, la hipótesis de este trabajo es que se puede identificar inhibidores de la DHS de *T. cruzi* (TcDHS) con actividad tripanocida. Para ello, se comenzó con un rastreo virtual por similitud en bases de datos que contienen principalmente drogas aprobadas para su uso en humanos, utilizando técnicas bioinformáticas (programa AutoDock Vina) y basadas en características estructurales de la enzima (molecular docking). Dado que la estructura de la TcDHS no se encuentra resuelta experimentalmente, se utilizó como blanco la DHS de *T. brucei*, que mostró cerca del 64% de identidad de secuencia. Se comparó la interacción de los sustratos de la DHS, espermidina y NAD⁺, y de todos los compuestos de las bases de datos SWEETLEAD y FDA (U.S. Food and Drug Administration), con la subunidad inactiva de la TcDHS. De los 15 compuestos obtenidos, se seleccionaron 3 posibles inhibidores, la Doxazosina, la Cefoperazona y el Tadalafil, cuyas energías de unión obtenidas se encuentran entre -6.7 y -9.9 Kcal/mol, obteniéndose valores menores o iguales a los calculados para los sustratos NAD⁺ (-7.2 Kcal/mol) y la espermidina (-3.7 Kcal/mol). Para cada uno de los compuestos se realizarán las pruebas de inhibición de TcDHS in vitro, y de actividad tripanocida en los distintos estadios de *T. cruzi*.

06. EFECTO DE LEPTINA SOBRE ADIPOCITOS Y SU IMPACTO SOBRE LA EXPRESIÓN DEL COACTIVADOR RAC3

Castellanos I (1,2), Rosa FD (1,2), Lira MC (1,2), Bernacchia JL (1,2), Quintanilla MF (1,2), Palma AG (1,2), Costas MA (1,2), Rubio MF (1,2)

1. Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.
2. IDIM, UBA-CONICET.

Los adipocitos son las células mayoritarias del estroma mamario y su estudio en el contexto de cáncer de mama ha tomado relevancia en los últimos años. La presencia de neoplasias desencadena cambios en el fenotipo de los adipocitos secretando moléculas que inducen la progresión tumoral, entre ellas la citoquina proinflamatoria TNF y leptina, esta última encargada de regular la ingesta de alimentos. Además, ambas proteínas se encuentran aumentadas en otras patologías, como la obesidad, enfermedad que se

considera un factor desencadenante del desarrollo de cáncer de mama. Dado la relevancia del tejido adiposo (TA) en el desarrollo tumoral, nuestro grupo estudia los mecanismos por los cuales se estaría alterando el fenotipo de los adipocitos. Hemos demostrado que la expresión del coactivador RAC3 se encuentra aumentada en TA circundante a cáncer de mama y su expresión está asociada al aumento de TNF. RAC3 es un regulador de la transcripción y es sobreexpresado por distintos tipos de cáncer.

En este trabajo estudiamos los niveles de expresión de leptina en adipocitos en el contexto del cáncer de mama y su relación con la expresión de RAC3.

Realizamos un análisis sistemático de 20 publicaciones, que cumplían con los parámetros de búsqueda, encontrando asociación entre los niveles séricos de leptina y la presencia de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (Z-test $Z=11.98$, $p<0.00001$). Luego analizamos los niveles de expresión de leptina en muestras de TA mamario de pacientes con cáncer de mama y observamos que las muestras que presentaban mayor expresión de RAC3 también presentan mayor expresión de leptina (alto RAC3: $111,3\pm 36,8$ vs bajo RAC3: $0,2\pm 0,09$, $p<0,05$). Luego estudiamos la expresión de leptina en explantos de TA mamario de ratones hembra C57BL/6J incubados con el medio condicionado (MC) de la línea tumoral de mama humana T47D y observamos un incremento en su expresión en comparación con la condición control (MC: $3,6\pm 1,7$ vs control: $1,0\pm 0,2$, $p<0,05$). Estos resultados nos llevaron a estudiar si leptina podía ser una de las señales que regulan la expresión de RAC3, para ello utilizamos la línea celular HEK293 humana que expresa el receptor de leptina, la cual fue transfectada con un vector reportero que posee el promotor de RAC3 río arriba del gen de la luciferasa y luego estimulamos con leptina (L1:100ng/ml y L2:200ng/ml) y observamos que ambas dosis inducen un incremento en la actividad de luciferasa (L1: $2,08\pm 0,11$ y L2: $2,48\pm 0,08$ vs B $1,00\pm 0,08$ $p<0,0001$). Previamente, reportamos que NF-kappaB es un factor de transcripción involucrado en la regulación de la expresión de RAC3, entonces estudiamos por inmunofluorescencia la presencia de la subunidad p65 en núcleo de adipocitos derivados de la línea murina 3T3-L1 luego de ser estimuladas con L1 por 15, 30 y 45 minutos, observando un aumento en la intensidad de la fluorescencia en núcleo de manera tiempo dependiente. Mediante ensayo de inmunoprecipitación de cromatina observamos que p65 es reclutado a las secuencias kappaB del promotor de RAC3 y este reclutamiento produce el desplazamiento de la deacetilasa HDAC1, represor transcripcional, de manera dosis dependiente. En conjunto, estos resultados sugieren que existiría una asociación entre los niveles de expresión de RAC3 y de leptina en el TA adiposo circundante a tumor de mama y que leptina podría ser una señal involucrada en el incremento de la expresión de RAC3 observada en el TA de pacientes con cáncer de mama.

07. CONOCIMIENTOS, ACTITUDES Y PRÁCTICAS SOBRE LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LESIONES POR PRESIÓN EN EL INSTITUTO LANARI

Franco C (1), Kwast L (2), Balacco G (3).

1. *Servicio de Enfermería.*
2. *Servicio de Cuidados Paliativos.*
3. *Servicio de Infectología.*

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Las lesiones por presión (LPP) son áreas de piel lesionada como resultado de una falta de irrigación sanguínea debida a la presión prolongada, que, si no se corrige, evoluciona a la necrosis del tejido afectado. La prevalencia mundial de este tipo de lesiones en internados, las cuales complican el cuadro general del paciente y prolongan el tiempo de estadía en el hospital, oscila entre 5 y 12%. El 95% de las LPP son prevenibles, por lo que deben hacerse esfuerzos en ese sentido.

En nuestra institución no disponemos de un protocolo que defina la conducta a seguir en cada una de las situaciones en las que nos encontramos día a día con los distintos tipos de lesiones que se producen en nuestros pacientes internados, lo que favorece la heterogeneidad en el criterio del cuidado de lesiones por decúbito dentro del plantel de enfermería. El objetivo del presente estudio fue indagar sobre los conocimientos, actitudes y prácticas que realiza el personal de enfermería del Instituto Lanari para prevenir y/o tratar las lesiones por decúbito en pacientes internados. Se realizó una encuesta al personal de enfermería de la institución con el fin de recopilar información acerca de la importancia que se le asigna a la prevención y tratamiento de las lesiones por decúbito y las conductas que cada profesional lleva adelante en la atención de estas lesiones. Para ello se utilizó un formulario de Google especialmente diseñado, que consistió en 7 preguntas con opciones de respuestas preestablecidas y 2 preguntas a desarrollar. El formulario fue enviado a 62 profesionales, de los cuales se obtuvieron 58 respuestas (93,5%). El 100% de los encuestados consideró que sí es importante la prevención y el tratamiento de las lesiones por presión (opciones: sí, no, no tanto).

A la preguntas: -Al ingreso de pacientes a internación realiza o vió realizar valoración del estado de la piel?, el 81% respondió que sí, el 8,6% que no y el 10,3% a veces.

-Registró o vió registros en la evolución de enfermería sobre el estado y tratamiento de las lesiones por presión?, el 56,9% respondió en ocasiones, el 31% siempre y el 12,1% nunca.

- En cuanto a si recibió capacitación institucional para el tratamiento de lesiones por presión el 39,7% respondió que sí y el 60,3% respondió que no. En relación al cuidado de la piel en pacientes que aún no tienen

lesiones, los productos utilizados fueron variados (talco, talco mentolado, vaselina, Platsul, aerosol siliconado). Dentro de las estrategias de cuidado, las más frecuentes fueron rotación de decúbito, vaselina, Platsul, curación con solución fisiológica.

Ante la pregunta ¿Considera importante que se implemente un protocolo de cuidado y prevención y tratamiento de lesiones de piel por decúbito en su institución?, el 98,3% respondió que sí, el 1,7% que le es indiferente y ninguno respondió que no. Ante la diversidad de criterios en el cuidado y tratamiento de la piel y de las lesiones y disponibilidad de guías nacionales e internacionales que pueden ser usadas como referencia, creemos importante la redacción de protocolos que se adapten a las necesidades de los pacientes de nuestra institución y su implementa de manera de unificar y optimizar la conducta de los profesionales de enfermería del Instituto.

08. EL ADN LIBRE (CELL-FREE (cf)DNA) COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN MIELOFIBROSIS Y SU PARTICIPACIÓN EN EL CIRCUITO INFLAMATORIO

De Luca G (1,2), Lev PR (1,2), Goette NP (1), Camacho MF (3), Sackmann F (4), Castro Ríos MA (5), Moiraghi B (6), Cortes Guerrieri V (7), Verri V (7), Caula V (7), Larripa IB (3), Khoury M (8), Marta RF (1,2), Glembotsky AC (1,2), Heller PG (1,2).

1. *Servicio de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. *Academia Nacional de Medicina, Laboratorio de Genética Hematológica, IMEX CONICET.*

4. *Fundaleu, Buenos Aires.*

5. *Consultorios Hematológicos, San Isidro, Pcia de Buenos Aires.*

6. *Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires.*

7. *Servicio de Hematología Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

8. *Servicio de Docencia e Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

La Mielofibrosis (MF) es una Neoplasia Mieloproliferativa caracterizada por proliferación clonal de los progenitores hematopoyéticos, fibrosis medular y riesgo de transformación leucémica. La sobrevida media es de 6 años, siendo influenciada por factores clínicos y moleculares que definen categorías de riesgo. Es inducida por mutaciones *driver* (JAK2/CALR/MPL) y cooperadoras, que promueven un estado inflamatorio sistémico que contribuye a la patogenia de la enfermedad. El objetivo fue evaluar la utilidad de la medición del cfDNA como factor pronóstico en pacientes

con MF y su contribución al estado inflamatorio. El cfDNA consiste en pequeños fragmentos de ADN presentes en la fracción no celular de la sangre. Los niveles de cfDNA, medidos en plasma por fluorimetría, fueron mayores en MF (n=72) vs. Controles (C) (n=35), (P<0.0001, Mann-Whitney), siendo más elevados en pacientes dentro de las categorías de mayor riesgo (escala DIPSS/MIPSS70, P<0.0001). Las MF con cfDNA en los dos cuartiles superiores presentaron con mayor frecuencia complicaciones clínicas (test de Fisher), como citopenias (P<0.0001), blastos (P<0.0001) y síntomas constitutivos (P<0.0001), marcadores genéticos adversos (P<0.05) y menor supervivencia (P<0.01, Kaplan-Meier). Hubo correlación directa entre el cfDNA y la LDH (P<0.0001, Spearman), marcador de carga tumoral, y la proteína C reactiva (PCR) (P<0.0001), marcador de inflamación sistémica. El cfDNA posee efectos proinflamatorios siendo uno de sus blancos el inflammasoma, complejo multiproteico responsable de la maduración y liberación de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18. Se evaluó la IL-18 circulante (ELISA) encontrándose elevada en MF vs C (P<0.0001), lo que reflejaría la activación in vivo del inflammasoma, presentando estrecha correlación con el cfDNA (P<0.0001). Al igual que el cfDNA, los niveles de IL-18 fueron paralelos al avance de la enfermedad. Se estudió la activación del inflammasoma in vitro en monocitos ya que son mediadores inflamatorios en la MF. El cfDNA activa específicamente el sensor del inflammasoma AIM2 en diversos tipos celulares, y se reportó que en monocitos activa por una vía alternativa al sensor NLRP3. En primer lugar, se midió la expresión de ambos sensores (qPCR), encontrándose elevado el AIM2 en MF vs C (P<0.0001), siendo más alto en pacientes JAK2+. No hubo diferencias en los niveles de NLRP3. Para estudiar la activación se incubaron monocitos con polydA:dT (ADN sintético agonista de AIM2) para remedar la acción del cfDNA, nigericina como estímulo de NLRP3 y MCC950 (inhibidor específico de NLRP3), y se midió la liberación de IL-18 al sobrenadante. Como resultado, los monocitos de MF liberaron mayores niveles de IL-18 tanto en condiciones basales (P<0.05) como frente a los estímulos (P<0.001 polydA:dT, P<0.05 nigericina), reflejando una hiperactivación del inflammasoma. Si bien se encontró una mayor expresión del sensor AIM2, la respuesta exacerbada al polydA:dT fue totalmente bloqueada al inhibir el NLRP3, por lo que en los monocitos el ADN doble cadena estaría actuando vía activación del NLRP3.

En conclusión, el aumento de cfDNA en MF y su relación con el grado de severidad de la enfermedad sugiere que este parámetro podría ser de utilidad como factor pronóstico. En conjunto, nuestros hallazgos revelan la participación de un nuevo circuito en el estado proinflamatorio de la MF, conformado por el cfDNA, el inflammasoma NLRP3 y la IL-18, surgiendo posibles blancos terapéuticos.

09. REGISTRO ARGENTINO *HELICOBACTER PYLORI*: EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

Laudanno O (1), Lafage M (1), Pucci B (1), Khoury M (2), Ahumarán G (3), Thomé M (4), Bedini O (5), Ustares F (6), Rodríguez P (7), Ahualli G (8), Dulcich F (9), Bori J (11), Adami P (11), Astuti B (11), Filo G (1)

1. *Servicio de Gastroenterología. Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*
2. *Docencia e Investigación. Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*
3. *Hospital Bocalandro*
4. *Hospital Eva Perón*
4. *CEDIR, Rosario.*
5. *Sanatorio Lavalle, Jujuy.*
6. *Instituto Modelo, Córdoba.*
7. *Clinica Monte Grande*
8. *Hospital Udaondo*
9. *GAHEEND, Mendoza.*
10. *Hospital Británico, Buenos Aires*
11. *S Quilmes*

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta alrededor del 50% de la población argentina. Es la principal causa de úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico (carcinógeno tipo I). La efectividad de los tratamientos depende principalmente de la resistencia local a los antibióticos prescriptos para su erradicación, así como la adherencia a los mismos. El *H. pylori* se ha hecho resistente a muchos antibióticos y es por ello que la OMS lo ha colocado dentro de las bacterias de "alta prioridad" que amenaza la salud humana debido al incremento de su resistencia. En Argentina, los tratamientos son empíricos y no están basados en datos de susceptibilidad, es por ello que conocer los datos locales de la efectividad de los tratamientos permite no solo mejorar su erradicación sino también contribuir a implementar un programa de optimización de antibióticos para reducir la resistencia antimicrobiana. Objetivo: describir la efectividad de las terapias de primera y segunda línea utilizadas en Argentina para la erradicación del *H. pylori*.

Pacientes y métodos: se analizaron los datos de los pacientes incluidos en el Registro Argentino para el manejo de la infección *H. pylori* (Hp-ArReg) de mayo 2021 a junio 2023. El registro es prospectivo, descriptivo de no intervención de la práctica clínica de los gastroenterólogos argentinos y su Sede central es el Instituto Lanari. Todos los datos están recolectados en una base de datos diseñada para ello. Las variables que se incluyen son los datos demográficos, indicación de tratamiento, esquemas de erradicación, resultados del tratamiento, adherencia y eventos adversos. El Registro se encuentra aprobado por el Comité de Docencia y

Ética del Instituto Lanari y por cada uno de los Centros participantes.

Resultados: Se analizaron los datos de 14 Centros de Argentina, distribuidos en 6 Provincias. De los 693 pacientes incluidos, 614 recibieron tratamientos de primera línea (Naive), 65 de segunda línea y 14 de tercera línea. Los tratamientos de primera línea prescritos y la efectividad de los mismos se muestran en la Tabla I. Los esquemas cuádruples con o sin bismuto alcanzaron tasas de erradicación mayor al 90% con una diferencia significativa con las triples ($P < 0.001$). La Tabla II muestra los tratamientos de segunda línea prescritos (1 fallo previo) y su efectividad.

Conclusiones: En Argentina, las terapias cuádruples con o sin bismuto tienen tasas de erradicación $>$ al 90% alcanzado las metas propuestas por los distintos consensos internacionales. Conservan su eficacia en segunda línea. Es promisoría la terapia con Zinc.

Tabla I: Tratamientos de 1º línea

Tratamiento	N	Efectividad	IC 95%
Cuádruple con bismuto	214	97%	95-99
Cuádruple concomitante	141	95%	91-99
Triple clásica	109	78.8%	71-87
Triple con levofloxacina	77	80.5%	71-89
Triple con metronidazol	20	80%	NA
Secuencial con Zinc	39	97%	92-99
Dual	14	78.5%	NA

Tabla II: Tratamientos de 2º línea

Tratamiento	N	Efectividad
Cuádruple concomitante	25	92%
Cuádruple con bismuto	21	90%
Triple con levofloxacina	11	91%

(Escasos datos con triple clásica, Zinc y rifabutina)

10. ASOCIACIÓN ENTRE COLITIS ISQUÉMICA E INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Traverso M (1), Pucci B (2), Gazzi C (3), Cesar C (4), De Paulis A (5), Durlach M (1)

1. Servicio de Clínica Médica
2. Servicio de Gastroenterología
3. Servicio de Anatomía Patológica
4. Servicio de Infectología
5. Departamento de Microbiología

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.

La diarrea por *Clostridium difficile* (CD), bacteria de metabolismo anaerobio, es una infección frecuente que

se asocia a factores de riesgo como edad avanzada (>65 años), internaciones prolongadas, uso de antibióticos, quimioterapia, inmunosupresión y manipulación del tracto gastrointestinal. La colitis isquémica (CI) es la forma más frecuente de isquemia intestinal y ocurre cuando se compromete el flujo vascular, siendo insuficiente para satisfacer la demandas metabólicas del intestino. La asociación entre ambas patologías ha sido poco reportada. Se ha propuesto que la isquemia intestinal podría ser un factor de riesgo para la diarrea por CD al generar un entorno hipóxico propicio para el desarrollo de la espora. La concomitancia de estas patologías podría conferir mayor gravedad y peor evolución.

Se presenta una paciente de 65 años con antecedentes de resección de glioblastoma de alto grado de sistema nervioso central dos meses antes, internación reciente por infección urinaria tratada con ciprofloxacina durante 7 días y tratamiento crónico con dexametasona y omeprazol. Consultó por dolor abdominal y diarrea sanguinolenta de 48 hs de evolución. Presentaba deshidratación, somnolencia, sin dolor ni reacción peritoneal. Laboratorio: leucocitos $23400/\text{mm}^3$, LDH 279 U/L, CPK 32 U/L, sin caída del hematocrito respecto a valores previos, con función renal, coagulación y plaquetas normales. Tomografía de abdomen y pelvis: engrosamiento parietal difuso de colon ascendente, colon transversal y colon descendente asociado a rarefacción de tejido graso pericólico y líquido en ambas goteras parietocólicas. Se internó en sala general, se realizaron cultivos y antígeno/toxina de CD. Por sospecha de colitis infecciosa inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona, metronidazol endovenoso y vancomicina oral. A las 6 horas del ingreso evolucionó con hematoquezia e hipotensión arterial por lo que se trasladó a terapia intensiva. Videoendoscopia digestiva alta sin lesiones significativas y videocolonoscopia que evidenció mucosa congestiva con diagnóstico presuntivo de colitis isquémica. Se informaron hemocultivos negativos y antígeno y toxinas de *Clostridium difficile* positivas. Continuó tratamiento antibiótico para *Clostridium* con vancomicina vía oral y metronidazol endovenoso; se suspendió la ceftriaxona, y se mantuvo tratamiento médico para colitis isquémica. Evolucionó con leucocitosis persistente ($27.000/\text{mm}^3$), hipotensión arterial refractaria a fluidos y a drogas vasoactivas, mala perfusión periférica e hiperlactacidemia. Debido a la gravedad del cuadro clínico y su enfermedad oncológica se decidió con la familia la adecuación de esfuerzos terapéuticos. Falleció a las 96 horas del ingreso. El resultado diferido de anatomía patológica informó hallazgos vinculables a colitis isquémica.

La asociación entre infección por CD y CI ha sido poco reportada en la bibliografía. Se ha propuesto que la isquemia intestinal podría ser un factor de riesgo para desarrollar infección por CD. En este caso dada la rápida evolución del cuadro es difícil establecer la causalidad

de una patología sobre la otra. El médico internista debe sospechar esta asociación en pacientes con persistencia sintomática o mala evolución a pesar de tratamiento adecuado.

La información fue obtenida de forma retrospectiva de la historia clínica, guardando la confidencialidad de los datos y la identidad.

11. EVENTOS ADVERSOS ENDOCRINOLÓGICOS EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON CÁNCER TRATADOS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Figuroa Galván C (1), Arca C (1), Iriarte C (1), Smulever A (1), Cundom J (2), Clifton Goldney D (1), Ortiz de Zárate D (1).

1. *Servicio de Endocrinología y Metabolismo.*

2. *Servicio de Oncología.*

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Introducción: Entre las nuevas terapias contra el cáncer, se utilizan anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICPI) para mejorar la respuesta del huésped contra las células tumorales. Los anticuerpos monoclonales contra la vía de antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos o antiCTLA4 (Ipilimumab y Tremelimumab) actúan bloqueando la desactivación inicial de los linfocitos T. Los anticuerpos contra la vía de la proteína de muerte celular programada 1 o antiPD1 (Nivolumab y Pembrolizumab) o antiPD-L1 (Atezolizumab, Avelumab y Durvalumab) se dirigen a la fase moduladora de la respuesta inmune. El uso de ICPI puede llevar al desarrollo de un conjunto único de toxicidades denominadas eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (IRAE por siglas en inglés immune-related adverse effects) los cuales pueden variar de leves a graves. Aunque las endocrinopatías no se encuentran entre los IRAE más comúnmente informados, pueden ser particularmente graves y se recomienda controlar mediante biomarcadores predictivos (dosajes hormonales) antes y durante el tratamiento. Los órganos endocrinos especialmente susceptibles a IRAE son la glándula tiroides, la hipófisis, el páncreas y las glándulas suprarrenales.

Objetivos: Explorar la frecuencia de IRAE endocrinológicos en pacientes mayores de 60 años con cáncer tratados con anticuerpos monoclonales antiCTLA-4, antiPD1 y antiPDL1 como monoterapia o en forma combinada.

Sujetos y Métodos: Se recolectaron retrospectivamente datos bioquímicos, clínicos y demográficos de pacientes internados o ambulatorios, mayores de 60 años, de ambos sexos, que recibieron tratamiento oncológico con ICPI como monoterapia o en forma combinada entre el

1 de septiembre de 2019 y el 13 de julio de 2023. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y Comité de Ética. Las mediciones hormonales se realizaron mediante inmunoensayos quimioluminiscentes en fase sólida en Immulite® 1000 de Siemens, con valores de referencia (VR) validados para el instituto.

Resultados: Se analizaron 14 pacientes (5 mujeres y 9 hombres) cuya edad media fue de $75,1 \pm 5,2$ años. En 8 pacientes se disponía de datos de TSH pre-tratamiento (mediana 1,6 uUI/ml; VR:0,4-4). No se disponía de determinaciones de T4 Libre, Cortisol, Prolactina, FSH, LH, GH, ATPO, ATG y ACTH previo al inicio del ICPI. Un paciente tenía patología endocrinológica previa (hipotiroidismo) y no presentó IRAE. De los 10 pacientes con monoterapia anti PD1, 2 presentaron hipertiroidismo subclínico. De los 2 pacientes con monoterapia anti PDL1, uno presentó hipotiroidismo subclínico. Los 2 pacientes con terapia combinada presentaron IRAE endocrinológico: 1 hipofisitis y 1 insuficiencia adrenal asociada a hipertiroidismo transitorio. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del IRAE fue de 12 semanas.

Conclusiones: Entender la presentación clínica y el manejo de los IRAE puede mejorar la calidad de atención de pacientes que reciben ICPI. Se sugiere utilizar un enfoque centrado en el paciente con medición de biomarcadores predictivos antes y durante el tratamiento. La falta de información sobre enfermedades autoinmunes previas o antecedentes familiares de autoinmunidad, puede dificultar la comprensión de las causas subyacentes de IRAE. La intervención multidisciplinaria (oncólogos, endocrinólogos y bioquímicos) es vital para la evaluación, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes que reciben ICPI.

12. NUESTRA EXPERIENCIA EN LA IMPLEMENTACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIAS HEREDITARIAS POR SECUENCIACIÓN MASIVA DE GENES (NGS)

Kamiya LJ (1,2), Ganiewich D (3); Marta RF (1,2), De Luca G (1,2), Goette NP (1), Basak N (4), Veber E (5), Donato H (5,6), Negro F (8), Altuna D (9), Marti A (10), Arrieta ME (11), Lagrotta P (12), Solorzano D (13), Llera A (3), Heller PG (1,2), Glembotsky AC (1,2)

1. *Servicio de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. *Laboratorio de Terapia molecular y celular, Fundación Instituto Leloir, FIL, Buenos Aires.*

4. *Hematología. Hospital de Niños "Ricardo Gutierrez", Buenos Aires.*

5. *Hospital Pedro de Elizalde, Buenos Aires.*

6. *Hospital del Niño de San Justo, Buenos Aires.*

7. *Consultorios de Hematología Infantil, Buenos Aires.*

8. *Sanatorio Sagrado Corazón, Buenos Aires.*
9. *Hospital Italiano de Buenos Aires.*
10. *Hospital "El Cruce", Florencio Varela, Pcia de Buenos Aires.*
11. *Hospital Guillermo Rawson, San Juan.*
12. *Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas", Buenos Aires.*
13. *Hospital del Niño Jesús, Tucumán*

Las trombocitopenias hereditarias (TH) son un grupo heterogéneo de desórdenes poco frecuentes causados por defectos en genes involucrados en la producción y función de las plaquetas. Aunque se han identificado hasta el momento alrededor de 50 genes, una gran proporción de casos queda sin diagnóstico. El diagnóstico certero favorecerá el seguimiento y tratamiento personalizado, especialmente en aquellos desórdenes que presentan manifestaciones hematológicas como neoplasias mieloides o desarrollan manifestaciones extrahematológicas. En este sentido, el advenimiento de la secuenciación masiva de genes (NGS) ha revolucionado este campo.

En este trabajo describimos nuestra experiencia en el diagnóstico de TH después de la implementación de secuenciación exómica (WES) seguida de un panel génico virtual. Se incluyeron 22 familias (n=42 pacientes) con trombocitopenia, antecedente familiar de trombocitopenia y/o dato sugestivo de etiología genética, luego de brindar el consentimiento informado de acuerdo con los requerimientos éticos. Se realizó la caracterización clínica y el fenotipo plaquetario según los algoritmos establecidos. Se realizó WES en un secuenciador Illumina (Macrogen Korea). A nivel local, se realizó alineamiento, llamado y anotación de las variantes utilizando herramientas bioinformáticas. Luego, para el curado de las variantes halladas utilizamos un panel virtual que comprende el conjunto de todos los genes causales conocidos de TH (n=48) hasta el momento. Se estudió la segregación familiar mediante secuenciación de Sanger. Las variantes genéticas identificadas fueron interpretadas en el contexto de los hallazgos fenotípicos mediante un enfoque multidisciplinario.

Se encontraron 22 variantes en 11 genes: *MYH9*, *NBEAL2*, *WAS*, *GP1BA*, *GP1BB*, *ACTN1*, *ANKRD26*, *RUNX1*, *IKZF5*, *ITGB3*, *ITGA2B*, 7 resultaron nóveles. De acuerdo con las reglas ACMG, 8 variantes fueron clasificadas como patogénicas y 9 como probablemente patogénicas, resultando en una tasa de diagnóstico del 68 %: desorden relacionado al gen *MYH9*, 6 familias; síndrome de plaquetas grises, 3; Síndrome Bernard-Soulier monoalélico, 3; Síndrome de Wiskott- Aldrich, 1; Trombocitopenia relacionada a *ACTN1*, 1; Trombocitopenia relacionada a *ANKRD26*, 1.

Se encontraron 5 variantes de significado incierto en otras 4 familias, aunque en 3 de éstas la sospecha de que sea el gen causal es alta, ilustrando los dilemas que plantean este tipo de variantes. En las restantes 3

familias no se detectaron variantes, aún luego de evaluar, además del panel virtual, el resto del exoma completo. El fenotipo coincidió con el diagnóstico genético en el 60% de las familias, mientras que en 40% WES fue esencial para el diagnóstico, ya que no había sospecha clínica.

La combinación de la caracterización clínica, el fenotipo plaquetario y el NGS resultó fundamental para el diagnóstico de las TH, enfatizando que estos abordajes son complementarios. Nuestra tasa de diagnóstico es favorable en comparación con otros centros a nivel global, indicando la factibilidad de este enfoque en nuestro medio. La falta de diagnóstico etiológico, aún luego del estudio de todos los genes causales conocidos, en una proporción de pacientes pone de relieve la necesidad de continuar la búsqueda de nuevos genes responsables de TH, teniendo en cuenta que la información del exoma puede ser reevaluada periódicamente conforme surjan nuevos conocimientos.

13. EFECTO ANTI-TUMORAL DE ALOYSIA POLYSTACHYA EN CÁNCER COLORRECTAL

Palma AG (1,2), Bernacchia J (1,2), Soares Machado M (1,2), Lira MC (1,2), Quintanilla MF (1,2), Rosa FD (1,2), Di Leo Lira P (3), Moscatelli V (3), Rubio MF (1,2), Retta D (3), Costas MA (1,2)

1. *Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. *Cátedra de Farmacognosia-IQUIMEFA, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA-CONICET)*

Previamente obtuvimos que extractos de la planta *Aloysia polystachya* (AP) tienen una acción citotóxica en células de cáncer colorrectal, siendo esta acción menor en células no tumorales. El coactivador RAC3 está sobreexpresado en varios tipos de cáncer y en células madre tumorales (CSC), pero su expresión es baja en células no tumorales. El receptor de hidrocarburos de arilos (AHR) es un factor de transcripción activado por una gran variedad de ligandos, su expresión está incrementada en tumores y se encuentra asociado a CSC. El objetivo de este trabajo fue investigar los posibles componentes de AP y los mecanismos moleculares involucrados en su acción citotóxica sobre células de cáncer colorrectal. Primero analizamos la actividad biológica del aceite esencial de AP y observamos que fue capaz de inducir citotoxicidad en células de cáncer colorrectal HCT116, siendo igual de efectivo que el extracto en su capacidad citotóxica (98% de citotoxicidad con una dilución 1:2, $p < 0.05$). También determinamos la actividad citotóxica de diferentes fracciones del extracto de AP y encontramos que tanto componentes hidrofóbicos como hidrofílicos de AP tienen actividad antitumoral en estas células. Por otro

lado, para investigar el mecanismo de acción de AP, analizamos si RAC3 y AHR están involucrados en el mismo. Cuando las células HCT116 fueron incubadas con el extracto de AP, observamos por inmunofluorescencia que tanto la translocación nuclear como la colocalización de estas moléculas fue incrementada. A partir de estos resultados concluimos que el efecto citotóxico del extracto de AP sobre las células de cáncer colorrectal podría deberse a la combinación de componentes tanto hidrofóbicos como hidrofílicos y que en su mecanismo de acción podrían estar involucrados AHR y RAC3.

14. MEDIADORES SOLUBLES DEL PLASMA DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS: EFECTO SOBRE LA MEGACARIO/TROMBOPOYESIS E INFLUENCIA DEL RUXOLITINIB

Yañuk DB (1,2), Marta RF (1,2), Cellucci AS (1,2), De Luca G (1,2), Discianni Lupi AD (1), Castro Ríos M (3), Moiraghi B (4), Sackmann F (5), Heller PG (1,2), Goette NP (1), Lev PR (1,2).

1. *Departamento de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires*
2. *IDIM, UBA-CONICET*
3. *Consultorio Hematológico, San Isidro*
4. *Hospital Ramos Mejía, CABA.*
5. *Fundaleu, CABA.*

La Mielofibrosis (MF) y la Trombocitemia Esencial (TE) son neoplasias mieloproliferativas inducidas por mutaciones en genes involucrados en la vía JAK/STAT. Se caracterizan por una proliferación anormal de la progenie megacariocítica e inflamación crónica. La MF presenta fibrosis medular. La proliferación anómala de megacariocitos (MK) contribuye a la fibrosis, genera trombocitosis y, en estadios avanzados, trombocitopenia. El Ruxolitinib, inhibidor de JAK1/2, induce mejoras sintomáticas en los pacientes con MF debido a que, en parte, mejora el perfil de citoquinas inflamatorias circulantes. El objetivo fue evaluar el efecto de mediadores solubles del plasma de pacientes con MF y TE sobre la megacario/trombopoyesis y la influencia del Ruxolitinib. Para la megacariopoyesis (diferenciación y maduración del MK), se cultivaron progenitores hematopoyéticos CD34+con trombopoyetina (TPO) y 10% de plasma de pacientes (MF: 29 y TE: 22) o controles (C), 12 días. En 5 pacientes con MF se repitió el estudio durante el tratamiento con Ruxolitinib (1 y 3 meses). Se evaluó el número total de células (proliferación) por recuento en microscopio óptico y el porcentaje de células CD61+ (diferenciación) y CD42b+(maduración) por citometría de flujo. Para la trombopoyesis, MK maduros (de 12 días) se incubaron con TPO y 10%de plasma, 72hs. Se evaluó el recuento

de MK formadores de proplaquetas (PP), prolongaciones en forma de rosario que dan origen a las plaquetas, en microscopio invertido y su morfología (número de engrosamientos por PP) por inmunofluorescencia y se midieron los niveles de RANTES en el plasma por ELISA. Tanto el número total de células como el de MK y MK maduros fue mayor en presencia del plasma de pacientes con MF vs. TE ($p<0.001$) y C ($p<0.0001$). Se analizó la relación con el estado mutacional y el grupo de riesgo en los pacientes con MF. Se observó mayor número de MK y MK maduros en los portadores de la mutación JAK2 vs. CALR($p<0.05$) así como en los de alto riesgo (score MIPSS70) vs. menor riesgo (bajo e intermedio) ($p=0.06$ y $p<0.05$, resp), reflejando una relación entre la proliferación MK y el avance de la enfermedad. En las muestras de los pacientes tratados con Ruxolitinib, se observó un descenso del número de MK in vitro ($p=0.06$) asociado a una mejoría clínica, lo que sugiere la participación de los mediadores inflamatorios en este proceso. Las muestras de los pacientes con TE indujeron un aumento del recuento de PP y mostraron niveles aumentados de RANTES (quemoquina estimuladora de la trombopoyesis) vs. C ($p<0.001$ y $p<0.0001$, resp). El recuento de PP correlacionó con el recuento plaquetario en sangre periférica ($p<0.05$) y con los niveles de RANTES ($p<0.01$), indicando que el aumento de RANTES circulante podría contribuir al aumento de la trombopoyesis. El número de engrosamientos fue mayor en PP de MK tratados con muestras de TE vs. C ($p<0.05$), demostrando aumento de la complejidad de PP. El hallazgo de que el plasma de los pacientes con MF induce un aumento de MK, mientras que el de TE estimula la formación de PP, sugiere que el perfil de mediadores solubles de cada patología tiene un impacto diferencial en estos procesos. Aunque las mutaciones inherentes a ambas enfermedades promueven las alteraciones del linaje megacariocítico, nuestros resultados indican que factores solubles extrínsecos participan activamente en estas alteraciones, sugiriendo que la atenuación del componente inflamatorio podría contribuir a revertirlas.

15. ALTERACIÓN DEL CITOESQUELETO DE MEGACARIOCITOS DURANTE LA PRODUCCIÓN DE PLAQUETAS INDUCIDA POR DROGAS UTILIZADAS EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Cellucci AS (1,2), Lev PR (1,2), Yañuk DB (1,2), Goette NP (1), Glembotsky AC (1,2), De Luca G (1,2), Lira MC (2,3), Baroni Pietto MC (1,2), Heller PG (1,2), Marta RF (1,2).

1. *Departamento de Hematología Investigación, Instituto de investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*
2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. Departamento de Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Previamente reportamos cambios en el diámetro plaquetario máximo (DPM) en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Phi negativas tratados con distintas drogas. Mientras que Anagrelide (ANA), Interferón alfa (IFNa) y Ruxolitinib (Ruxo) indujeron aumento, Hidroxiurea (HU) provocó disminución del DPM. El estudio del citoesqueleto de plaquetas de pacientes demostró alteraciones en la organización de microtúbulos en las plaquetas de mayor tamaño. Mediante estudios in vitro utilizando megacariocitos (MK) provenientes de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical, evaluamos la morfología de las proplaquetas (PP), prolongaciones que se originan en el MK y dan origen a las plaquetas durante el proceso de trombopoyesis, a través de la medición del diámetro de tips y swellings (principales estructuras proplaquetarias). Observamos que ANA e IFNa produjeron aumento del tamaño de estas últimas, mientras que Ruxo e HU no tuvieron este efecto. En el presente estudio profundizamos en las causas de estos cambios a través de dos estrategias: A) Análisis de la morfología del citoesqueleto de MK por inmunofluorescencia indirecta. En las células tratadas con ANA observamos una disminución del porcentaje de MK con polarización de actina (faloidina-FITC) (ANOVA de una vía, $p < 0.05$), lo que sugiere alteración de la formación de la membrana de demarcación necesaria para el inicio de la trombopoyesis, así como desorganización microtubular (anti-alfa tubulina-FITC) (test t apareado $p < 0.05$), lo que interferiría en la elongación de PP. En MK tratados con IFNa se observó desorganización de microtúbulos ($p < 0.05$), mientras que la estructura del citoesqueleto de actina estuvo conservada. B) Para identificar posibles blancos moleculares responsables del efecto de las drogas sobre la estructura del citoesqueleto, se realizó un análisis bioinformático de la expresión génica en MK humanos tratados con ANA obtenidos por Ahluwalia y col. (Gene Expression Omnibus database: GSE60621, platform GPL570). Del grupo de genes down-regulados por tratamiento con ANA se seleccionó el CCL5 que codifica para RANTES, citoquina inflamatoria que estimula la formación de PP. En nuestro sistema confirmamos disminución de la expresión de CCL5 por PCR en tiempo real, en MK tratados con ANA respecto al control (test t, $p < 0.01$). IFNa también produjo disminución de la expresión de RANTES ($p < 0.001$) mientras que Ruxo indujo su aumento ($p < 0.0001$). La liberación de RANTES al medio condicionado de MK estuvo disminuida en presencia de ANA ($p < 0.05$), normal en presencia de IFNa, y aumentada con Ruxo ($p < 0.01$). Estos resultados indican una regulación selectiva de RANTES por las distintas drogas estudiadas, y revelan que ANA e IFNa, que inducen

alteraciones del citoesqueleto de PP, se asocian con disminución de la expresión de RANTES, mientras que Ruxo, que no altera el tamaño de tips y swellings, induce aumento de esta quemoquina. Se encuentran en curso estudios tendientes a identificar las vías de señalización involucradas entre RANTES y el citoesqueleto megacariocítico.

16. EFECTOS METABÓLICOS DE LAS CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA T47D EN TEJIDO ADIPOSEO MAMARIO

Rosa FD (1,2) Aiello I (3), Lira MC (1,2), Castellanos I (1,2), Palma AG (1,2), Bernacchia JL (1,2), Paladino N (3), Costas MA (1,2), Rubio MF (1,2).

1. *Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*
2. *IDIM, UBA-CONICET.*
3. *Laboratorio de Cronobiología, Universidad Nacional de Quilmes.*

El cáncer de mama típicamente se desarrolla en células epiteliales que rodean el tejido ductal y lobular de la mama. Desde hace tiempo se conoce que el microambiente que rodea al tumor tiene un comportamiento biológico diferente en relación a condiciones no tumorales. En los tumores de mama, ese microambiente está formado principalmente por tejido adiposo el cual libera factores al microambiente, entre ellos ácidos grasos, que le permiten al tumor seguir desarrollándose. Tanto el tejido adiposo (TA) mamario de pacientes con obesidad como los pacientes del IDIM con cáncer de mama que hemos analizado en trabajos anteriores, expresan altos niveles de TNF. Esta citoquina proinflamatoria está involucrada en la regulación del metabolismo lipídico del TA. En trabajos previos hemos observado que TNF es capaz de inducir lipólisis en explantos de TA de glándulas mamarias de ratones hembra C57-BL/6J y que la línea celular de cáncer de mama T47D secretan altos niveles de TNF. Dado estos hallazgos, el objetivo de este trabajo fue analizar los cambios metabólicos en el TA provocados por los factores secretados por las células T47D. Explantes de TA de tipo salvaje (wt) o knock out para el receptor 1 de TNF (KO) fueron estimulados durante 5 días con medio condicionado (MC) de la línea celular T47D. Se midió el número de adipocitos por unidad de área encortes histológicos incluidos en parafina para evaluar el tamaño de los adipocitos. El MC de T47D indujo una disminución del tamaño de los adipocitos ($1,8 \pm 0,06$ wt T47D respecto al wt basal, $p < 0,05$). Además, se estudió el contenido total de lípidos tisulares por gravimetría, previa extracción Bligh & Dyer, y la secreción de glicerol por ensayo colorimétrico. La estimulación con el MC T47D disminuyó el contenido total de lípidos ($0,55 \pm 0,04$ wt T47D respecto al wt basal,

$p < 0,05$) y aumentó la secreción de glicerol ($2,69 \text{ mg/l} \pm 0,92 \text{ wt T47D}$ vs $0,42 \text{ mg/l} \pm 0,16 \text{ wt basal}$, $p < 0,05$). Para evaluar si estos efectos lipolíticos del MC de T47D podrían estar mediados por TNF, realizamos estos experimentos en el modelo KO. El MC de T47D no presentó diferencias significativas en el contenido total de lípidos totales con respecto al basal KO ($1,05 \pm 0,15 \text{ KO T47D}$; $0,98 \pm 0,04 \text{ KO basal}$ con respecto al basal wt; $p < 0,05$). Aunque el MC de T47D aumentó el tamaño de los adipocitos con respecto al basal KO ($1,4 \pm 0,1 \text{ KO T47D}$; $2,8 \pm 0,1 \text{ KO basal}$ con respecto al basal wt; $p < 0,05$). Es interesante señalar que los adipocitos en el KO eran más pequeños que en el modelo wt ($2,8 \pm 0,1 \text{ KO basal}$ respecto a wt basal; $p < 0,05$). Además, el tratamiento con el MC de T47D aumentó la secreción de glicerol respecto al KO basal ($4,46 \text{ mg/l} \pm 0,42 \text{ KO T47D}$ vs $0,44 \pm 0,09 \text{ KO basal}$; $p < 0,05$). En conclusión, hemos observado que la estimulación con T47D induce un perfil lipolítico en el tejido adiposo y, aunque TNF puede ser una señal lipolítica en el MC de T47D, nuestros resultados indican que existen otros factores que también podrían mediar estos cambios en el metabolismo lipídico del TA.

17. PORTACIÓN DE CARBAPENEMASAS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO: ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO REALIZADO DURANTE 4 AÑOS

Senín V (1), Mangieri N (2), Bertona E (2), De Paulis A (2).

1. *Residencia Bioquímica*

2. *Departamento de Microbiología*

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

La vigilancia de la resistencia antimicrobiana es prioridad sanitaria a nivel mundial. El uso de los carbapenemes en el hospital llevo a la aparición de un nuevo mecanismo de resistencia mediado por enzimas carbapenemasas: tipo KPC, metalobetalactamasa (MBL) y de tipo OXA. Dentro de los microorganismos que pueden adquirir este mecanismo se encuentran las enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores de la glucosa, agentes etiológicos de las infecciones intrahospitalarias. La resistencia debida a estas enzimas puede transferirse de una bacteria a otra, a través de elementos genéticos móviles conocidos como plásmidos. La transmisión horizontal adquiere importancia epidemiológica en el control de las infecciones. Los pacientes internados pueden ser portadores a nivel intestinal de estas bacterias, y en algunos casos estos microorganismos pueden ser causa de procesos infecciosos. Desde 2014 se lleva a cabo el control de la portación rectal en pacientes internados para detectar y aislar a los portadores. Se decidió analizar, en forma retrospectiva, el tipo de

carbapenemasas presentes en las muestras de hisopado rectal, recolectadas mensualmente, de los pacientes internados desde enero de 2019 a diciembre de 2022. Para el estudio, se utilizaron los registros del servicio de Microbiología. Se confeccionó una base de datos asignando un código alfanumérico a cada paciente. Se registró estado de no portador o portador. En los portadores, nombre de microorganismos productores de carbapenemasas, y tipo (KPC, MBL, tipo OXA y doble productora (DC) de carbapenemasa). Se calculó la frecuencia de aislamiento de las distintas enzimas encontradas por año y se aplicó el método estadístico del Chi cuadrado para comparar los resultados. Se analizaron 1585 muestras (2019 = 374, 2020=161, 2021=425, 2022=625). Fueron portadores 32/374 (9%), 27/161 (17%), 33/425 (8%), 70/625 (11%). Excluyendo el 2020, no hubo un aumento significativo de pacientes portadores ($p = 1,93$). Las enzimas encontradas fueron: 2019=32 (100%) KPC, 2020= 26 (93%) KPC, 1 (7%) MBL; 2021= 25 (76%) KPC, 8 (24%) MBL; 2022= 27 (38%) KPC, 42(60%) MBL, 1 (1%) OXA, 1 (1%) DC. El análisis de los datos reveló un cambio en el tipo de enzimas encontradas, siendo la carbapenemasa tipo KPC la predominante en 2019 y 2020. En 2021 y 2022, si bien se mantuvo la KPC, se pudo observar la aparición de MBL y MBL combinada con BLEE. Los microorganismos con MBL superaron, en el 2022 a los aislados con KPC ($p = 0,001$). También se aisló un microorganismo con una carbapenemasa tipo OXA y otro DC (KPC + MBL). *K. pneumoniae* fue el aislado más frecuente en todo el periodo estudiado 149/163 (91%), otros microorganismos fueron, 8 *E. cloacae*, 2 *E. coli*, 1 *M. morgani*, 1 *A. baumannii* y 2 *P. aeruginosa*. A partir del año 2021 se observó la aparición de la carbapenemasa de tipo MBL. El aumento significativo de la misma ocurrió en nuestro hospital de manera tardía durante 2022 a diferencia de lo reportado en la literatura. Dentro de las carbapenemasas de tipo KPC encontradas en el periodo en estudio, no se observó ninguna mutante como la KPC resistente a Ceftazidima- avibactam, reportada en otros centros de salud. Es imprescindible conocer a través de estudios epidemiológicos en qué situación se encuentra cada centro hospitalario para una correcta vigilancia, prevención de la resistencia y uso adecuado de la terapia antimicrobiana empírica.

18. REVERSIÓN DEL DÉFICIT COGNITIVO MEDIANTE VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN PACIENTE CON HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR CENTRAL

Baldoni C (1), Arce S (2), Salutto V (3)

1. *Servicio de Clínica Médica*

2. *Servicio de Neumonología*

3. *Servicio de Neurología*

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Universidad de Buenos Aires.*

El déficit cognitivo es una patología con múltiples causas posibles, a veces solapadas. Presenta particular relevancia el diagnóstico de las causas potencialmente corregibles, con capacidad de revertir dicho déficit. Dicho diagnóstico se realiza habitualmente de forma dirigida según edad y antecedentes del paciente. En pacientes con patología pulmonar se destaca la relevancia de la búsqueda de la hipercapnia y la hipoxemia como posible causa de déficit cognitivo.

Se presenta el caso clínico de una paciente de 72 años con diagnóstico de hipoventilación alveolar central y parálisis hemidiafragmática derecha desde el 2012, en tratamiento con ventilación no invasiva (VNI) en modalidad "BiPAP". Inició oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD), por indicación de especialista de otra Institución, en 2018. En noviembre de 2020 discontinuó ambos tratamientos en contexto de pérdida de insumos por incendio en el hogar, sin conseguir reposición de ventilador por parte de obra social, pudiendo reiniciar OCD. Evolucionó con queja cognitiva, somnolencia y astenia marcada los meses posteriores. Se realizó resonancia de encéfalo con múltiples imágenes puntiformes hiperintensas en T2 y Flair a nivel de sustancia blanca frontoparietal bilateral, de aspecto gliótico secuelear vascular. Sin restricción en la secuencia de difusión. Inició toma de memantina en enero de 2021 sin mejoría. El 11 de mayo de 2022 se constata en la primera visita al servicio de Neumonología déficit cognitivo, objetivado mediante la Prueba del Dibujo del Reloj (PR) con un puntaje de 0 de 2, y una Prueba del Recuerdo de Tres Palabras (R3P) con un puntaje de 1 de 3. Se buscaron causas corregibles evidenciando en sangre arterial trastorno mixto opuesto del estado ácido base con acidosis respiratoria crónica con hipercapnia de 63.6 mmHg y alcalosis metabólica compensatoria, asociado a hipoxemia. Se indicó suspensión de OCD y reinicio de VNI con ventilador prestado por el Servicio. Se evaluó la evolución en visitas sucesivas los días 19/05 y 01/06 de 2022 mediante nuevas muestras de sangre arterial y repetición de las pruebas cognitivas utilizadas previamente. Se evidenció mejoría de los valores gasométricos y de los resultados de las pruebas cognitivas. El mayor cambio a nivel gasométrico se manifestó en la primera semana de tratamiento adecuado. En cuanto a los resultados de la última visita, si bien no se evidenciaron mayores variaciones en la hipercapnia y la hipoxemia, continuó con mejoría progresiva en las pruebas cognitivas.

Se concluye que el déficit cognitivo en el caso descrito era a causa de la alteración gasométrica (hipoxemia e hipercapnia). En contexto del diagnóstico previo de hipoventilación alveolar central y parálisis hemidiafragmática, el tratamiento adecuado para la hipercapnia es la VNI, considerando esta alteración la más relevante para el caso. Presentó reversión

completa del déficit, corrigiendo de forma notable en primera instancia la gasometría y continuando el progreso cognitivo posteriormente. Surge a partir de los resultados la pregunta sobre los efectos no medidos de la hipercapnia o la hipoxemia crónica a nivel cerebral, y el tiempo hasta lograr, o no, la reversión completa de los mismos, más allá de lograr valores esperados de gases en sangre.

Se resalta la importancia diagnóstica de las alteraciones gasométricas en pacientes con patología pulmonar que se presentan con déficit cognitivo.

19. PRIMER AÑO DE EXPERIENCIA DE LA “UNIDAD DE RÁPIDO DIAGNÓSTICO Y BREVE ESTADÍA” EN EL INSTITUTO LANARI

Carbone D (1), Durlach M (1), De Feo L (1), Grinberg A (1), Ludueña A (1), Salomón A (1).

*1. Servicio de Clínica Médica
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Universidad de Buenos Aires.*

El concepto de unidad de diagnóstico rápido y temprano para llegar al diagnóstico sin hospitalización fue introducido en el Reino Unido en 1996 por Kendall y col. En el año 2022, el Instituto Lanari puso en funcionamiento la Unidad de rápido diagnóstico y breve estadía (URDBE), para mejorar la accesibilidad al sistema de salud de pacientes con sospecha de enfermedad potencialmente grave, internaciones por cirurgías de baja complejidad o evaluaciones pre-quirúrgicas.

Con el objetivo de describir la experiencia y realizar recomendaciones tendientes a mejorar la calidad de atención, se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de los 696 pacientes atendidos en la URDBE durante su primer año de funcionamiento.

Se registraron 739 eventos definidos como cada ingreso del paciente por un motivo de consulta determinado y que finalizó en un diagnóstico. Cada paciente podía presentar más de un evento y cada evento, más de una evaluación ambulatoria y/o más de una internación.

Se registraron 793 evaluaciones ambulatorias y 448 internaciones. De los 739 eventos, el 83,6% (n=618) cumplieron con los criterios de selección de la URDBE: 37,89% (n=280) por sospecha de enfermedad potencialmente grave, 37,08% (n=274) por internaciones quirúrgicas de baja complejidad con estadías menores a 72 horas y 8,66% (n=64) por necesidad de rápida evaluación pre-quirúrgica por patología grave. De los 280 eventos con patología potencialmente grave, el 54,29% (n=152) fueron derivados desde consultorios externos. Los motivos de consulta más frecuentes fueron síntomas gastrointestinales (16,07%), síntomas neurológicos

(10,36%) y síntomas constitucionales (10%). La mediana de tiempo en días entre la solicitud hasta la primera evaluación fue de 1 (rango intercuartil 0-2), entre la primera evaluación hasta el diagnóstico fue de 0 (rango intercuartil 0-6) y entre el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 0 (rango intercuartil 0-1). Los grupos diagnósticos más frecuentes fueron patología oncológica (22,30%), enfermedades infecciosas (15,11%) y enfermedades digestivas (10,79%). El 24,29% de los eventos (n=68) requirió internación en la URDBE. El 13,57% (n=38) se internó en sala general antes de arribar al diagnóstico debido a deterioro del cuadro clínico del paciente e imposibilidad de continuar seguimiento ambulatorio. De los 274 eventos por procedimientos quirúrgicos de baja complejidad, el 35,03% fueron cirugías traumatológicas, 31,02% procedimientos de cirugía general (hernioplastias, eventroplastias y colecistectomías) y 12% urológicas. Un 2,89% requirió internación en sala general por complicaciones post-operatorias. La implementación de la URDBE mostró tiempos acotados al diagnóstico y tratamiento. Los resultados sugieren que la unidad puede acortar la demora en la atención y acelerar el proceso

diagnóstico. Más de la mitad de los eventos fueron derivados de consultorios externos, lo cual permitió trabajar en estrecha colaboración con especialistas de este área. La URDBE permitió evitar internaciones en sala de la mayoría de los pacientes atendidos. El perfil de motivos de consulta predominantes (gastrointestinales, neurológicos y síntomas constitucionales) y los diagnósticos más frecuentes (patología oncológica, enfermedades infecciosas y enfermedades digestivas) permitirán fortalecer el trabajo conjunto con las áreas correspondientes para establecer qué pacientes deberían ser derivados en forma precoz.

20. RESPUESTA AL EJERCICIO INCREMENTAL EN LA HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR CENTRAL

Arce SC (1), Monteiro SG (1), Civale SN (1), De Vito EL (1).

1. *Servicio de Neumonología y Laboratorio Pulmonar, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

Introducción y objetivo: la hipoventilación alveolar central (HAC) es una condición en la que se encuentra alterado el control involuntario de la ventilación y la quimiosensibilidad al CO₂. Puede ser primaria o secundaria a lesiones del tronco encefálico y a enfermedades neuromusculares. No hay trabajos describiendo la respuesta al ejercicio en adultos con HAC. Su entendimiento puede ser relevante en la valoración de riesgo y la prescripción de ejercicio en estos pacientes. El objetivo fue evaluar la respuesta al ejercicio en adultos con HAC, y compararlos con un

grupo de pacientes con enfermedad neuromuscular (ENM) sin HAC y otro de controles sanos (N). Material y método: se estudiaron pacientes HAC y ENM con estudio de la quimiosensibilidad al CO₂ mediante P_{0.1}/PetCO₂ efectuado previamente. Se definió HAC a partir de un valor de *slope* P_{0.1}/PetCO₂ <0.1 cmH₂O/mmHg. Se realizó prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) incremental (protocolo Balke modificado). Análisis: para la PECP se compararon las medias en cada minuto, nivel de VO₂ y PetCO₂ (t-test de Student o Wilcoxon). Se relacionó la respuesta de diversos parámetros a la PetCO₂ y se realizó correlación lineal de las variables marcadoras de hipoventilación con parámetros respiratorios durante el ejercicio.

Resultados: HAC (n=15), ENM (n=5) y N (n=11). En el ejercicio, se observaron mayores niveles de PetCO₂ en el grupo HAC. La pendiente de Ve/VCO₂ fue de 24.6±8.1; 33.1±5.3 y 30.1±4.1 para los HAC, ENM y N respectivamente (p=NS). No se observó correlación entre la *slope* P_{0.1}/PetCO₂ en reposo y la *slope* Ve/VCO₂ en ejercicio (R=0,318). No se observó correlación entre ninguna de las variables marcadoras de alteración del control central de la ventilación (*slope* P_{0.1}/PetCO₂, tiempo de apnea) o de hipoventilación (PaCO₂, HCO₃⁻) con ninguna de las variables en esfuerzo máximo. En HAC se reconocieron 2 subgrupos, normocápnico (n=7; PCO₂max 35.9±3.3 mmHg) e hipercápnico (n=8; PCO₂max 54.9±4.9 mmHg) en respuesta al ejercicio, p<0.001. Este último tenía mayor VO₂ y VCO₂ y menor Ve/VCO₂. La pendiente Ve/VCO₂ fue 31.9±4.8 y 18.4±3.4, respectivamente (p<0.001).

Discusión y conclusiones: el grupo HAC presentó mayor CO₂ y respuesta ventilatoria inapropiada al ejercicio. Esto fue claramente diferente de los grupos ENM y N. La identificación de 2 subgrupos de respuesta al ejercicio en HAC confirma su heterogeneidad fenotípica. Esta variabilidad enfatiza la necesidad de una evaluación estructurada de estos pacientes a efectos de prescribir sobre bases racionales un programa de rehabilitación/ejercicio.

21. ADENOSÍN MONOFOSFATO CÍCLICO (AMPc) CONTENIDO EN VESÍCULAS EXTRACELULARES Y EN ORINA ASOCIADO A LA PROGRESIÓN EN LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Rosenberg ML (1,2), Yaneff A (4), Branca E (1,2), Riera N (1,2), Toledo J (1,2), Ferradás GM (1,2), Vlachovsky S (1,2), Goette NP (3), Davio CA (4), Peroni RN (4,5), Oddo EM (1,2), Azurmendi PJ (1,2).

1. *Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. *Dpto. Bioquímica Clínica-Hematología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

4. *Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA-UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

5. *Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Se caracteriza por la presencia de múltiples quistes que, a través de un crecimiento lento y gradual, conducen a una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y a una enfermedad renal terminal. Es causada 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 la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) estimulando la proliferación celular y la excreción de soluto y agua hacia la luz del quiste. Sin embargo, el comportamiento del AMPc en la progresión de la enfermedad no está completamente dilucidado.

Las vesículas extracelulares urinarias (VEu) se liberan de diferentes tipos celulares transportando moléculas que intervienen en la comunicación celular. Nuestra hipótesis es que el AMPc urinario podría correlacionarse con la progresión de la enfermedad. Este estudio tiene como objetivo determinar si el AMPc está contenido en las VEu y, si el AMPc total y/o el contenido en VEu se asocia en la progresión de la enfermedad.

Se estudiaron 14 pacientes con PQRAD, sin tratamiento previo con antagonista del receptor V2, y 7 controles. La progresión se evaluó mediante TFG estimada (TFGe) y el volumen renal total ajustado por altura (VRT/a). Se determinó el AMPc mediante un ensayo competitivo de radioligandos en la primera orina de la mañana. Las VEu se aislaron mediante un método de centrifugación adaptado y se caracterizaron mediante microscopía electrónica, barrido dinámico de luz, citometría de flujo para CD63, contenido de proteínas, ARN total y detección de ARNm de los genes AQP2 y GAPDH.

El AMPc total y en VEu se pudo medir tanto en muestras de orina de controles como de pacientes. El AMPc total se correlacionó directamente con TFGe y su cambio anual ($R=0.65$, $p = 0,012$ y $R = 0.67$, $p = 0,008$; respectivamente) e inversamente con VRT/a ($R = 0.57$, $p = 0.04$). El contenido de AMPc en VEu mostró un patrón bimodal con VRT/a, aumentando hasta ≈ 1 L/m y cayendo a tamaños mayores.

Nuestros resultados demuestran que el AMPc en orina se correlaciona con los marcadores de progresión de la PQRAD, y que el patrón de AMPc en VEu podría estar reflejando el cambio progresivo en la arquitectura del riñón poliquístico.

22. DETERMINACIÓN DE VALORES DE REFERENCIA DEL HEMOGRAMA

Volpatti S (1), Carro G (2), Mouesca V (2), Terán Ocaña E (2), Carbone D (2), Correa G (1), Estrada G (1), Goette N (1)

1. *Laboratorio Central, División Hematología*

2. *Clínica Médica*

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Las determinaciones que se realizan en el laboratorio de análisis clínicos están sujetas a numerosas fuentes de variación, ya sea inherentes al método utilizado, variaciones intraindividuo o poblacionales. Los resultados que proporciona el laboratorio requieren de valores de referencia, en base a los cuales el médico toma decisiones clínicas. El hemograma es una determinación del laboratorio que permite conocer parámetros para evaluar el estado de salud del individuo en función de los elementos formes de la sangre, en cuanto a su concentración y características. Para la interpretación del mismo se requieren valores de referencia, que son variables según sexo, edad, grupo étnico. Actualmente la mayoría de los laboratorios cuentan con equipos automatizados para la determinación de todos los parámetros del hemograma, que a su vez, presentan algunas variaciones en los valores de referencia según la marca y el modelo. Es por esto que, si bien existe bibliografía para los valores de referencia, se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos en base a la población con la que trabaja.

Nuestro objetivo fue establecer los valores de referencia para todas las determinaciones que incluye el hemograma para su implementación en nuestro hospital.

Los individuos controles se seleccionaron entre las personas que concurren al IDIM con el objetivo de realizarse un estudio pre-laboral. Los candidatos fueron informados del proyecto previamente a la extracción de sangre y firmaron un consentimiento de acuerdo a las directivas del Comité de Ética. El estudio pre-laboral se realizó de la manera habitual, y por medio de dos cuestionarios, uno realizado al momento de la extracción de sangre y otro realizado durante la consulta médica se excluyeron los sujetos que no cumplían los criterios de inclusión, a saber: pacientes con enfermedades crónicas o agudas, con abuso de alcohol, fumadores, bajo tratamiento médico, que hubieran donado sangre en los últimos 3 meses, que hayan sufrido alguna cirugía en ese mismo período, que hayan realizado ejercicio extremo en los días previos, embarazadas y mujeres con alteraciones menstruales. Los datos de los parámetros del hemograma se tabularon en el Excel y se determinó el percentilo 2,5 de ambas colas para determinar los valores de referencia. Se incluyeron en el estudio 422 individuos de los cuales 137 hombres y 133 mujeres cumplieron los criterios de inclusión. La edad del grupo fue 32 años, 19-60 (mediana y rango). De los

parámetros analizados, los índices hematimétricos y el RDW fueron similares a los valores de referencia utilizados previamente (propuestos por la Sociedad Argentina de Hematología). En cambio, los valores de recuento de eritrocitos, la hemoglobina y el hematocrito, tuvieron un rango más estrecho en relación al límite superior. El recuento de plaquetas también tuvo un rango más estrecho, pero especialmente en el límite inferior (límite inferior obtenido, 167.103/uL).

El nuevo rango de referencia del recuento de eritrocitos permitirá la sospecha clínica en situaciones que induzcan poliglobulia reactiva o clonal en un mayor número de individuos. Los nuevos valores normales del recuento de plaquetas, si bien son indicativos de su frecuencia poblacional, se encuentran lejos de los niveles de decisión clínica, por lo que proponemos mantener los límites actuales.

23. LA NISTATINA COMO INHIBIDOR DEL TRANSPORTE DE ARGININA EN *TRYPANOSOMA CRUZI* Y SU POTENCIAL REPOSICIONAMIENTO CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Maciel BJ (1,2), Sayé M (1,2), Reigada C (1,2), Rengifo M (1,2), DiGirolamo F (1,2), Miranda MR (1,2), Pereira CA (1,2).

1. Laboratorio de Parasitología Molecular. Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

2. IDIM, UBA-CONICET.

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi* y afecta a más de 6 millones de personas en América Latina. Los medicamentos usados actualmente son el benznidazol (BZN) y el nifurtimox, pero presentan diversos efectos adversos y son poco efectivos en la etapa crónica, por lo que es necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas.

El parásito *T. cruzi* posee un ciclo de vida complejo, alternando entre el hospedador mamífero y el insecto vector. Gran parte de su metabolismo está basado en la utilización de aminoácidos, no sólo como fuentes de energía y carbono alternativas a la glucosa, sino que también los puede transformar en importantes reservorios de energía. Este es el caso de la arginina, que puede ser convertida en fosfoarginina por la reacción reversible $\text{arginina} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{P-arginina} + \text{ADP}$. El transportador TcAAP3 es la única permeasa de arginina caracterizada en *T. cruzi*, y hemos demostrado que al sobre-expresar TcAAP3 se incrementan los niveles de arginina intracelular, provocando un desbalance energético que compromete la supervivencia del parásito. Además, el transportador de arginina de *T. brucei*, ortólogo de TcAAP3, es esencial para la supervivencia del parásito.

El reposicionamiento de fármacos es una forma rápida y económica de encontrar nuevos medicamentos. Aprovechando compuestos ya aprobados para otras enfermedades, este enfoque ofrece un camino más accesible hacia la identificación de nuevas opciones terapéuticas. La nistatina (NIS) es un antifúngico, que puede inhibir al transportador de arginina CAN1 en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. En este trabajo se evaluó el potencial de la NIS como inhibidor del transportador TcAAP3 de *T. cruzi* y su actividad tripanocida en la cepa CL Brener. En los ensayos de transporte de arginina la NIS presentó una concentración inhibitoria del 50% (IC50) sobre la actividad de TcAAP3 de $1,2 \mu\text{M} \pm 0,1 \mu\text{M}$. En cuanto al efecto tripanocida de la NIS a las 24hs, en epimastigotas se obtuvo una IC50 de crecimiento de $0,21 \mu\text{M} \pm 0,05 \mu\text{M}$, mientras que en tripomastigotas la IC50 de supervivencia fue de $4,9 \mu\text{M} \pm 0,3 \mu\text{M}$. En comparación, las IC50 de BZN fueron de $10,5 \mu\text{M} \pm 1,1 \mu\text{M}$ y $3,6 \mu\text{M} \pm 0,5 \mu\text{M}$ para epimastigotas y tripomastigotas, respectivamente, por lo que la NIS presentó una buena actividad tripanocida. Se planea seguir estudiando el efecto de la NIS sobre el transporte de arginina de *T. cruzi* mediante el análisis del tipo de inhibición, su especificidad y su influencia en el metabolismo de arginina. Además, se examinará cómo la NIS afecta la progresión del ciclo de vida intracelular, mediante el seguimiento de la liberación de tripomastigotas en células infectadas y tratadas con NIS. Por último, se estudiará el efecto combinado con el BZN, para evaluar si existe sinergismo o no.

En conclusión, la NIS es un buen agente tripanocida que puede inhibir el transporte de arginina en *T. cruzi*, y presenta un gran potencial para ser reposicionada como una alternativa terapéutica contra la enfermedad de Chagas.

24. QUEDARSE SOLO EN CASA. COMPORTAMIENTOS RELACIONADOS A LA SEPARACIÓN DEL DUEÑO EN PERROS DOMÉSTICOS (*CANIS FAMILIARIS*)

Dzik MV (1,2), Caliva M (3), Cavalli C (1,2), Udell M (4), Bentosela M (1,2)

1. Grupo de Investigación del Comportamiento en Cánidos (ICOC), Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

2. IDIM, UBA-CONICET.

3. Instituto de Investigaciones Biológicas y Tecnológicas (IIByT, CONICET-UNC), Universidad Nacional de Córdoba, CONICET, Córdoba.

4. Human-Animal Interaction Laboratory, Oregon State University, USA.

Los perros desarrollan un vínculo de apego con las personas, definido como las conductas de búsqueda del contacto y la proximidad con el cuidador y el estrés ante

su ausencia y el efecto de la figura de apego de disminuir el estrés. Cuando el estrés tras la separación del dueño es elevado, se generan los problemas relacionados con la separación, entre los que se destacan las vocalizaciones excesivas y la conducta destructiva. En estudios previos, se analizaron las reacciones de los perros ante la separación del dueño en lugares novedosos, que son estresantes, sin embargo, no se estudió esta respuesta en otros contextos. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de una separación breve del dueño sobre los comportamientos del perro cuando está en el lugar donde vive, e indagar si es modulado por el rasgo de temperamento de temerosidad. Para ello, participaron 58 perros adultos, de diferente raza y sexo, divididos en dos grupos según el cuestionario C-BARQ: perros sin problemas de comportamiento y perros temerosos. La prueba de separación fue realizada de manera virtual a través de la plataforma Zoom bajo la guía y supervisión del experimentador. La misma constaba de tres fases. Fase 1: interacción positiva del perro con el dueño durante dos minutos, estando en una habitación de su casa. Fase 2: el dueño dejaba la habitación y salía de la casa durante tres minutos. Fase 3: el dueño regresaba a la habitación, saludaba al perro y de manera similar a la fase 1, mantenía una interacción positiva con el perro durante dos minutos. A partir de videos, se registraron comportamientos en los perros, en cada fase: tiempo en proximidad y contacto al dueño, duración de la mirada hacia la puerta de la habitación, tiempo explorando la habitación; y frecuencia de vocalizaciones hacia el ambiente y dirigidas al dueño, y de bostezos y sacudidas. Para el análisis se realizaron Modelos Lineales Generalizados Mixtos. Los resultados muestran que, en la fase 2 comparado a las otras, los perros estuvieron más tiempo en proximidad (2 vs 1, $p=0.001$; 2 vs 3, $p=0.001$), contacto (2 vs 1, $p=0.002$; 2 vs 3, $p=0.001$) y mirando hacia la puerta (2 vs 1, $p=0.001$; 2 vs 3, $p=0.001$), así como vocalizando (2 vs 1, $p=0.001$; 2 vs 3, $p=0.001$). Además, en la fase 3 se observó mayor proximidad ($p=0.009$) y vocalizaciones hacia el dueño ($p=0.001$), comparado a la fase 1. Finalmente, exhibieron más conductas de exploración, proximidad a la puerta, bostezos y sacudidas en la fase 1, ($ps<0.047$) posiblemente por la novedad de la tarea. No hubo diferencias significativas entre grupos ($ps>0.05$). Estos resultados sugerirían que los perros reaccionaron a la separación con respuestas de estrés, y búsqueda de proximidad con el dueño. A su vez, incrementaron las conductas afiliativas luego de la separación. De este modo, se replicaron los hallazgos previos, pero en un ambiente familiar. Respecto al temperamento canino, la temerosidad no afectó dichas reacciones. Estos hallazgos presentan relevancia en ámbitos aplicados como en la educación canina, en los que se tratan problemas relacionados a la separación para mejorar la convivencia entre perros y personas, así como en el ámbito de la investigación de la cognición

social de cánidos al evaluar por primera vez en esta tarea a una población de perros con temerosidad y en el hogar donde viven.

25. VÍA TRH-LEPTINA COMO MEDIADORA DE LA HIPERTROFIA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO: ACCIÓN DIRECTA SOBRE EL CULTIVO DE CÉLULAS CARDÍACAS

Geadá ML (1,2), Aisicovich M (1,2), Peres Díaz LS (1,2), Rodríguez MF (1), Landa MS (1,2), Schuman ML (1,2), García SI (1,2,3).

1. Laboratorio de Cardiología Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.
2. IDIM, UBA-CONICET.
3. Laboratorio de Medicina Experimental J. Toblli, Hospital Alemán, Buenos Aires.

La TRH cardíaca (TRHc) induce Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) y fibrosis en el corazón. Como ya es conocido que la adiponectina leptina induce la expresión de TRH en el Sistema Nervioso Central de forma directa, planteamos la hipótesis que, en la obesidad, el aumento de TRHc inducido por la hiperleptinemia sería responsable de la (HVI), atribuida hasta ahora principalmente a la carga de presión. En favor se ha descrito acciones hipertróficas y fibróticas de la leptina sobre el corazón, aunque se desconoce su vía de acción. De acuerdo con ello, en trabajos previos del laboratorio, demostramos que los ratones hiperleptinémicos obesos Agouti presentan una mayor expresión de TRHc acompañada de una marcada fibrosis e HVI. La HVI y la fibrosis fueron prevenidas con el bloqueo del sistema de la cTRH, lo que señala que la TRHc media el desarrollo de HVI inducido por la hiperleptinemia.

En contraposición, a diferencia del ratón Agouti, estudiamos ratones obesos ob/ob que carecen de leptina debido a una mutación en su gen. Estos ratones no presentan HVI a pesar de su marcada obesidad sugiriendo que sin leptina, el daño cardíaco inducido por obesidad no se produce. Tratamos a 2 grupos con leptina o solución salina desde el destete durante 15 días y observamos que sólo el grupo tratado con leptina desarrolló HVI frente al control de solución salina, lo que señala que la HVI depende de la leptina. A favor de la hipótesis, el grupo con leptina mostró un aumento en la TRH cardíaca acompañado de una mayor expresión de marcadores hipertróficos y fibróticos.

En este trabajo para confirmar que la inducción de TRH mediante leptina es directa, utilizamos un cultivo de la línea celular de cardiomiocitos H9C2, lo estimulamos con leptina (100 ng/ml) y evaluamos la expresión de TRH por RT-PCR y del péptido precursor por Western Blot e Inmunofluorescencia (IFI). La expresión de TRH y

el contenido del precursor aumentaron ($p < 0,05$) a los 30 minutos y 4 horas después del tratamiento con leptina demostrando que la inducción en forma directa también ocurre en células cardíacas. Con el fin de estudiar si es la TRH la mediadora del efecto hipertrófico inducido por la leptina sobre las células cardíacas, analizamos el estímulo de leptina (100 ng/ml) en cultivo de H9C2 con silenciamiento específico del gen de TRH (siRNA-TRH) o sin silenciar (siRNA-control) y evaluamos marcadores hipertróficos. Recogimos células (30 min, 4 h y 8 h) después del estímulo con leptina y evaluamos distintos genes (TRH, BNP, β MHC, TGF- β). Se extrajo ARN para medir la expresión génica mediante RT-PCR, se cuantificó TRH y TGF- β por IFI y se analizó el área del núcleo como marcador de hipertrofia.

El tratamiento con siRNA fue exitoso ya que observamos un aumento de la expresión de TRH inducido por leptina sólo en el grupo con el sistema TRH nativo ($p < 0,05$), no se observó este aumento en las células tratadas con siRNA-TRH + leptina.

Encontramos aumentos significativos en la expresión de TGF- β , β MHC y BNP (ANOVA, $n=7$, $p < 0,05$) y en el área del núcleo (ANOVA, $n=172$, $p < 0,05$) sólo en el grupo estimulado con leptina portadora del sistema nativo y no se observaron diferencias en las células con la TRH silenciada respecto al control, lo que sugiere que la TRH es esencial para que la leptina induzca el efecto hipertrófico.

Nuestros resultados confirman el efecto hipertrófico de la leptina sobre células cardíacas y demuestran por primera vez que este efecto necesariamente está mediado por TRH.

26. CRISTALES DE LA MUERTE: IMPORTANCIA DE SU HALLAZGO EN EL PACIENTE CRÍTICO

Paparatto ES (1), Volpatti S (1), lungman A (2), Durlach M (2), Estrada G (1), Goette N (1).

1. Área de Diagnóstico Bioquímico - Laboratorio Central.

2. Servicio de Clínica Médica.

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

El hallazgo morfológico conocido como "cristales de la muerte" corresponde a inclusiones muy poco frecuentes, azuladas-verde brillantes presentes en el citoplasma de neutrófilos y rara vez de monocitos. Si bien su origen aún no es del todo conocido, su importancia radica en la asociación que existe entre su aparición con estado crítico, mal pronóstico y muerte; y se los ha vinculado a situaciones patológicas como: falla hepática aguda, shock séptico, principalmente por *E. coli*, e hiperlactacidemia.

Se describen a continuación dos pacientes de sexo femenino, en las cuales se constató la presencia de cristales verdes en el citoplasma de neutrófilos durante

la revisión del frotis de sangre periférica, coloreado con May-Grünwald Giemsa.

La paciente número 1, de 87 años de edad, se interna por sepsis severa. Se observaron inclusiones verdes en el citoplasma de neutrófilos en su ingreso, en coexistencia con alteraciones clínicas y bioquímicas relevantes: hipotensión arterial, acidosis grave (bicarbonato: 12 mEq/L), reacción leucemoide (leucocitos: 50.000/ μ L), alteración del hepatograma (transaminasas, FAL y GGT) e hiperlactacidemia (7,1 mmol/L). Por su mal estado general la paciente ingresa en cuidados paliativos y finalmente se constata óbito 22 días después.

La paciente número 2 se internó por sepsis secundaria a colangitis por litiasis coledociana. Se constató como agente causal de la sepsis a *E. coli* y se observaron inclusiones verdes en el citoplasma de neutrófilos los días 1 y 2, con alteración del hepatograma. Por no contar con colangiografía pancreática retrógrada endoscópica (CPRE) de urgencia se decidió derivarla. En otra institución se realizó únicamente tratamiento con antibióticos, sin drenaje de la vía biliar. Durante la segunda internación, dos meses después, se constata nuevamente sepsis a foco de la vía biliar con aislamiento microbiológico de *E. coli* en hemocultivos. Al segundo día desde su ingreso, se la somete a una CPRE. Evoluciona luego del procedimiento con shock séptico con requerimiento de internación en Unidad de Terapia Intensiva. Los dos días posteriores se encuentran cristales verdes en el citoplasma de neutrófilos, en coexistencia con alteración del hepatograma y falla multiorgánica. La paciente evoluciona tórpidamente y fallece.

La primera descripción de las inclusiones verdes en el citoplasma de los neutrófilos en pacientes con falla hepática aguda es de 2009 (Harris, J Clin Pathol). Si bien hay poca bibliografía sobre el tema, su valor pronóstico como marcador de riesgo de muerte tiene asidero en unas cuantas publicaciones. Sería interesante establecer criterios para la revisión del frotis de sangre periférica, que en estos pacientes complejos, no se remitirían sólo a parámetros del hemograma, como es habitual, sino que se deberían incluir parámetros de falla hepática. Considerando además que en la actualidad la revisión del frotis de sangre periférica se encuentra en desuso por el advenimiento de los contadores hematológicos de mayor complejidad, es de destacar que el análisis morfológico de los elementos de la sangre provee valiosa información del estado del paciente.

Si bien aún necesitamos mayor evidencia, el hallazgo de cristales de la muerte durante la observación del frotis de sangre periférica podría ser un dato de valor pronóstico para el paciente crítico. Por lo tanto, conocerlos y difundirlos entre el personal de salud podría facilitar su detección y alertar sobre la condición del paciente.

27. CUANTIFICACIÓN DEL CONTENIDO IÓNICO RENAL EN HIPERTENSIÓN SAL SENSIBLE MEDIANTE ANÁLISIS DE ACTIVACIÓN DE NEUTRONES. EFECTO DE LA OVARIECTOMÍA E INGESTA DE SODIO

Rodríguez R (1,2), Vlachovsky S (1,2), Azurmendi PJ (1,2), Olmedo M (3), Invernizzi R (3), Silberstein C (4), Oddo EM (1,2), Jasan R (3), Ibarra F (1,2,4).

1. *Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. *División Técnicas Analíticas Nucleares, Departamento Química Nuclear. Comisión Nacional de Energía Atómica, Centro Atómico Ezeiza.*

4. *Laboratorio de Investigaciones en Fisiología Renal. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología y Biofísica B. Houssay (IFIBIO-Houssay) UBA-CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

Trabajamos en un modelo de hipertensión sal sensible (HSS) en el que ratas Wistar hembras sometidas a ovariectomía (oVx) tienen presión arterial alta bajo una ingesta alta de sodio (HS) durante 5 días o más. Anteriormente hemos descrito que las ratas oVx muestran diferencias en la función renal con respecto a las ratas hembra intactas (IF), lo que las lleva a excretar menos Na ante la sobrecarga salina, incluso cuando la carga de Na filtrado es similar. Por tanto, proponemos que la oVx puede cambiar la composición de los elementos renales. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la influencia de las gónadas femeninas y la ingesta de sodio sobre el contenido renal total de ocho elementos. Se utilizaron ratas IF y oVx con ingesta normal (NS) o HS. A los 60 días de vida, la mitad de las ratas eran oVx, y a los 145 días, las ratas IF y oVx se dividieron en ingesta de NS (0,24% NaCl) o HS (1% NaCl en agua potable). Después de 2 semanas, se sacrificaron las ratas y se extrajeron los riñones. El contenido renal total de Na, K, Fe, Zn, Se, As, Rb y Br se midió mediante análisis de activación de neutrones. En ratas IF NS, la abundancia fue (MEAN±SEM, μmol): Na (747±28) > K (493±14) > Fe (21,3±1,2) > Zn (3,3±0,08) > Br (1,6±0,09) > Rb (0,4±0,05) > Se (0,1±0,008) > As (0,009±0,001). Se realizó una regresión lineal entre el contenido de Na y tanto Zn (R = 0,61, p = 0,013) como Br (R = 0,59, p = 0,016), Zn y Br (R = 0,85, p < 0,0001) y Fe y Rb (R = -0,58, p = 0,019) se encontró entre los grupos. MANOVA factorial mostró que la oVx redujo el Na total en ~20%, mientras que la ingesta HS disminuyó los niveles de Fe. Por lo tanto, se observó una interacción entre la ingesta de oVx y HS en Zn y Br. No se encontraron diferencias en K, As, Se y Rb. La reducción de Na en ratas oVx podría deberse al movimiento de iones desde el parénquima a la sangre

y/o a otros órganos, secundario a una mayor actividad de los transportadores renales de Na⁺ que ya hemos observado en este modelo. Los resultados también mostraron cambios en el contenido de otros elementos distintos del Na según la presencia/ausencia de hormonas sexuales y/o la cantidad de ingesta de Na, lo que indica una regulación compleja que conduce a la HSS.

28. SÍNDROME DE MAY THURNER: A PROPÓSITO DE UN CASO

Cortijo P (1), Baiocco A (1), Rotondaro JC (1), Verri V (2).

1. *Servicio de Clínica Médica*

2. *Servicio de Hematología Clínica*

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

El síndrome de May-Thurner (SMT) es una variable anatómica que consiste en la obstrucción del flujo venoso debido a la compresión extrínseca del sistema venoso ilio-cava por el sistema arterial, siendo la causa más frecuente la compresión de la vena ilíaca izquierda entre la arteria ilíaca común y la quinta vértebra lumbar. 1 Su prevalencia se encuentra infraestimada, siendo más frecuente en mujeres de entre 20-40 años. 2. La sospecha clínica es importante ya que el tratamiento difiere frente a otras causas de trombosis venosa profunda (TVP).

Se reporta el caso de una paciente mujer de 44 años, obesa mórbida con síndrome de Down y síndrome de hipoventilación-obesidad que consultó por asimetría de miembros inferiores a predominio izquierdo con dolor y eritema del miembro inferior izquierdo de 4 días de evolución. Presentó homans y payr positivos. Ecodoppler venoso de miembros inferiores con trombosis venosa profunda a nivel de vena safena magna, vena femoral común y vena femoral superficial hasta tercio superior del muslo. Angiotomografía abdominal con dilatación de vena ilíaca izquierda con evidencia de trombo desde vena femoral común hasta vena femoral superficial, sin descripción de lesión estenótica en relación con arteria ilíaca común derecha. Dada la alta carga trombótica, con extensión al territorio proximal, se sospechó síndrome de May Thurner (SMT). Por lo que se realizó de forma secuencial: colocación de filtro de vena cava inferior, trombolíticos locales y extracción del coágulo guiado por catéter. Una vez realizada la extracción se puso en evidencia la estenosis de la vena ilíaca izquierda por lo que se procedió a la colocación del stent y anticoagulación.

El SMT es una causa poco frecuente, que ocurre principalmente en mujeres jóvenes y delgadas, de trombosis venosa profunda vasta, de venas proximales, que responde a estasis venosa por compromiso mecánico de la vena ilíaca izquierda, donde en la

variante anatómica principal arteria iliaca izquierda la comprime por su cara anterior. Se pueden mencionar otros casos de trombosis por compromiso mecánico, a saber: síndrome del cascanueces y síndrome del opérculo torácico.

El tratamiento de esta afección es similar a otras trombosis venosas extensas y se requiere una intervención agresiva como en el caso de la "flegmasia cerulea dolens" en donde existe compromiso isquémico por síndrome compartimental, consiste en trombolíticos locales y extracción del coágulo. En SMT se agrega el tratamiento endovascular con el implante de stents como terapia de elección con posterior anticoagulación. Es importante considerar el diagnóstico dado que la anticoagulación únicamente podría conducir a un tratamiento insuficiente dada las altas tasas de recidiva tras su supresión o un aumento en el síndrome post-trombótico. Por consiguiente, en pacientes con trombosis proximal del miembro inferior izquierdo, sobre todo en mujeres jóvenes, se debe sospechar dicha entidad, a pesar de que en la angiografía no sea elocuente la estenosis, para proveer el tratamiento completo con la finalidad de evitar recidivas y síndrome post trombótico.

29. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE MASA CENTROABDOMINAL COMO DEBUT DE ENFERMEDAD DE CROHN - A PROPÓSITO DE UN CASO

Suarez G (1), Gigena R (1), Escobar N (1), Maya A (1), Gallo A (1), Giunipero A (1), Durlach M (2), Laudano O (3), Pucci B (3), Gazzi C (4), Ganim J (1).

1. Servicio de Cirugía General
2. Servicio de Clínica Médica
3. Servicio de Gastroenterología
4. Servicio de Patología

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

La enfermedad de Crohn (EC) pertenece al grupo de enfermedades inflamatorias intestinales junto a la colitis ulcerosa, cuya etiología aún no ha sido definida y cuyo curso es crónico. En el último tiempo, la EC ha presentado un aumento en su incidencia. La edad de aparición presenta una distribución bimodal, cuyo primer pico, se encuentra entre la segunda y tercera década de vida y el segundo entre la quinta y séptima. Su localización más frecuente es íleon terminal, pudiendo afectar cualquier sector del tubo digestivo desde la boca al ano. En el presente trabajo se describe el caso de una paciente femenina de 78 años en quien se llevó a cabo una enterectomía con entero-entero anastomosis por hallazgo de masa centroabdominal palpable como debut de enfermedad de Crohn complicada.

Presentación del caso

Paciente de 78 años de edad con antecedente de fistula perianal y síndrome de colon irritable, en su forma diarreica, desde hace 10 años, que consultó por cuadro de 1 mes de evolución caracterizado por dolor y distensión abdominal, registros febriles de hasta 38°C, pérdida de peso de 8 kg asociado a masa heterogénea a nivel supraumbilical. Laboratorio de ingreso con leucocitosis (24.800/mm³) con desviación a la izquierda y trombocitosis (805.000/mm³). Tomografía de tórax, abdomen y pelvis con doble contraste que informó masa de 78 x 66 mm de diámetro transversal máximo, de localización mesentérica, hipodensa, de márgenes poco definidos, irregulares, asociada a alteración de los planos grasos adyacentes, adenomegalias mesentéricas, que realiza post-administración de contraste endovenoso, en contacto con asas de intestino delgado y colon trasverso, este último con engrosamiento parietal segmentario. De forma multidisciplinaria se decidió realizar laparotomía exploradora, donde se evidenció conglomerado de asas de intestino delgado, de características inflamatorias, con compromiso de raíz de mesenterio y adherencias al colon trasverso. Se realizó enterectomía de 80 cm aproximadamente (sección de cabos a 60 cm del asa fija y a 80 cm de la válvula ileocecal aproximadamente) y entero-enteroanastomosis con suturas mecánicas lineales. Anatomía patológica por diferido informó "enteritis segmentaria transmural, en actividad severa, compatible con enfermedad de Crohn". Realizó posoperatorio durante 24 hs en unidad de cuidados intensivos y por evolución favorable se otorgó egreso hospitalario.

Conclusiones

Al momento no se dispone de un tratamiento curativo para la EC, el mismo está dirigido al control de la inflamación y con ello, la prevención de las complicaciones, tratando de minimizar el impacto en la calidad de vida de los enfermos. Si bien el manejo con esteroides, inmunosupresores, y fármacos biológicos han demostrado su eficacia, se estima que alrededor del 20 al 40% de los pacientes requerirán de manejo quirúrgico en los primeros años de progreso de la patología, llegando incluso al 80% en el transcurso de la evolución, ya sea en el contexto de complicaciones agudas, como así también a enfermedad refractaria al tratamiento médico.

30. ¿CÓMO AFECTA EL ESTRÉS EN LA DESREGULACIÓN EMOCIONAL Y LA INATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD EN POBLACIÓN CON RASGOS CLÍNICOS Y SUBCLÍNICOS?

Papagna Maldonado V, Romero L, Nobile L, Parra M, Parga B, Iorio A, Sánchez F.

Laboratorio de Neurociencias, Instituto de Investigación de la Facultad de Psicología y Psicopedagogía, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

La desregulación emocional (DE) se define como la falta de habilidad para responder de forma flexible y manejar las emociones. Se han reportado asociaciones entre el trastorno límite de la personalidad (TLP) y la DE considerándola el núcleo del trastorno. Por otro lado, el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) presenta dos dimensiones de síntomas: hiperactividad/impulsividad e inatención. Sin embargo, se han reportado otros, como la DE.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar en población general de forma virtual el impacto del estrés percibido en rasgos de TDAH y TLP. Para este fin se utilizaron escalas para medir la DE (DERS; SCID-II), la inatención e hiperactividad/impulsividad (ARSR) y una Escala de Estrés Percibido (PSS). Se apreciaron correlaciones entre el grado de estrés percibido y la DE medida con DERS así como correlaciones entre puntajes de ASRS y grado de estrés percibido.

Se concluye que la DE posee un rol predictivo en relación al diagnóstico del TDAH en adultos. Estos hallazgos sugieren que los síntomas de DE son importantes y deberían ser considerados en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento psicológico de los adultos con TDAH.

31. CRYPTOCOCCOMA HIPOFISIARIO: UN EXTRAÑO CASO DE HIPOFISITIS GRANULOMATOSA

Rotondaro JC (1), Bettaza C (1), Clifton Goldney D (2), Martinez G (3), Paz L (4), Gazzi C (4), González Abbati S (5), Tarnogol M (6), Miguel S (2), lungman A (1).

1. Servicio de Clínica Médica
2. Servicio de Endocrinología
3. Servicio de Infectología
4. Servicio de Patología
5. Servicio de Neurocirugía
6. Servicio de Diagnóstico por Imágenes

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

La hipofisitis es una entidad infrecuente, inflamatoria aguda o crónica, heterogénea, que afecta a la región de la silla turca o supraselar, con una incidencia global de 1 cada 9 millones de personas. Puede ser primaria o secundaria según la etiología. Dentro de ellas, la hipofisitis granulomatosa es la segunda causa más frecuente de hipofisitis primaria luego de la linfocítica. Además, puede ser una causa de hipofisitis secundaria en el contexto de enfermedades sistémicas como sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, infecciones por micobacterias y micosis entre otras causas. La hipofisitis granulomatosa infecciosa secundaria a *Cryptococcus* spp es una entidad poco desarrollada, y los casos conocidos se presentaron en pacientes con compromiso inmunitario.

Se presenta el caso de una mujer de 66 años sin antecedentes de relevancia, que comenzó cuatro meses previos a la internación con cefalea opresiva bilateral, de intensidad creciente hasta llegar a 10/10, asociado a astenia y vómitos. Se evidenció en resonancia magnética de encéfalo y región selar, lesión ocupante de espacio en la región hipofisaria que realizaba con la administración de contraste, invadía las cisternas supraselares, con compromiso del quiasma óptico y del seno cavernoso, engrosamiento del tallo hipofisario. La reserva hipofisaria evidenció hipopituitarismo con compromiso del eje gonadal, adrenal, tiroideo y somatotropo. Se interpretó inicialmente macroadenoma hipofisario no funcionante, por lo que inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina, evolucionando con mejoría clínica. Durante la cirugía endoscópica endonasal se evidenció un engrosamiento atípico de la duramadre del piso selar y, luego de la apertura dural, una tumoración duro-elástica que comprometía globalmente a la glándula hipófisis. Ante las características mencionadas se sospechó intraoperatoriamente hipofisitis, por lo cual se decidió realizar una resección subtotal con toma de biopsia ampliada.

La biopsia diferida mostró: inflamación crónica granulomatosa de etiología micótica (elementos levaduriforme vinculables a *Cryptococcus* spp). Se realizó tomografía de encéfalo, tórax, abdomen y pelvis y punción lumbar sin hallazgos patológicos; cultivos del líquido cefalorraquídeo, la tinta china y el antígeno para criptococo que resultaron negativos. Serologías para HIV y VDRL negativas. Se decidió iniciar fluconazol vía oral, evolucionando favorablemente.

Hasta donde sabemos, este corresponde al segundo caso descrito en la literatura de hipofisitis granulomatosa por *Cryptococcus* spp., que simuló por manifestaciones clínicas e imagenológicas un macroadenoma hipofisario, pero el primero sin afectar tejido meníngeo. La etiología micótica está escasamente descrita en las guías de referencia para hipofisitis y creemos que *Cryptococcus* spp. debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de las hipofisitis granulomatosas secundarias dado que es un patógeno ubicuo y el tratamiento es sustancialmente diferente a otras entidades.

32. ENFERMEDAD DE ERDHEIM CHESTER CON MANIFESTACIÓN AISLADA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Baldoni C (1), Durlach M (1), Santoro P (2), Verri V (3), Ortega Chahla E (4), Mazzon A (5), Rojas Bilbao E (6)

1. Servicio de Clínica Médica
2. Servicio de Neurología
3. Servicio de Hematología Clínica
4. Servicio de Neurooncología
5. Servicio de Neurocirugía

6. Servicio de Patología

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

La enfermedad de Erdheim Chester (EED) es una histiocitosis no Langerhans rara, con típica afección multisistémica mediante infiltración de tejidos por histiocitos xantomatosos, células gigantes de Tauton, linfocitos y otras células plasmáticas. Es más frecuente en hombres adultos entre 50 y 60 años. Habitualmente presentan afección ósea con osteoesclerosis (96%), fibrosis retroperitoneal con compromiso de la grasa perirrenal (68%), cardiovascular (50%) con infiltración de grandes vasos, pericardio o de la coronaria derecha y en otros sistemas con menos frecuencia. Hasta un 30 a 40% tienen infiltración del sistema nervioso central (SNC), manifestándose como enfermedad tumoral o neurodegenerativa, con frecuente afectación de la fosa posterior. En la fisiopatología está activada la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), y en su mayoría involucra la mutación del gen BRAF. El pronóstico de los pacientes con afección del SNC es malo y su tratamiento de primera línea es dirigido a la vía de la MAPK, hacia BRAF (en caso de mutación) o MEK.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 65 años de edad sin antecedentes patológicos conocidos que consulta por dos semanas de evolución de episodios de desorientación espacial, alteración de la memoria anterógrada, labilidad emocional, llanto inmotivado e hipersomnía. Al ingreso se encontraba desorientado en tiempo, vigil, sin foco neurológico. MiniMental Test (MMT) 26/35. Inició estudio etiológico presentando laboratorio sin alteraciones metabólicas, serologías para HIV, HCV, HBV y VDRL negativas, perfil tiroideo y proteinograma normales. Resonancia magnética de encéfalo con gadolinio con evidencia de imagen hiperintensa en FLAIR y T2 con refuerzo periférico de contraste en región occipital con extensión a través del cuerpo caloso afectando ambos hemisferios cerebrales, así como imágenes multifocales de similares características a nivel de sustancia bifrontal, asociado a áreas quísticas necróticas centrales. Espectroscopia por resonancia con aumento del pico de colina y disminución de N-acetil aspartato con incremento del pico de ácido láctico-lípido. Punción lumbar con hiperproteinorraquia (900 mg/dl), sin células aumentadas, con PCR para VEB y CMV negativas y anatomía patológica sin células neoplásicas. Citometría de flujo normal.

Por sospecha de linfoma versus tumor primario de SNC, se realizó biopsia estereotáxica evidenciando anatomía patológica compatible con EEC, sin mutación del gen BRAF por real time PCR. Se realizó tomografía de tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso sin hallazgos significativos. Radiografías de huesos largos y ecocardiograma doppler normales. PET-TC sin lesiones hiperceptantes.

Se inició tratamiento con inhibidor de MEK (cobimetinib). Presentó rash y edema como toxicidad cutánea al tratamiento que controló con suspensión transitoria de la droga, antihistamínicos, corticoides y protección solar. En el seguimiento durante un año, evolucionó con mejoría de la labilidad emocional, de las alteraciones conductuales y cognitivas. Imágenes de encéfalo control sin cambios de la lesión.

Se presenta a un paciente con enfermedad de Erdheim Chester con manifestación aislada en sistema nervioso central, sin compromiso óseo. Esto en una presentación atípica de una enfermedad poco frecuente. Existe poca evidencia en la bibliografía sobre el abordaje terapéutico y la evolución de estos pacientes.

33. ABSCESO PITUITARIO, REPORTE DE UN CASO

Manfredi N (1), Mombello D (1), Arán Bedia JN (1), Clifton Goldney D (2), González Abbati S (3), César C (4), Salomón A (1).

1. Servicio de Clínica Médica

2. Servicio de Endocrinología

3. Servicio de Neurocirugía

4. Servicio de Infectología

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Los abscesos pituitarios representan menos del 1% de las lesiones selares. Se consideran primarios cuando el proceso infeccioso se desarrolla directamente en una glándula sana mientras que los secundarios, más frecuentes, resultan de la extensión desde estructuras cercanas. Reportamos un caso tratado en nuestra institución.

Se presenta el caso de una mujer de 75 años con antecedentes de artritis reumatoidea seropositiva sin tratamiento actual (uso previo errático de metotrexate y corticoides) y sinusitis a repetición. Comienza 6 meses previos a la consulta con cefalea de máxima intensidad asociado a deterioro progresivo de la agudeza visual. En tomografía de encéfalo sin contraste se evidenció imagen hipodensa en silla turca de 9x13x14 mm que en resonancia magnética nuclear aparentaba lesión dependiente de adenohipofísis de contenido heterogéneo, hiperintensa en secuencias FLAIR y T2 e isointensa en T1 con refuerzo periférico con gadolinio. Estudios endocrinológicos con panhipopituitarismo (prolactina con dilución 67.6 ng/ml, FSH 9 mUI/ml, T4 libre 0.79 ng/dl, TSH 0.05 uUI/ml, ACTH 15 ng/ml, cortisol basal 0.8 ug%) y evaluación oftalmológica con escotoma en cuadrante superior nasal de ojo izquierdo y en cuadrante superior nasal temporal de ojo derecho. Se sospechó macroadenoma hipofisario no funcionante con componente quístico. Inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina con franca mejoría sintomática.

Se realizó resección endoscópica endonasal con

expulsión de material purulento a tensión evidenciando hipofísis de aspecto normal. Se diagnosticó absceso selar, con cultivos de material quirúrgico negativos. Retrospectivamente se constató uso de amoxicilina clavulánico previo a la cirugía por infección respiratoria. Dosaje de inmunoglobulinas normales y serología VIH negativa. Cumplió tratamiento antibiótico empírico con clindamicina y vancomicina, luego amoxicilina-clavulánico vía oral durante 4 semanas.

En este paciente hubo signos imagenológicos (refuerzo periférico con gadolinio, hiperintensidad en T2) y síntomas (cefalea de gran intensidad e instalación abrupta y panhipopituitarismo sintomático) que hicieron cuestionar el diagnóstico inicial de macroadenoma. Los abscesos selares resultan de difícil diagnóstico por presentarse con clínica ambigua sin imágenes patognomónicas. A pesar de ser una patología subdiagnosticada, la mayoría reciben el tratamiento adecuado ya que la clínica simula o imita otras patologías pituitarias, motivo por el cual arriban a un tratamiento común: la cirugía.

En la mayoría de los casos, no es posible realizar diagnóstico etiológico. Los resultados negativos podrían adjudicarse a la administración de antibióticos en el período preoperatorio. La opinión de expertos recomienda tratamiento empírico cubriendo *Staphylococcus coagulasa* negativo y otros gérmenes Gram positivos.

34. LESIONES MUCOSAS SECUNDARIAS A DERMATOSIS NEUTROFÍLICAS: ¿SÍNDROME DE SWEET ATÍPICO?

Balestrini C (1), Durlach M (1), Manfredi N (1), Pasos M (2), Perez N (3), Vido C (1).

1. Servicio de Clínica Médica

2. Servicio de Dermatología

3. Servicio de Reumatología

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

El síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda es un trastorno inflamatorio infrecuente caracterizado por la aparición de pápulas, placas o nódulos dolorosos, edematosos y eritematosos en la piel, ubicados en cara, tronco y/o extremidades, que suelen acompañarse de fiebre y leucocitosis. El síndrome de Sweet clásico, forma más frecuente de presentación, suele desencadenarse por infecciones respiratorias o digestivas, en la enfermedad inflamatoria intestinal y el embarazo y en otras infecciones, inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinmunes o trastornos del tejido conectivo. El síndrome de Sweet también puede asociarse a procesos malignos, principalmente tumores oncohematológicos, o por la administración de fármacos. Caso Clínico: paciente varón de 73 años, con

antecedentes de hipertensión arterial, tabaquista, anticoagulado por fibrilación auricular y con enfermedad coronaria revascularizada mediante angioplastia percutánea inició con rinorrea de 5 días de evolución, edema bipalpebral e inyección conjuntival por lo que recibió glucocorticoides de depósito y antihistamínicos. Evolucionó con edema y lesiones indoloras en dorso de la lengua, tumoraciones en región submaxilar-cervical duro-elásticas y dificultad respiratoria por lo que es traído al hospital. Ingresó con signos vitales normales, inyección conjuntival bilateral, edema palpebral, múltiples lesiones indoloras, redondeadas, violáceas, mal delimitadas en dorso de lengua y úlcera indolora en mucosa del labio inferior. Tumoraciones duroelásticas submaxilares y cervicales, no adheridas a planos profundos, móviles, indoloras. Laboratorio: leucocitosis (11.300 /mm³), neutrofilia (8.030/mm³) y plaquetopenia (121.000/mm³), eritrosedimentación 5 mm/hora. Serologías de HIV, Hepatitis B y C no reactivos. Test de Tzank de úlcera labial negativo. Hemocultivos negativos. Cultivo de hisopado de fauces para estreptococo negativo. Hisopado para COVID negativo. Se realizó tomografía cervical, toracoabdominal y pelviana con contraste endovenoso que evidenció aumento del tamaño de glándulas submaxilares con alteración del tejido graso circundante y de tejidos blandos retro y laterofaringeos compatibles con edema.

Por sospecha de cuadro infeccioso con manifestaciones anafilácticas y posible compromiso de vía aérea se internó en Unidad de Terapia Intensiva. Recibió tratamiento inicial con adrenalina intramuscular, antihistamínicos, dexametasona endovenosa y ampicilina-sulbactam. Se efectuó biopsia de lesión de lengua que evidenció denso infiltrado polimorfonuclear de distribución difusa borrando estructuras subyacentes, ocasionales linfocitos e histiocitos, epitelio superficial con exocitosis de polimorfonucleares compatible con dermatosis neutrofílica. Se interpretó afectación mucosa compatible con dermatosis neutrofílica que podría corresponder a Síndrome de Sweet atípico. Cumplió tratamiento antibiótico por 7 días y corticoideo por 4 semanas con mejoría de lesiones de la lengua y úlcera bucal, resolución de la obstrucción respiratoria y el edema facial en las primeras 48 hs de tratamiento y resolución total del cuadro en 14 días.

Conclusión: las lesiones típicas cutáneas del Síndrome de Sweet son pápulas, placas o nódulos eritematosos en cara, cuello y extremidades. La afectación de mucosa oral y ocular es una manifestación infrecuente. Presentamos un paciente con manifestaciones mucosas compatible con Síndrome de Sweet atípico.

35. DOBLE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS EN PACIENTE CON GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGÉITIS

Alvarisqueta MG (1), Belachur GL (1), Durruty M (1), Pérez N (2), Durlach M (1).

1. *Servicio de Clínica Médica*

2. *Servicio de Reumatología*

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

Las vasculitis asociadas a anticuerpos (AAV) son un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por inflamación necrotizante de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. En pacientes con AAV se puede detectar dos tipos principales de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) según su autoantígeno objetivo, la proteinasa 3 de los leucocitos (PR3) y la mieloperoxidasa (MPO). Los pacientes con granulomatosis con poliangeítis presentan predominantemente PR3-ANCA, mientras que aquellos con poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis son predominantemente MPO-ANCA positivos, aunque la especificidad de ANCA se superpone sólo parcialmente con estos síndromes clínicos. La evidencia sugiere que la especificidad de ANCA podría ser mejor que el diagnóstico clínico, ya que PR3-ANCA y MPO-ANCA están asociados con diferentes antecedentes genéticos y epidemiológicos. La especificidad del ANCA afecta el fenotipo de la enfermedad clínica, así como la respuesta a la terapia inductora de remisión, el riesgo de recaída y el pronóstico a largo plazo. La coexistencia simultánea de ambos anticuerpos en pacientes con vasculitis es un fenómeno raro. La mayoría de los casos descriptos, la doble positividad se debe a otros factores desencadenantes, como drogas, infecciones, autoinmunidad y patología maligna. Presentamos a paciente de sexo masculino de 70 años, que consulta por presentar cuadro de 2 meses de evolución de parestesias, hipoestusias y debilidad distal de cuatro miembros, acompañado de astenia y tos productiva, sudoración nocturna y pérdida de 5 kg de peso en los últimos 6 meses. Al momento de la consulta se presenta adelgazado, sarcopénico, soplo mitral 2/6. Buena mecánica ventilatoria, regular entrada de aire, con sibilancias aisladas. Examen neurológico con paresia mínima distal en mano derecha (4+/5), atrofia tenar e hipotenar en manos bilateral y simétrica, hipoestesia en mano y pie derecho, hipopalestias en ambos pies y batiestesia disminuida. Laboratorio con hematocrito 37.3%, leucocitosis (15600 /mm³) con eosinofilia del 48%, proteína C reactiva 5.32 mg/dl y eritrosedimentación 105 mm/h. Electromiograma con neuropatía sensitivo-motora desmielinizante y degeneración axonal secundaria leve-moderada en cuatro miembros compatible con mononeuropatía múltiple. Se descartan causas de eosinofilia reactivas (infecciosas y oncológicas) o clonales. Se realiza tomografía de tórax, abdomen y pelvis con doble contraste que no evidencia lesiones compatibles con

procesos neoplásicos primarios o secundarios. Proteinograma electroforético con aumento de fracción Alfa 2 y aumento policlonal de fracción gama. Perfil reumatológico con ANCA MPO y PR3 positivos fuertes, FR negativo. Se interpreta granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Realiza tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona y posteriormente mantenimiento con meprednisolona y ciclofosfamida por vasculitis grave con five factor score mayor a 1 con pérdida de funcionalidad a expensas de afectación neurológica. La doble positividad ANCA (PR3 y MPO) es rara y, en caso de presentarse, debe descartarse otros factores desencadenantes, como drogas, infecciones, autoinmunidad y patología maligna. Pueden no estar presentes al debut de la enfermedad y positivizarse posteriormente. Es poco frecuente la presencia de ambos anticuerpos en pacientes con vasculitis, por tanto, su evolución y respuesta a tratamiento aún no es clara.

36. CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES TIPO FOLICULAR CON COMPORTAMIENTO ANAPLÁSICO – A PROPÓSITO DE UN CASO

Ganim J (1), Gigena R (1), Escobar N (1), Gallo A (1), Giunipero A (1), Salomón A (2), Gazzi C (4), Santa Maria V (3), Suarez G (1).

1. *Servicio de Cirugía General*

2. *Servicio de Clínica Médica*

3. *Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello*

4. *Servicio de Patología*

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

El cáncer papilar es la neoplasia maligna tiroidea más frecuente. Generalmente son de crecimiento lento y los subtipos con mejor pronóstico corresponden a las formas papilares puras, variedad folicular y encapsulada. El cáncer anaplásico de tiroides es infrecuente y una variante agresiva, en la mayoría de los casos puede desarrollarse en tumores tiroideos bien diferenciados preexistentes, generalmente foliculares, lo que representaría un proceso de desdiferenciación. En el presente caso se analiza un carcinoma papilar con un comportamiento agresivo y de rápida evolución, lo que es infrecuente, y cómo fue su abordaje diagnóstico-terapéutico.

Resumen de caso: Paciente masculino de 75 años de edad con antecedente de parotidectomía izquierda consulta por cuadro de disfonía y disfagia progresiva para sólidos y líquidos de 15 días de evolución. Se realiza laboratorio que evidencia leucocitosis de 15.600/mm³ sin otra alteración bioquímica significativa. Al examen físico presenta masa tiroidea palpable, duroelástica, adherida a planos profundos. Se realiza tomografía de cabeza, cuello, tórax y abdomen que evidencia glándula tiroidea aumentada de tamaño,

heterogénea con compresión traqueal y esofágica a nivel del opérculo torácico, imágenes ganglionares en rango adenomegalico en cadena yugulocarotidea izquierda e imágenes nodulares múltiples pulmonares, de densidad sólida con bordes definidos. Se valora de forma interdisciplinaria sospechando carcinoma tiroideo anaplásico, decidiendo su internación en sala general para su diagnóstico y terapéutica. Se realiza videoendoscopia alta que progresa hasta 20 cm de ADS observándose disminución de luz que impide el paso del instrumental, sin lesiones endoluminales; Fibrobroncoscopia que evidencia parálisis de cuerda vocal izquierda completa y compresión extrínseca de la vía aérea; PAAF y biopsia incisional que informa carcinoma papilar variante folicular. En el séptimo día de internación intercorre con taquipnea, disnea y regular mecánica ventilatoria que se interpreta como insuficiencia respiratoria aguda de etiología broncoaspirativa en contexto de compresión extrínseca de la vía aérea, por lo que se decide su pase a Unidad de Terapia Intensiva, con indicación de traqueostomía y gastrostomía de alimentación. El paciente tolera el procedimiento adecuadamente. Presenta en el cuarto día postoperatorio taquipnea, desaturación progresiva, con mala adaptación a la ventilación mecánica, hipotensión sostenida y bradicardia extrema, constatándose óbito.

Conclusiones: Por la rápida evolución del cuadro clínico, agresividad del tumor y presencia de metástasis al momento del diagnóstico se sospechó inicialmente un carcinoma anaplásico, interpretándose de manera conjunta la irrecesibilidad tumoral, planteando como posible tratamiento neoadyuvancia. En base al diagnóstico anatomopatológico de carcinoma papilar, se sospecha tiempo evolutivo de larga data, cabe mencionar el inicio sintomático abrupto y comportamiento agresivo del mismo, de escaso tiempo de instauración con evolución tórpida durante la internación por lo que al no contar con biopsia escisional o resección completa de la lesión, no podemos descartar que parte del tumor se haya desdiferenciado hacia una variante anaplásica.

37. NOCARDIOSIS PULMONAR COMO DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO CON NODULO PULMONAR SOLITARIO. A PROPOSITO DE UN CASO

Buero A (1), Suarez G (2), Gigena R (2), Ganim J (2), Gazzi C (3), Mejías Y (4), Escobar N (1)

1. Servicio de Cirugía de Tórax

2. Servicio de Cirugía General

3. Servicio de Patología

4. Servicio de Imágenes Diagnósticas

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

El nódulo pulmonar solitario, como hallazgo incidental, representa un desafío clínico por la gran variedad de diagnósticos diferenciales (patología benigna vs. maligna). Para calcular el pre-test de malignidad se debe tener en cuenta no solo las características del nódulo (tamaño, densidad, morfología y localización) sino también los antecedentes e historia clínica del paciente. La nocardiosis se define como una enfermedad infecciosa poco común, descrita por primera vez por Edmund Nocard en 1888, producida por una bacteria *Nocardia*, bacilo aerobio Gram + del orden de los *Actinomycetales*, que no se considera parte de la flora humana. Con una incidencia baja de presentación en pacientes inmunocompetentes, pero con una tasa creciente en pacientes inmunocomprometidos que alcanza hasta el 20%. Los pulmones son el sitio más frecuente de infección, con la entrada del patógeno por vía inhalatoria, siendo menos usuales las infecciones cutáneas y del sistema nervioso central, cuando la transmisión del patógeno es por diseminación hematogena. Clínicamente las infecciones por *Nocardia* se presentan como una neumonía con síntomas inespecíficos como tos productiva, fiebre, disnea, fatiga, pérdida de peso y hemoptisis, síntomas que pueden extenderse en un rango de días a meses. En cuanto al diagnóstico por imágenes, los hallazgos radiológicos son variables, desde un nódulo pulmonar solitario en el 57% de los casos, hasta cambios del parénquima pulmonar con lesiones cavitarias, pero su presentación es infrecuente.

Resumen de Caso: Mujer de 78 años, ex tabaquista, con antecedente de síndrome de Sjogren, con hallazgo de nódulo pulmonar solitario en tomografía de tórax solicitada por tos no productiva de 7 meses de evolución. El mismo era de bordes espiculados, medía 25 mm, se ubicaba en el segmento apical del lóbulo superior izquierdo en contacto pleural y realizaba tras la administración de contraste endovenoso. No estaba presente en imágenes previas. En la PET-TC el nódulo tenía un SUV de 8.1 y no presentaba enfermedad ganglionar ni a distancia.

La paciente tenía un examen funcional respiratorio normal y un performance status 1 de la clasificación de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Al ser una lesión con alto pre-test de malignidad y estar localizada únicamente en el pulmón se decidió realizar biopsia escisional del nódulo por videotoracoscopia y eventual lobectomía superior izquierda + muestreo ganglionar sistemático de acuerdo al resultado del estudio anatomopatológico intraoperatorio. Se realizó una segmentectomía no anatómica del segmento apical de LSI donde se encontraba el nódulo. Se envió una muestra de la lesión a microbiología y el resto a patología. El informe patológico intraoperatorio fue: "márgenes libres, lesión nodular de 2,5 cm con ausencia de neoplasia" por lo que no se realizó la resección pulmonar mayor. Se tomaron muestras de los ganglios mediastinales 5, 6, y 10. Anatomía patológica con

reporte de lesión pulmonar que evidencia inflamación crónica granulomatosa no necrotizante pleuroparenquimatoso y ganglios del grupo 5, 6 y 10 con antracosis. Reporte de microbiología con evidencia de *Nocardia sp* 0.012 ug/ml CIM Trimpetoprima-sulfametoxazol.

Conclusión: la presentación de Nocardiosis como nódulo pulmonar solitario es una patología poco frecuente, con presentaciones clínicas variadas e incluso, con imágenes tomográficas sugestivas de malignidad. Es importante tener en cuenta este diagnóstico diferencial ante la presencia de un nódulo pulmonar, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

38. NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA DE PRESENTACIÓN ATÍPICA EN UNA PACIENTE JOVEN

Kamiya LJ (1,2), De Luca G (1,2), Marta RF (1,2), Goette NP (3), Glembotsky AC (1,2), Heller PG (1,2).

1. *Servicio de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

2. *IDIM, UBA-CONICET.*

3. *Laboratorio Central, División Hematología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.*

La leucemia mieloide crónica atípica (LMCa) es un raro subtipo de síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico (SMP/SMD), BCR-ABL1 negativo, más común en hombres con una mediana de edad de 69 años. Se describe el caso de una niña de 12 años con sangrado severo, remitida a nuestro centro para evaluación de macrotrombocitopenia. Presentaba hipermenorrea severa, epistaxis autolimitada, hematomas espontáneos y gingivorragia leve desde la infancia temprana. En el laboratorio presentaba trombocitopenia moderada (60×10^9 /L) y anemia (hemoglobina: 6.2 gr/dL) con recuento normal de glóbulos blancos (6.5×10^9 /L). En el frotis de sangre periférica se observaron plaquetas grandes, algunas gigantes, y otras de tamaño normal. El coagulograma y los niveles de factor de von Willebrand fueron normales. La agregación plaquetaria por impedancia mostró alteración con ristocetina, siendo normal con el resto de los agonistas. Ningún otro miembro de la familia afectado. El análisis de glicoproteínas de membranas por citometría de flujo mostró 2 poblaciones plaquetarias con diferentes niveles de expresión de GPIbIX (receptor del factor von Willebrand) una con baja expresión y la otra ausente. Debido a la sospecha de síndrome de Bernard-Soulier, se realizó el estudio genómico mediante WES (whole exome sequencing) seguido de un panel virtual compuesto por genes relacionados con trombocitopenias hereditarias, resultando negativo. Seis meses después, su condición empeoró. Comenzó con

epistaxis recurrente con requerimiento de transfusiones, leucocitosis progresiva ($25-30 \times 10^9$ /L), profundización de la anemia macrocítica y de la trombocitopenia ($25-50 \times 10^9$ /L). La hemoglobina fetal estaba aumentada (5,6%). Aumentaron los blastos circulantes (1-3%) con cambios displásicos en la serie mieloide. El examen físico no reveló hepatoesplenomegalia ni linfadenopatía. Se realizó nueva biopsia de médula ósea con aspirado y análisis inmunofenotípico que mostró un aumento en el número de megacariocitos con cambios displásicos, dismielopoiesis e hipoplasia eritroide, con un 3% de células CD34+. El análisis citogenético fue normal. Ante la sospecha de neoplasia mieloproliferativa, se revaluó el WES, ampliando el análisis a genes relacionados con neoplasias mieloides. Se encontraron cuatro mutaciones en los genes ASXL1, CSF3R, SETBP1 y GATA2, clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas. Las mutaciones fueron confirmadas mediante Sanger. El recuento de leucocitos aumentó progresivamente a 50×10^9 /L con presencia de hasta un 12% de precursores mieloides. Todas estas características fueron consistentes con el diagnóstico de leucemia mieloide crónica atípica. Se planeó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con un donante emparentado. Durante la preparación al trasplante, desarrolló COVID-19 grave, requiriendo ventilación mecánica. Posteriormente, desarrolló aspergilosis pulmonar y falleció por hemorragia pulmonar a los 14 años. Este caso refleja la utilidad del WES frente a un panel de NGS (next generation sequencing) dirigido a trombocitopenias hereditarias, ya que, ante un resultado negativo y el cambio clínico de la paciente, dicha técnica nos permitió ampliar la búsqueda a otros genes causales de otras patologías, pudiendo llegar a un diagnóstico de precisión. La alteración de la GPIbIX hallada contribuiría al sangrado y trombocitopenia de la paciente, y podría estar originada por una alteración clonal secundaria a la neoplasia hematológica.

39. DIÁLISIS POR RABDOMIÓLISIS SECUNDARIA A INFECCIÓN VIRAL Y ESTATINAS

Landa J (1), Amarilla PB (1), Dorado E (2), Salutto V (3), Durlach M (1).

1. *Servicio de Clínica Médica*

2. *Servicio de Nefrología*

3. *Servicio de Neurología*

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

La rabdomiólisis es un síndrome poco frecuente pero potencialmente grave caracterizado por destrucción del tejido muscular con liberación de sus componentes a la circulación sistémica. Las manifestaciones clínicas suelen ser dolor muscular, debilidad e impotencia funcional y orina oscura. La falla renal aguda es una de

sus potenciales complicaciones, y su presencia empeora el pronóstico. Las causas de rabdomiólisis pueden ser hereditarias o adquiridas. Entre éstas últimas, podemos encontrar fármacos, como las estatinas, e infecciones virales, siendo las más frecuentes el virus Influenza y el HIV. Es fundamental la identificación y tratamiento de la causa subyacente para prevenir complicaciones graves.

Se presenta un paciente masculino de 73 años, con antecedentes de dislipemia y diabetes mellitus, que consulta por haber comenzado desde hacía meses con mialgias generalizadas a predominio de miembros inferiores, posterior al aumento de dosis de atorvastatina por su médico de cabecera. Agrega siete días antes de la consulta aumento de las mialgias, asociadas a debilidad muscular y dos episodios de caída de propia altura. Refiere también haber presentado unas semanas previas un cuadro de vías aéreas superiores, con persistencia de tos seca.

Al ingreso presentaba fuerza conservada en cuatro miembros, hipopalestesia en miembros inferiores a predominio de miembro inferior izquierdo, sin asterixis. Laboratorio con leucocitosis (11.900/mm³), PCR elevada (11 mg/dl), falla renal (Cr 6,98 mg/dl y urea 219 mg/dl), hiperfosfatemia (9.3 mg/dl), aumento de transaminasas (GOT 529 U/L y GPT 264 U/L), de LDH (984 U/L) y de CPK (12.655 U/L). Sedimento urinario con hemoglobinuria, proteinuria y cilindros granulados y leucocitarios. Hisopado de influenza A positivo.

Se interpreta falla renal aguda por rabdomiólisis secundaria a infección viral. Debido al cuadro de mialgias generalizadas de meses de evolución tras aumento de dosis de estatinas, se sospecha probable toxicidad muscular por dicho fármaco como principal factor predisponente. Cursa internación en Unidad de Terapia Intensiva con requerimiento de diálisis de urgencia durante tres días. Se suspenden estatinas. Se realiza resonancia magnética de miembros inferiores que evidencia edema muscular a predominio glúteo izquierdo; y electromiografía con patrón miopático en miembros superiores y patrón mixto en miembros inferiores asociado a miopatías. Evoluciona con mejoría del ritmo diurético, de la función renal y disminución de la CPK, sin repetir mialgias y debilidad muscular.

Las mialgias son un síntoma frecuente de las infecciones virales. En algunos casos, se genera miositis con inflamación, daño muscular y eventual rabdomiólisis. Suelen ser cuadros autolimitados. No es frecuente la falla renal aguda en estos casos, y menos aún, la necesidad de terapia de reemplazo renal. La frecuencia de la toxicidad muscular no se conoce aún con claridad y se han descrito diversos tipos de daño muscular, desde mialgias, hasta mionecrosis y rabdomiólisis. Hay múltiples factores de riesgo para desarrollar este efecto adverso, como la edad avanzada, comorbilidades como la diabetes, la dosis, etc.

La necesidad de diálisis debido a rabdomiólisis secundaria a infección viral ha sido poco reportada en la

bibliografía. Creemos que la toxicidad muscular crónica por estatinas fue un factor de riesgo para desarrollar un cuadro de mayor gravedad que el habitual.

40. ANEURISMA AÓRTICO INFECTADO Y DIFICULTADES EN SU TRATAMIENTO

Gomez Wolffe F (1), Balestrini C (1), Salomón A (1).

1. Servicio de Clínica Médica.

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires.

El aneurisma aórtico infectado es una entidad poco frecuente con alta morbimortalidad. La evolución natural de los aneurismas infecciosos conduce a la rotura aórtica o a la embolización arterial, sin que guarde relación pronóstica el diámetro del aneurisma con la posibilidad de rotura. El manejo terapéutico de los mismos es controversial y desconocido.

Se presenta el caso de una mujer de 73 años sin antecedentes de relevancia, que se realizó cirugía descompresiva mínimamente invasiva mediante hemilaminectomía debido a canal estrecho lumbar. Evolucionó 10 días postoperatorios con infección de herida quirúrgica, con requerimiento de toilette quirúrgica, con aislamiento de SAMS por lo que realizó tratamiento con cefixime y ciprofloxacina por 10 días. Agregó debilidad de miembros inferiores, dificultad para deambulación, dolor y tumefacción de hombro izquierdo, cadera y mano derecha. Al ingreso hospitalario se encontraba febril y taquicárdica, con articulaciones glenohumeral izquierda y radiocarpiana derecha tumefacta, dolorosa y eritematosa. Tos débil, disfonía. Laboratorio con leucocitosis (41100/mm³), parámetros inflamatorios elevados (VSG \geq 120 mm/h, PCR:26). Tomografía que evidencia cambios quirúrgicos en columna lumbar con aumento de la densidad del músculo psoas izquierdo, paraespinal derecho y colección con extensión hacia canal medular comprimiendo la cola de caballo. Dilatación aneurismática en cayado aórtico que desplaza y comprime esófago y tráquea. Tomografía de columna dorsolumbosacro coccígea con aumento del espesor y densidad de los tejidos blandos de cintura escapular izquierda con burbujas aéreas. Se sospechó osteomielitis asociado a artritis séptica con compromiso poliarticular e infección de tejidos adyacentes con absceso paravertebral y del psoas e infección sistémica como complicación de cirugía traumatológica. Se realizaron múltiples toilettes quirúrgicas de articulación glenohumeral, coxofemoral izquierda y herida lumbar, con aislamientos tanto en líquido articular como en hemocultivos de SAMS por lo que se inició tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam y vancomicina y posteriormente con cefazolina, con cultivos control negativos.

Ante hallazgos de imagen en cayado aórtico, asociado a

tos, disfonía y parálisis cordal evidenciado en fibrolaringoscopia, se sospechó aneurisma infectado aórtico. Se realizó ecocardiograma transesofágico sin evidencia de vegetaciones, disección o hematoma y PETTC con evidencia en cayado extensa enfermedad ateromatosa compleja con aneurisma sacular y múltiples úlceras penetrantes. Se realizó colocación de endoprótesis aórtica. Evolucionó 3 meses posteriores con astenia, tos hemoptoica, melena y anemia, con múltiples requerimientos transfusionales, con hallazgo tomográfico de neumomediastino en contacto estrecho con prótesis aórtica. Se sospechó infección de prótesis aórtica con posible fístula aorto-traqueo-esofágica. Debido a gravedad de cuadro clínico, se decidió con familiares adecuación de esfuerzo terapéutico. Falleció 4 meses después del diagnóstico.

El tratamiento se basa en experiencias clínicas en reporte de casos. El manejo estándar incluye antibioticoterapia y tratamiento quirúrgico ya sea con cirugía abierta o reparación endovascular, lo cual es controversial porque el mismo se encuentra en contacto con tejido infectado. A pesar del mismo, la alta tasa de persistencia de la infección y de la mortalidad supera el 90% de los casos.