

1 COLANGIOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA, UTILIDAD DEL DOSAJE DE AMILASA SÉRICA POST PROCEDIMIENTO

Hodara M A; Downie G; Losada J; Sambresqui A, Giunipero A

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Actualmente la Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CRE) es uno de los métodos de elección para el diagnóstico y tratamiento de la patología obstructiva de la vía biliar. Sin embargo, no está libre de complicaciones, siendo la pancreatitis post-CPRE la más habitual (entre el 2 al 9%). El diagnóstico se realiza mediante la presencia de dos de los siguientes criterios: dolor abdominal típico, hiperamilasemia y tomografía o ecografía que evidencie pancreatitis. En algunos casos es posible encontrar hiperamilasemia post-procedimiento en forma asintomática. El objetivo del presente trabajo fue analizar el valor de corte cuantitativo de la amilasa plasmática en el diagnóstico de pancreatitis post-CPRE. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron 56 pacientes entre 60 y 85 años a los que se les realizó una CPRE entre el año 2013 y 2015. Se analizó el dosaje de amilasa plasmática a las 8 horas posteriores al procedimiento (realizada en forma sistemática) y diagnóstico de pancreatitis. Los resultados se analizaron estadísticamente mediante test de chi cuadrado y análisis multivariado. Del total de los casos se excluyeron 5 casos con diagnóstico previo de pancreatitis. De los restantes (n=51), 23% (n=12) presentó elevación de la amilasa sérica; y de éstos el 87,5% (n=7) desarrolló pancreatitis ($p<0,05$). Se encontró una asociación significativa entre el aumento de la amilasemia en cuatro veces el valor normal y la presencia de pancreatitis ($p<0,05$). Hay autores que postulan como causa probable para el desarrollo de pancreatitis post-CPRE, el aumento de la presión hidrostática intraductal generado por la inyección de contraste en el conducto pancreático; por otro lado podría deberse al edema de la papila generado por la instrumentación retrógrada de la vía biliar. De nuestro análisis concluimos que para el diagnóstico de pancreatitis post-CPRE debe existir un aumento de la amilasa plasmática en al menos cuatro veces el valor normal y que asociada a la presencia de dolor abdominal resulta más específica.

2 PARATIROIDECTOMIA MÍNIMAMENTE INVASIVA. EXPERIENCIA PILOTO CON PACIENTES DEL INSTITUTO LANARI Y CASUÍSTICA PERSONAL

Aulet F; Santa María V; Correa G; Valdés G

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

INTRODUCCIÓN: Se propone aquí una técnica para el tratamiento quirúrgico del HPT 1° mínimamente invasiva con el uso intraoperatorio de: dosaje de PTH (iPTH) y ecodoppler. El HPT 1° es responsable del 90% de las hipercalcemias, siendo los hallazgos más frecuentes los: adenomas, carcinomas, hiperplasias (aumento del número de células capaces de provocar un incremento de la PTH) y producción ectópica de PTH por tumores no paratiroides. Siendo el adenoma la situación más frecuente, 80-85% de los casos. El tratamiento es quirúrgico y consiste en la resección del adenoma.

OBJETIVOS: Lograr una técnica mínimamente invasiva para la resección del adenoma con la seguridad y eficacia de la cirugía convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TÉCNICA QUIRÚRGICA: Marcación del adenoma con IOUS, determinación de iPTH, mínima incisión de 2,5 cm, disección minuciosa, resección del adenoma y confirmación con anatomía patológica. Diferencia con la operación convencional: incisión transversa de cuello de aprox 8 cm, apertura de la línea media pretiróidea, exploración de las cuatro glándulas, identificar el adenoma, resección, biopsia congelación, iPTH.

POBLACIÓN: Esta serie inicial consta de cinco pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de HPT 1° y con una clara identificación preoperatoria del adenoma.

Paciente	Edad	Sexo	Fecha	PTH inicio	PTH fin	Centro
V, M	74	Fem	4/4/16	580	141	Idim
S, M	67	Fem	18/5/16	145	37	Idim
G, R	76	Masc	4/10/16	266,4	98,4	Pri
S, C	56	Masc	17/5/17	156	75	Pri
A, E	62	Fem	14/12/17	261	73	Idim

RESULTADOS: No hubo complicaciones postoperatorias, influenciado muy probablemente por la selección de los pacientes. Fueron externados en las primeras 24 hs postquirúrgicas. La iPTH bajó a niveles aceptables en todos los casos y no presentaron HPT recurrente dentro de los primeros meses. Dado que en el

HPT 1° el 85% de los casos corresponde a un adenoma, esta técnica parece aplicable a esta amplia mayoría de los casos.

CONCLUSIÓN: esta técnica mínimamente invasiva simplifica mucho el procedimiento, y en estudios con mayor población se debería observar una clara disminución de la morbilidad y ventajas económicas asociadas al menor tiempo de cirugía y de internación, con igual resultado terapéutico que con la técnica convencional.

3 MOTIVOS DE CONSULTA NEUROLÓGICOS GERONTOLÓGICOS

Quarracino C; Salutto V; Santoro P

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Existe en la actualidad una tendencia tanto local como mundial al envejecimiento poblacional. En la mayoría de las especialidades los motivos de consulta así como las comorbilidades, interpretaciones diagnósticas y posibilidades terapéuticas en los adultos jóvenes difieren de las de los pacientes mayores de 60 años. Sin embargo, en relación a los motivos de consulta neurológicos, escasos reportes se encuentran publicados a nivel internacional (ninguno a nivel local) en los que se encuentren detallados.

Dado que en el Instituto Lanari la mayoría de los pacientes se encuentran dentro del rango etario citado, se organizó una base de datos de las consultas neurológicas entre los meses de julio de 2017 y enero de 2018 con el fin de objetivar los motivos de consulta más frecuentes y la asociación o no del envejecimiento con la queja cognitiva y la existencia de múltiples motivos de consulta.

En dicho período fueron evaluados al menos una vez 924 pacientes, con mediana de edad de 75 años (rango intercuartil: 12) y en la mayoría de los casos, con PAMI como cobertura de salud (90.7%, n=838). El 93% (n=856) de los pacientes fue evaluado en consultorios externos y el 7% (n=68) en internación. El 51.5% (n=35) de los pacientes evaluados en internación fueron mujeres, mientras que por consultorios externos alcanzaron el 65.1% (n=557), con diferencia estadísticamente significativa (p=0.024). En los pacientes hospitalizados, predominaron como motivo de consulta el ACV (34.2%, n=22), la patología tumoral y los síndromes de funciones mentales superiores agudos como encefalopatías y síndromes confusionales (23.55%, n=16) mientras que en los pacientes ambulatorios lo

fueron el deterioro cognitivo (27.7%, n=237), las parestesias o dolor secundarios a radiculopatías o polineuropatías (24.6%, n=211) y el accidente cerebro vascular (ACV) (9.8%, n=84). Considerando únicamente los pacientes ambulatorios mayores de 60 años (90% de las consultas ambulatorias, n= 773), los principales motivos de consulta resultaron los mismos y el hallazgo de más de una patología neurológica resultó poco frecuente (10.7%, n=83). Se objetivó una asociación creciente y estadísticamente significativa de la edad con la queja cognitiva (p<0.001), no así considerando la existencia de más de un motivo de consulta (p=0.41). Los únicos datos de la literatura internacional abordando esta temática se desprenden de un trabajo realizado en un hospital de Madrid, publicado en el 2015 por Matías-Guiu y cols., donde reportan dentro del subgrupo de 65-80 años (si bien no especifica qué cantidad de pacientes se encontraban dentro de dicho rango etario) que los principales motivos de consulta neurológicos ambulatorios fueron el deterioro cognitivo, seguido de “otro” (ninguno de los siguientes: cefalea, epilepsia o síncope, movimientos anormales, inestabilidad o vértigo) y en tercer lugar la patología neuromuscular. Aunque los motivos de consulta fueron organizados con distinto criterio, considerando que las parestesias y las radiculopatías de nuestra muestra podrían corresponder al diagnóstico de “otros” o de enfermedad neuromuscular de la muestra de Madrid, impresionaría que ambos grupos de pacientes compartan las mismas afecciones. Dado el envejecimiento poblacional evidenciado y proyectado tanto a nivel mundial como en nuestro país creemos fundamental contar con datos locales relacionados a los motivos de consulta neurológicos de la población mayor. Visto que nuestra muestra posee escaso campo de generalización creemos serían necesarios estudios con muestreo aleatorio para un adecuado conocimiento de la situación actual. Esto permitiría establecer políticas de prevención, optimización de recursos, desarrollo de facilidades en función de las necesidades locales y dentro del ámbito académico, el eventual ajuste de la estructura curricular de la formación de profesionales de la salud.

4 UTILIDAD DEL CORTISOL EN SALIVA POST DEXAMETASONA EN LA EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LOS TUMORES ADRENALES INCIDENTALES

Céspedes E⁽¹⁾; Contreras L⁽²⁾; Cardoso E⁽²⁾; Arregger A⁽¹⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾; IDIM, UBA-CONICET⁽²⁾

La prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (DST) oral nocturna midiendo cortisol circulante es considerada el método más sensible para excluir hipercorticismismo subclínico (SCS), presente en el 20% de los tumores adrenales incidentales (IA). El SCS se define como una alteración del eje hipotálamo-hipófiso adrenal (HPA) en ausencia de signos y síntomas clásicos de exceso de cortisol, por lo tanto su diagnóstico es bioquímico. Un avance metodológico y no invasivo consiste en la utilización del cortisol salival (SAF) como subrogante del cortisol plasmático total. Sin embargo, es escasa la literatura sobre la aplicación del SAF en DST (SAFdex) para la evaluación funcional bioquímica de los tumores adrenales. El objetivo de este estudio retrospectivo es investigar el valor diagnóstico de SAFdex para SCS en pacientes con IA.

Sujetos y Métodos: Se estudiaron 12 sujetos (edades 61,0±11,0 años; IMC 26,5±1,4) con IA (unilaterales: 10; bilaterales: 2; tamaño tumoral: 12,0–90,0 mm; densidad (UH)<8,0 en 10 casos y >10,0 en 2 casos). Ningún paciente recibía drogas que alteraran el eje HPA. Ocho pacientes (1 varón y 7 mujeres, edades 20,0-60,0 años, IMC: 27,0 ± 3,0) con Síndrome de Cushing (SC) manifiesto ACTH independiente se incluyeron como grupo de referencia de hipercorticismismo activo. SC presentaban tumores adrenales unilaterales en 6 casos y bilaterales en 2; tamaño tumoral 11,0-200,0 mm; UH <10,0 a 15,0.

Todos los sujetos recolectaron orina de 24hs. Luego de la recolección de orina, obtuvieron una muestra de saliva entera a las 23 hs. Posteriormente recibieron 1 mg de dexametasona oral, obteniendo al día siguiente (8hs) muestras simultáneas de sangre (Fdex) y saliva (SAFdex). Las hormonas se determinaron por RIA e IRMA. Valores de referencia de nuestro laboratorio (n=100), CLU ≤90,0 µg/24hs; ACTH 10,0-50,0 pg/ml, cortisol salival nocturno (SAF23) 0,5-3,8 nM/l, SAFdex 0,5-2,0 nM, Fdex: 13,8-50,0 nM. Para el estudio estadístico se utilizaron los tests de Mann-Whitney y de Spearman, considerándose significativo p<0,05. Los participantes dieron su consentimiento por escrito para participar en el proyecto aprobado por el Comité de Ética del IDIM A. Lanari.

En IA, ACTH (25,0±13,0 pg/ml), CLU (55,0±21,0 µg/24hs), SAF23 (1,4±0,7 nM), SAFdex (0,9±0,4 nM) y Fdex (32,0±9,0 nM) fueron normales y significativamente diferentes a CS (5,0 pg/ml), (391,0±406,0 µg/24hs), (20,0±32,0 nM), (27,0±24,0 nM), (674,0±340,0 nM), respectivamente; p<0,05 en todos los casos. Se demostró correlación positiva y significativa entre SAFdex y Fdex en IA (r= 0,930) y SC (r=0,905); p<0,05 en ambos.

En una paciente del grupo CS manifiesto, con signos moderados de hipercorticismismo, SAF23 (1,5 nM) y CLU (76,0 µg/24hs) fueron normales mientras que SAFdex (3,0 nM) y Fdex (69,0 nM) evidenciaron ausencia de supresibilidad asociado a valores de ACTH indetectables. La resección quirúrgica del tumor adrenal demostró presencia de adenoma adrenocortical con hipocorticismismo postoperatorio, comprobándose el diagnóstico de SC.

Conclusión: Se excluyó SCS en todos los IA. El test de supresión con dexametasona utilizando la saliva como fluido diagnóstico resultó el método más sensible y práctico para descartar hipercorticismismo.

5 SENSIBILIDAD FUNCIONAL DEL INMUNOENSAYO PARA HCG SÉRICA OBTENIDA EN EL LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA CLÍNICA

Tissot C; Ortiz De Zárate D; Roveto S

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

La gonadotropina coriónica humana (HCG) es sintetizada por el trofoblasto placentario, por tumores de origen germinal y, por la glándula hipófisis, detectable en mujeres posmenopáusicas y en hombres con hipogonadismo.

La detección de HCG se realiza por inmunoensayo (IE); la sensibilidad analítica (SA) es provista por el fabricante y se calcula en base a un valor obtenido al utilizar un calibrador de masa cero (sin HCG). La Sensibilidad funcional (SF) de un IE es la concentración mínima que puede ser medida con una imprecisión aceptable en ensayos repetidos; su coeficiente de variación (CV%) inter-ensayo, pre-establecido por consenso, debe ser menor a 20%. La SF de HCG se obtiene mediante el estudio de bajas concentraciones, clínicamente relevantes y superiores a la SA del IE, de acuerdo con requerimientos analíticos de calidad RCPA (*Royal College of Pathologists of Australasia*).

Objetivo: Describir la SF de un IE para medir HCG en el autoanalizador IMMULITE1000 con reactivos Siemens del laboratorio de endocrinología del IDIM Lanari.

Método: El laboratorio de endocrinología del IDIM Lanari utiliza el autoanalizador IMMULITE1000 con reactivos Siemens. Para obtener resultados de calidad en los IE, se realizan controles periódicos de las variables analíticas: temperatura, calidad del agua, material volumétrico, lotes de controles comerciales y de reactivos, controles internos, decontaminación y limpieza del instrumento, bajo procedimientos protocolizados. La SA reportada por el fabricante para la determinación de HCG es de 1,1 mUI/ml.

Para obtener la SF de HCG, se utilizaron sueros remanentes del trabajo diario con los cuales se prepararon tres *pooles*: nivel bajo, medio y alto. Para el nivel bajo fueron utilizados sueros de mujeres posmenopáusicas. Para el nivel medio y alto se utilizó suero de mujer embarazada de 4 semanas de gestación el cual, con diluyente comercial específico provisto por el fabricante, se diluyó 1/50 para obtener el nivel medio y 1/10 para el nivel alto.

Cada nivel (bajo, medio y alto) fue fraccionado en 10 alícuotas que se congelaron y fueron utilizadas en los IE de HCG en un período de 3 semanas para abarcar diferentes condiciones de trabajo y variables analíticas. Al finalizar el período con los resultados obtenidos en las 10 alícuotas, se calculó para cada uno de los tres niveles: la media, el desvío estándar (SD) y el CV% ($CV = SD/media$). Los resultados se informan como $media \pm SD$. Para mostrar el perfil de imprecisión se utilizó el gráfico del CV% en función de la media de concentraciones de cada nivel.

Resultados: El nivel bajo presentó una media de $5,5 \pm 0,4$ mUI/ml ($CV\% = 8$), el nivel medio, $69,4 \pm 1,8$ mUI/ml ($CV\% = 2,6$) y el nivel alto, $354 \pm 14,5$ mUI/ml ($CV\% = 4,1$). Se obtuvo la SF de 5,5 mUI/ml, correspondiente al valor medio calculado con el nivel bajo.

Conclusión: La sensibilidad funcional del IE obtenida en el laboratorio de endocrinología fue aceptable según consensos con CV menor a 20% y requerimientos analíticos de calidad RCPA (*Royal College of Pathologists of Australasia*), los cuales recomiendan para valores menores de 20.0 mIU/mL, desvío estándar 3 mIU/mL y CV% menor de 15. El IE evidencia tener la precisión requerida y es satisfactorio para evaluar la zona de concentraciones bajas de HCG sérica.

6 INTERPRETACIÓN DE HCG SÉRICA DETECTABLE EN EL SEGUIMIENTO DE UN HOMBRE CON CÁNCER TESTICULAR

Tissot C; Ortiz De Zárate D; Roveto S; Khoury M; Rimoldi D

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Introducción: Se presenta un caso de un tumor maligno de células germinales con el objetivo de dar a conocer la experiencia en la aplicación de diferentes inmunoensayos de gonadotropina coriónica humana (HCG) en el seguimiento posterior al tratamiento.

Caso clínico: Hombre de 35 años de edad operado a los 8 años por criptorquidia izquierda y, a los 25 años orquiectomía, por diagnóstico de tumor de células germinales no seminomatoso en testículo derecho (año 2008). No recibió quimioterapia y se le indicó tratamiento de reemplazo hormonal con una aplicación intramuscular mensual de 250 mg de enantato de testosterona. Evolucionó sin manifestaciones clínicas y estudios por imágenes negativos para metástasis o recurrencias durante el seguimiento oncológico. En 2017, concurrió a la consulta en el Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari” por presentar valores levemente aumentados de HCG con alfa fetoproteína y láctico deshidrogenasa normales, realizados en diferentes centros. Se decidió estudiar el caso con determinaciones de HCG intacta, β HCG, LH y FSH a diferentes tiempos en relación a la administración de testosterona. Se tomó una muestra sérica basal (luego de 60 días sin recibir testosterona) y se obtuvieron valores de HCG intacta 5.9 mUI/ml ($VR < 2$); LH 45 mUI/ml ($VR < 8$); FSH 82 mUI/ml ($VR < 11$) y β HCG menor 1 mUI/ml ($VR < 1$).

Se analizaron muestras séricas a los 15 y 30 días posteriores a la administración del reemplazo hormonal y se observaron niveles elevados de LH 33 y 37 mUI/ml; FSH 70 y 70 mUI/ml y descenso de valores de HCG intacta 2,3 y 3,9 mUI/ml luego de la aplicación de testosterona. Las concentraciones β HCG permanecieron menores a 1 mUI/ml post administración. Se interpretó el cuadro como detección de HCG hipofisaria secundario al hipogonadismo.

Conclusión: La β HCG, marcador específico y sensible de actividad tumoral, resulta mejor que la HCG intacta y su elevación puede indicar recurrencia en el seguimiento posterior al tratamiento. Se recomienda que, acorde a guías internacionales, si se va a realizar una única determinación, utilizar β HCG sérica. Si se va a utilizar HCG intacta, sería recomendable adicionar la determinación de β HCG con Inmunoensayos confiables

analíticamente. En los casos que reciben tratamiento de reemplazo hormonal, las determinaciones séricas seriadas de HCG intacta, β HCG, LH y FSH previo y posterior a recibir testosterona, pueden aportar información relevante para una mejor comprensión de la situación bioquímica y así evitar estudios o tratamientos innecesarios.

7 SENSIBILIDAD DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL A LA INHIBICIÓN GLUCOCORTICOIDEA Y MEMORIA EPISÓDICA EN EL ADULTO MAYOR: ESTUDIO PRELIMINAR

Sánchez R⁽²⁾; Cardoso E⁽²⁾; Salutto V⁽¹⁾; Saglio M⁽¹⁾; Arregger A⁽²⁾; Céspedes M⁽²⁾; Contreras L⁽²⁾

Servicio de Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Endocrinología Experimental, IDIM, UBA-CONICET⁽²⁾

El hipocampo es blanco de los glucocorticoides (GC) en el SNC y responsable del cierre del mecanismo de retroalimentación negativo (Fbneg) sobre el hipotálamo. Está involucrado en la codificación y almacenamiento inicial de la memoria episódica. La alteración de Fbneg postulada en el envejecimiento podría asociarse a compromiso en el rendimiento de la memoria episódica. En la práctica clínica la prueba de inhibición oral nocturna con 0,5 mg de dexametasona (DST) permite evaluar la integridad del Fbneg de los glucocorticoides sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA). El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre el Fbneg y el rendimiento del sistema de memoria episódica en mujeres adultas mayores.

Sujetos y métodos: se incluyeron 10 mujeres ≥ 65 años, con hipotiroidismo primario compensado con hormona tiroidea (TSH: $2,01 \pm 0,92$). Referían olvidos frecuentes en la consulta endocrinológica. Se excluyeron pacientes con enfermedad neurológica, antecedentes de ACV, enfermedad renal, hepática, anestesia general en el último año, depresión endógena, demencia y drogas que pudieran comprometer la actividad HPA. La evaluación endócrina consistió en la determinación de cortisol salival de las 23 horas (SAF23) y cortisol de las 8 y 16 horas (SAF8dex y SAF16dex, respectivamente) post ingesta nocturna de 0,5 mg de dexametasona (DST). Valores de referencia de nuestro laboratorio: SAF23: 0,5-3,8 nM; SAF8dex y SAF16dex $\leq 2,0$ nM. Las determinaciones se hicieron por RIA. En la evaluación neuropsicológica se utilizó una batería fija de pruebas que permitieron analizar las inferencias pertinentes a los perfiles cognitivos. Para la memoria episódica se

utilizaron los siguientes tests: a) Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): spam inmediato en condiciones de sobrecarga (SI), nivel de adquisición final (L5), el aprendizaje (AP), recuerdo diferido (L7), reconocimiento (REC), interferencia proactiva (IP), interferencia retroactiva (IR); b) Memoria lógica (evaluación del recuerdo diferido en contraste con el recuerdo inmediato) y c) Figura Compleja de Rey (recuerdo). El análisis estadístico se realizó con Mann-Whitney, se consideró significativo $p < 0,05$. Todas las pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el proyecto que fue aprobado por el Comité de Ética del IDIM A. Lanari.

Resultados: Todas las pacientes demostraron valores normales de cortisol salival nocturno (SAF23: $1,5 \pm 1,2$ nM). En DST, 7 pacientes suprimieron normalmente: SAF8dex ($0,7 \pm 0,3$ nM) y SAF16dex ($0,9 \pm 0,5$ nM), en tanto 3 pacientes no inhibieron adecuadamente: SAF8dex y SAF16dex: $10,0 \pm 6,8$ nM y $3,2 \pm 0,8$ nM respectivamente, siendo significativa la diferencia entre ambos grupos; $p < 0,015$. De la evaluación neuropsicológica surgió: deterioro cognitivo leve (DCL) atencional (DCLat): 3 casos y mnésico (DCLm) 3 casos; sin deterioro cognitivo, 4 casos. Solamente en DCLm se observó rendimiento consistentemente inadecuado en SI, L5, AP y L7. En una paciente DCLm el REC fue inadecuado. En 2 pacientes con DCLm se realizó RMN de encéfalo describiéndose reducción del volumen hipocampal en ambas. La alteración del Fbneg sobre HPA se asoció a disminución del recuerdo diferido y a reducción del volumen hipocampal.

Conclusión: la alteración de la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación negativo de GC sobre HPA es orientativa de un trastorno hipocampal con deterioro de la memoria episódica.

8 LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROFINA CARDÍACA PARTICIPA EN EL DAÑO CELULAR INDUCIDO POR HIPOXIA

Schuman M; Peres Díaz L; Aisicovich M; Landa M; García S

Laboratorio de Cardiología Molecular, IDIM, UBA-CONICET

Hemos demostrado previamente la participación de la Hormona liberadora de Tirotrófina Cardíaca en distintos modelos de hipertrofia, fibrosis y apoptosis. (Schuman y col 2011 y 2014)

Asimismo, nuestro laboratorio demostró también un aumento significativo en la expresión de TRH luego del

infarto de miocardio, y que la inhibición específica del gen de la TRH en tejido cardíaco es capaz de mejorar la función ventricular verificándose además su participación en el remodelamiento postisquémico del VI luego del infarto.

Utilizamos ratas machos wistar de 20 semanas de edad a las cuales se les realizó un infarto por ligación permanente de la arteria coronaria descendente anterior previa inyección de SiRNA contra TRH o SiRNA control en el VI. El infarto aumentó significativamente la expresión de TRH en el VI de las ratas inyectadas con SiRNA-Con vs las ratas sham acompañado de un aumento de los marcadores de hipertrofia y fibrosis colágeno III, BNP, ANP, y betaMHC. A favor de nuestra hipótesis, el tratamiento con SiRNA-TRH fue capaz de normalizar tanto la expresión del gen de la TRH post-infarto, como una disminución significativa de la expresión de colágeno III que se vio acompañada de una disminución significativa de BNP, ANP y betaMHC.

Entendiendo que en el infarto de miocardio el tejido sufre hipoxia como mecanismo principal, hipotetizamos que la inhibición del sistema de la TRH en un modelo cardíaco “in vitro” de hipoxia atenuaría el daño celular que ocurre en este modelo.

Se utilizó la línea celular de miocitos H9C2, a la cual se le realizó una hipoxia de 2 horas además de privación de suero, comparándolo con otros grupos al que se le inhibió previamente al sistema de TRH mediante un SiRNA específico y otro grupo sin hipoxia. Las células fueron recolectadas para la extracción posterior de RNA para la medición de genes.

Validando el modelo y como esperábamos, se vio un aumento de genes marcadores de hipoxia como son HIF1 alfa, VEGF, Glut4, GATA4 y Caspasa3 como gen marcador de apoptosis en el grupo de células que sufrió la hipoxia.

A favor de nuestra hipótesis se observó un aumento significativo de la expresión del gen de TRH en el cultivo que recibió la hipoxia. Se logró satisfactoriamente la inhibición mediante SiRNA del gen de la TRH en este modelo de más de dos veces demostrándose la efectividad del tratamiento, en donde observamos además en todos los casos una disminución significativa de estos marcadores cuando el sistema está bloqueado ($p < 0,05$), demostrándose la participación del gen de la TRH en el daño celular inducido por la hipoxia.

Así, demostramos por primera vez el aumento de la expresión del gen de TRH en un modelo de hipoxia y privación de nutrientes, imitando lo que ocurre en el modelo de infarto “In Vivo” y que su inhibición previa específica impide el aumento de genes marcadores de

daño celular demostrándose su relevancia en este modelo.

9 INTERACCIÓN LEPTINA-TRH EN LA HVI DEL RATÓN OBESO

Aisicovich M⁽¹⁾; Peres Díaz L⁽¹⁾; Schuman M⁽¹⁾; Toblli J⁽²⁾; Landa M⁽¹⁾; García S⁽¹⁾

Laboratorio de Cardiología Molecular, IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾. Laboratorio de Medicina Experimental, Hospital Alemán.⁽²⁾

La TRH cardíaca está sobreexpresada en el corazón hipertrofiado y su inhibición atenúa la fibrosis e hipertrofia miocárdica. Basados en la interacción TRH-leptina descrita en el sistema nervioso, donde leptina (Lp) induce TRH, hipotetizamos que esta misma vía a nivel cardíaco podría ser responsable de la HVI, en la obesidad con hiperleptinemia, hasta el presente atribuida mayormente a la carga.

Con este objetivo utilizamos ratones obesos hiperleptinémicos Agouti y observamos que estos ratones presentan una leve hipertensión y HVI con aumento de TRH ($p < 0,05$) y de los marcadores de hipertrofia y fibrosis (BNP, BMHC, colágenos I y III y TGFB) vs flacos (BL/J6) normotensos. Decidimos tratarlos con diurético desde destete hasta los 6 meses de edad ($n=9$), y los ratones obesos hiperleptinémicos+diurético permanecieron normotensos a diferencia de los sin diurético; sin embargo presentaron marcada HVI con elevada ($p < 0,05$) TRH y marcadores hipertróficos y fibróticos en VI similar a la de AG, mostrando que la HVI del ratón obeso hiperleptinémico no responde únicamente a la carga de presión.

Para confirmar nuestra hipótesis de que la hipertrofia del obeso se debe en gran parte a la inducción de la TRH por la acción de la leptina circulante sobre sus receptores cardíacos, estudiamos el modelo del ratón obeso OB/OB que contrapuesto al Agouti no expresa Lp debido a una mutación en su gen, es obeso, normotenso y no presenta HVI. Sometimos a estos ratones a un tratamiento agudo con leptina inyectada sc. (170 ug/kg/día) durante 3 días durante los cuales controlamos consumos de agua y alimento, y como esperábamos observamos disminuciones ($p < 0,05$) del consumo de agua y de alimento del 25% y 30% respectivamente comparados con el grupo obesos con solución fisiológica, demostrando la presencia de receptores funcionales y la efectividad del tratamiento. A favor de la hipótesis cuando cuantificamos la TRH (tripéptido) en VI mediante WB observamos un marcado ($p < 0,05$)

aumento de TRH en los ratones obesos tratados con Lp vs los ratones obesos y los controles flacos que presentaron valores similares. Alentados, decidimos tratar desde el destete con leptina o solución fisiológica durante 15 días. Observamos que solo los obesos tratados con leptina ($p<0.05$), desarrollaron HVI (peso de VI+S/tibia, $n=7$) vs el grupo de obesos sin Lp indicando que la HVI en el ratón obeso es dependiente de Lp.

Para confirmar si Lp estimula TRH en células cardíacas y ésta a su vez puede ejercer sus efectos hipertróficos y fibróticos, trabajamos con la línea de cardiomiocitos H9C2 ($n=6$) en cultivo y ensayamos Lp en dos concentraciones (10 y 100 ng/ml) a distintos tiempos (0.5, 1, 2, 4 y 8 hs) y cuantificamos la expresión del mRNA (rtPCR) de TRH y el péptido (WB). Observamos que tanto el mRNA de TRH como el tripéptido aumentan significativamente a las 0.5 hs con la máxima concentración y a las 4 hs con ambas concentraciones. Entendiendo las limitaciones de una línea celular, ensayamos cultivo primario de cardiomiocitos extraídos de neonato y confirmamos que el agregado de Lp (80 ng/ml) indujo un aumento ($p<0.05$) del contenido de TRH intracelular medido por WB a las 24 hs en el grupo de miocitos tratados con Lp respecto a las células sin tratamiento.

Demostramos por primera vez que la HVI del ratón obeso es dependiente de Leptina y probablemente a través de la vía de la TRH, la cual es estimulada por la adiponectina ejerciendo sus acciones prohipertróficas y profibróticas que conllevan a la HVI.

10 NUEVO CLON EMERGENTE DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE PRODUCTORA DE CARBAPENEMASA TIPO KPC-2 EN EL INSTITUTO ALFREDO LANARI

Guevara Núñez D⁽¹⁾; Cejas D⁽²⁾; Bertona E⁽¹⁾; Radice M⁽²⁾; De Paulis A⁽¹⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Cátedra de Microbiología, Facultad de Bioquímica y Farmacia, CONICET⁽²⁾

La diseminación de carbapenemasas es un problema actual a nivel mundial, que genera desafíos en la elección del tratamiento antibiótico adecuado para cada paciente. En algunas ocasiones, el perfil de sensibilidad antibiótica puede caracterizar a determinados clones (secuenciotipos ST) de los principales patógenos recuperados en el ámbito hospitalario. Un cambio en la sensibilidad antibiótica puede deberse a la emergencia de nuevos ST, con diferentes factores de virulencia.

Conocer la epidemiología de los clones circulantes contribuye a mejorar la terapia tanto empírica como definitiva, y obtener tratamientos más exitosos. El objetivo de este trabajo fue analizar el perfil de sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) productora de carbapenemasa tipo KPC, caracterizar a que ST pertenecen y buscar asociaciones pacientes-ST.

Se estudiaron aislados de Kpn-KPC, provenientes de muestras clínicas de pacientes internados en el IDIM Lanari entre octubre del 2014 y diciembre del 2016. Se determinó la sensibilidad a β -lactámicos, aminoglucósidos, ciprofloxacina (CIP), trimetoprima-sulfametoxazol, nitrofurantoína (NIT), fosfomicina (FOS) y tigeciclina (TIG) por el método de difusión por discos y la CIM a imipenem (IMP), meropenem (MER), ertapenem (ERT) y colistina (COL) por dilución en agar según CLSI. Se realizó el *screening* fenotípico con ácido borónico y la presencia de *bla*KPC fue confirmada por PCR y posterior secuenciación. Se determinó el ST de los aislados mediante MLST. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar las asociaciones pacientes-ST, excluyendo aquellas sin ST definido.

En el período de tiempo establecido se hallaron 40 infecciones por Kpn-KPC (21 urocultivos, 9 hemocultivos, 5 materiales respiratorios, 4 varios y 1 catéter). El 70% de los aislamientos presentaron sensibilidad a amikacina, 37.5% a fosfomicina, 25% a nitrofurantoína, 17.5% a gentamicina, 17.5% a tigeciclina y 7.5% a ciprofloxacina. Siendo resistentes al resto de los ATB testeados usualmente. Las CIM50 y CIM90 fueron (μ g/ml): ERT 64 y >128; IMP 0.5 y 1; MER 1 y 4; COL 0.25 y 0.5. Los secuenciotipos encontrados fueron: ST25 ($n=26$, 65%), ST258 ($n=6$, 15%) y 8 aislados no resolvieron su ST mediante las técnicas utilizadas. Se analizaron ambos ST como variable respuesta frente a las características: edad, sexo, foco infeccioso, días al aislamiento, antibioticoterapia previa, enfermedad renal crónica, trasplante renal, diabetes, tratamiento y evolución; y no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas. Sin embargo, se destacan algunos resultados. El foco urinario con 53,8% en ST25 y 50% en ST258. El 100% de los pacientes recibieron ATB en los 3 meses previos a la infección, en ambos ST; siendo ampicilina sulbactam el mayoritario con 47,6% en ST25 y 50% en ST258. Evolucionaron con óbito 40% de los ST25 y 16,7% de los ST258.

El estudio epidemiológico evidenció un cambio en el perfil de sensibilidad característico del extensamente estudiado, clon epidémico ST258. Los resultados mostraron la aparición de un ST diferente y mayoritario,

el ST25. Este hallazgo confirma el cambio en el perfil de sensibilidad que motivó el estudio. Se destaca la sensibilidad a amikacina y menores valores de CIM a carbapenemes y colistina. Este tipo de análisis es de suma importancia para controlar la emergencia de clones que generen cambios tanto en la sensibilidad antibiótica, como así también en sus factores de virulencia.

11 DROGAS TRICÍCLICAS REPOSICIONADAS COMO AGENTES ANTI-TRYPANOSOMA CRUZI VÍA INHIBICIÓN DEL TRANSPORTE DE POLIAMINAS

Reigada C; Valera-Vera E; Saye M; Gauna L; Miranda M; Pereira C

IDIM, UBA-CONICET

La enfermedad de Chagas, producida por el *Trypanosoma cruzi*, representa una parasitosis de gran impacto en la salud pública de América Latina. Existen dos fármacos aprobados para su tratamiento, nifurtimox y benznidazol, pero su uso está asociado a efectos secundarios de diversa gravedad y su efectividad es limitada en la fase crónica de la enfermedad, siendo importante por lo tanto el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. Nuestro laboratorio identificó una familia de transportadores de aminoácidos y poliaminas de *T. cruzi* denominada AAAP (*Amino Acid/Auxin Permeases*). Los mismos son buenos candidatos como blancos terapéuticos contra esta enfermedad puesto que se encuentran ausentes en mamíferos y median el ingreso de metabolitos, algunos indispensables para la supervivencia del parásito. Dentro de esta familia identificamos y caracterizamos una permeasa de poliaminas denominada TcPAT12. Las poliaminas son moléculas esenciales para el metabolismo de *T. cruzi*, cuyo transporte es la única vía de obtención de las mismas, debido a que el parásito es incapaz de sintetizarlas *de novo*. Además, demostramos que la inhibición de este proceso afecta la viabilidad de los parásitos. Recientemente demostramos que un análogo de poliaminas denominado Ant4 (N1-antraceno-9-ilmetil-butano-1,4-diamina dihidrocloruro), diseñado para el tratamiento contra el cáncer, inhibe el transporte de poliaminas en *T. cruzi* y también tiene actividad tripanocida con un alto efecto sobre tripomastigotes (forma infectiva en mamíferos), con valores de IC50 en el rango nanomolar. Considerando que Ant4 no se encuentra aprobado para su uso en humanos, la hipótesis de este trabajo es que se puede identificar fármacos aprobados indicados para otras

patologías con características estructurales y efecto biológico similar a Ant4. Por lo tanto el objetivo es la búsqueda mediante simulaciones computacionales y ensayos *in vitro* de análogos químicos de Ant4 aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) reposicionados para su posible uso en la enfermedad de Chagas. Basándonos en la búsqueda de inhibidores del TcPAT12, inicialmente realizamos un rastreo virtual por similitud estructural de ligandos en una base de datos de drogas aprobadas por la FDA y usando como molécula de referencia el Ant4. Los candidatos seleccionados por este modelo fueron sometidos a un segundo rastreo basado en el receptor o *docking* molecular, usando como blanco un modelo tridimensional del TcPAT12. De los compuestos obtenidos, seleccionamos tres fármacos tricíclicos para los ensayos experimentales: los antipsicóticos levopromazina y clorpromazina, y el antidepresivo clomipramina. Demostramos que estos dos últimos medicamentos inhibieron el transporte de poliaminas en epimastigotes (estadio presente en el vector de *T. cruzi*). Los valores de IC50 calculados para clorpromazina fueron de 17,97 μM para putrescina y 24,62 μM para espermidina. En cambio, clomipramina solo inhibió el transporte de putrescina con una IC50 de 43,39 μM . Ambas drogas presentaron actividad tripanocida en el estadio tripomastigote, con una IC50 de 1,65 μM para clorpromazina y de 4,71 μM para clomipramina, mientras que en epimastigotes los valores de IC50 fueron significativamente mayores, de 50,82 y 49,43 μM , respectivamente; estos datos son importantes ya que sólo los estadios de *T. cruzi* en mamíferos son relevantes desde una perspectiva terapéutica. En conclusión, estos resultados sugieren que la clorpromazina y la clomipramina son drogas prometedoras para el tratamiento de la enfermedad de Chagas debido a que mostraron un potente efecto tripanocida al inhibir el transporte de poliaminas. Además, estos fármacos se encuentran en el mercado, ampliamente utilizados en humanos, por lo que podría reducir considerablemente los requisitos para su posible aplicación como drogas antichagásicas.

12 ESTRÉS Y CONDUCTA DE RESCATE EN PERROS DOMÉSTICOS (CANIS FAMILIARIS)

Dzik MV⁽¹⁾; Carballo F⁽²⁾; Freidin E⁽³⁾; Bentosela M⁽¹⁾

Grupo de Investigación del Comportamiento en Cánidos (ICOC), IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾. Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR), CONICET-UNS⁽²⁾. Instituto de Investigaciones Económicas y Sociales del Sur (IESS), CONICET-UNS⁽³⁾

La conducta de rescate refiere a aquellos comportamientos dirigidos a finalizar el estrés de otro individuo, por lo que requiere el reconocimiento de su estado emocional. Se la considera una respuesta pro social ya que está destinada a beneficiar a otro individuo. Pese a la gran cantidad de anécdotas, los estudios científicos en este área en perros domésticos (*Canis familiaris*) aún son escasos. El objetivo del presente trabajo fue evaluar si los perros exhiben la conducta espontánea de rescate hacia sus dueños cuando estos pretenden estar atrapados dentro de una cabina. Además, analizar si el estado afectivo de los dueños y el nivel de entrenamiento de los perros modulan dicha conducta. Para ello, se empleó una cabina de madera con una puerta transparente de Plexiglás de 1 m² de base y 1.75 m de altura. La cabina podía ser abierta tirando de la puerta o removiendo un peso que prevenía su apertura. Se evaluaron 3 grupos independientes de perros según las condiciones: Dueño Estresado (DE), el dueño pretendía estar atrapado y emitía claros signos de estrés (por ejemplo, gritaba pidiendo ayuda, golpeaba las paredes de la cabina) (n=21); Dueño Tranquilo (DT), el dueño permanecía quieto e ignorando al perro (n=15); Perros Entrenados (PE), se evaluaron perros del ejército entrenados en búsqueda y rescate de personas de manera similar a la condición DE (n=10). Ningún perro poseía entrenamiento previo específico para esta tarea. Cada perro participó en 3 ensayos de 2 minutos de duración o hasta que abriera la cabina. Se registró la proporción de aperturas de la cabina y la latencia hasta la apertura, el tiempo en proximidad y en contacto con la cabina. Se incluyó el tiempo con las orejas bajas y con la cola baja, la frecuencia de lameteo de labios y vocalizaciones, como indicadores de estrés del perro. Para el análisis estadístico se empleó el test Binomial para la proporción de apertura de la cabina, y ANOVA para las otras medidas. Se encontró que los perros de la condición DE y PE tuvieron mayor proporción de aperturas de cabina que los perros de DT (p=0.005; p=0.02). Solo los perros de la condición PE abrieron la cabina por encima del azar (p=0.04). Respecto a las latencias, los perros de la condición DT demoraron mayor tiempo en abrir la cabina que los perros de las condiciones DE (p=0.028) o PE (p=0.002). En cuanto a la proximidad y contacto con la cabina, los perros de PE permanecieron mayor tiempo en proximidad y contacto que los perros de DE (p=0.02; p=0.03) y DT (ps<0.001). En relación a los indicadores de estrés, los perros de DE permanecieron mayor tiempo con las orejas bajas que los perros de DT (p=0.01). Las demás conductas no arrojaron diferencias significativas (ps>0.05). Los resultados muestran que los perros de la condición DE y PE tuvieron mayores aperturas de la cabina que los perros de DT. Sin embargo, sólo los perros de la condición PE abrieron la

cabina por encima del nivel de azar. Por otro lado, los perros de la condición DE podrían haber experimentado estrés, puesto que mostraron mayor frecuencia de orejas bajas en comparación a los perros de DT. En conclusión, los perros reconocerían el estado de estrés de sus dueños y les brindarían ayuda en esa situación de emergencia. La experiencia en tareas de rescate a personas propiciaría la expresión de dicha conducta pro social.

13 NIVELES URINARIOS DE ADENOSINA MONOFOSFATO CICLICO (AMPC) Y ACTIVIDAD DE KALIKREINA URINARIA (AKU) EN POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA DOMINANTE (ADPKD)

Rosenberg L⁽¹⁾; Peroni R⁽²⁾; Sosa M⁽²⁾; Toledo J⁽¹⁾; Celía A⁽¹⁾; Fraga A⁽¹⁾; Oddo E⁽¹⁾; Azurmendi P⁽¹⁾

Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA-CONICET⁽²⁾.

La ADPKD se caracteriza por un progresivo aumento en tamaño y número de los quistes que comprime el parénquima normal y deteriora la función renal, culminado en insuficiencia renal crónica terminal en el ~ 50% de los afectados. Es conocido que el crecimiento quístico es promovido por el eje vasopresina-receptor V2 renal a través de la activación de la vía del AMPc intracelular. Por otro lado, la hipertensión y microalbuminuria son marcadores tempranos en su progresión. Dichas alteraciones han sido asociadas en otras patologías renales a una actividad disminuida del sistema kalikreina-kinina (SKK), sin evidencia disponible en ADPKD.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la aKU como marcador de la actividad renal del SKK y el AMPc urinario en un corte transversal en pacientes ADPKD y controles.

Se estudiaron 17 pacientes (35±1 años, 7 hombres) y 5 controles no-ADPKD de igual rango etario. Se determinó aKU (U/día) por método amidolítico y AMPc urinario (nmol/gCr) por ensayo de unión a radioligando. También se evaluó osmolalidad urinaria (mOsm/Kg H₂O), excreción osmolal (mOsm/día), diuresis (l/día), microalbuminuria (µg/mgCr), filtrado glomerular estimado (por MDRD, ml/min/1.73 m²), volumen renal total (VRT, ml), presión arterial (mmHg) y tratamiento antihipertensivo.

En los pacientes se encontró una disminución de aKU (2.83 ± 0.73 vs. 12.27 ± 2.31 , $p < 0.0001$) y un aumento en los niveles de AMPc urinario (4.1 ± 0.4 vs. 0.8 ± 0.3 , $p = 0.002$) con respecto a los controles. También se observó disminución de osmolalidad urinaria (221 ± 22 vs. 436 ± 81 , $p < 0.01$), diuresis aumentada (2.4 ± 0.3 vs. 1.5 ± 0.2 , $p < 0.03$) y excreción osmolal ligeramente disminuida (472 ± 48 vs. 584 ± 67 , $p = 0.07$). No se encontraron cambios en aKU en relación a sexo, presión arterial o tratamiento antihipertensivo. Los niveles de aKU correlacionaron positivamente con VRT y negativamente con excreción osmolal ($R = 0.73$ y $R = 0.70$, $p < 0.002$; respectivamente). No se encontró ninguna asociación entre el AMPc urinario y las variables clínicas estudiadas, excepto que los pacientes con filtrado glomerular estimado > 70 ml/min/1.73 m² mostraron niveles < 3.4 .

La alteración en la actividad del SKK podría atribuirse a las modificaciones de la arquitectura renal causadas por el crecimiento quístico, mientras que el alto contenido de AMPc urinario podría reflejar la hiperactivación del eje vasopresina-receptor renal V2. Asimismo, aKU podría relacionarse con la capacidad de concentración urinaria, la cual se encuentra alterada en etapas tempranas de la enfermedad. Estos resultados permiten proponer a aKU y AMPc urinario como posibles marcadores de progresión en ADPKD.

14 SÍNDROME DE CHARLES BONNET: UNA ENFERMEDAD SUBDIAGNOSTICADA. REPORTE DE CASO.

Buhl MA; Kim A; Durlach M; Rosenberg L; Melamud JI

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾

El síndrome de Charles Bonnet (SCB) es una patología poco conocida, muchas veces subdiagnosticada, que se caracteriza por alucinosis visuales vívidas, complejas y estereotipadas en pacientes con déficit de la agudeza visual, con una prevalencia de 11-15%.

Mujer de 91 años con amaurosis de ojo izquierdo por maculopatía y de ojo derecho por traumatismo consulta por alucinosis visuales complejas y elaboradas; el contenido incluía predominantemente niños deambulando por su hogar. Las visiones le generaban angustia, a pesar de que las reconocía como irreales. La paciente niega antecedentes psiquiátricos. No presenta hallazgos significativos al examen físico, más que disminución severa de la agudeza visual de forma bilateral. Confussion Assessment Method (CAM)

negativo y miniexamen cognoscitivo dentro de parámetros normales para edad y escolaridad (26/30 puntos). Se descartaron causas secundarias. Laboratorio sin hallazgos patológicos y tomografía computada de encéfalo sin lesiones. Inicia tratamiento con haloperidol 2.5 mg cada 12 horas vía oral, observándose mejoría sintomática con alucinosis residuales aisladas que cedieron ante administración de dosis de rescate.

En el SCB se conserva conciencia de irreabilidad de las alucinaciones, lo que permite considerarlas alucinosis. Las mismas constan de figuras que pueden desvanecer ante cierre ocular o desviación de la mirada. La maculopatía degenerativa es la más fuertemente asociada al SCB, pero se documentó en contexto de déficit visual secundario a patología en toda la vía visual desde el globo ocular hasta corteza occipital. El SCB es subdiagnosticado debido a falta del conocimiento de la entidad. En una encuesta a 4000 pacientes con maculopatía, 47% consultó por alucinosis visuales. En un tercio de los casos el profesional presentó dudas diagnósticas, de los cuales el 67% desconocía el SCB y atribuía los síntomas a otras patologías o efectos adversos a fármacos. Si bien la mayoría de los pacientes refirieron que el SCB no genera una repercusión significativa en sus vidas, 25% manifestó un impacto negativo y 8% muy negativo en la calidad de vida. Por dicho motivo, en este caso se decidió realizar tratamiento farmacológico, reducción del aislamiento, mejoría de la iluminación ambiental y estímulos sonoros. Si bien es poca la evidencia con respecto a qué tratamiento elegir y su eficiencia, se han propuesto como opción a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y fármacos antipsicóticos. En este caso se optó por el tratamiento con haloperidol debido a la mayor experiencia con respecto a su uso por parte del equipo tratante y un mejor perfil de seguridad con respecto a los efectos adversos en éste grupo etario.

El SCB es una patología poco conocida, y por dicha razón, subdiagnosticada, con potencial impacto en la calidad de vida. El caso recientemente expuesto demuestra la importancia del diagnóstico oportuno y su posible mejoría una vez instaurado el tratamiento.

15 “ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA SECUNDARIA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO”

Caula V; Verri V; Heller P; Cortés Guerrieri V

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Resumen: Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico reciente de Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S) y enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWa) con menorragia como manifestación de sangrado.

Caso clínico: Mujer de 32 años de edad sin antecedentes de relevancia con diagnóstico reciente de L.E.S. Inicia tratamiento con meprednisona 40 mg por día e hidroxycloquina 200 mg por día.

Es derivada al servicio de Hematología por anemia moderada (Hto:25.3% y 7.8gr/dL, VCM:97fL) plaquetopenia leve que no justificaban las manifestaciones de sangrado. La anemia fue tipificada como ferropénica. Al interrogatorio refería hipermenorrea cuatro meses previos al diagnóstico de la enfermedad reumatológica que requirió ferротerapia oral y anovulatorios.

Se solicitan estudios de pesquisa de Enfermedad de Von Willebrand y control del hemograma. La paciente normalizó el hemograma y se reciben resultados de diátesis hemorrágica en donde se destacan: Cofactor de ristocetina 10% (valor normal: 56-190%), Antígeno de vW 16% (valor normal: 50-200%), Propérido del factor de von Willebrand 144%, cociente (vWFpp/AgvW) 9 (valor normal 0.92-2.14).

Con estos resultados, se realiza diagnóstico de EvWa secundaria a L.E.S.

Inicia dosis inmunosupresoras de esteroides (meprednisona 1 mg/kg de peso/día) por el alto riesgo de sangrado asociado al trastorno hemorrágico adquirido. La paciente evoluciona con menor sangrado ginecológico y se decide realizar nuevo estudio de hemostasia luego de 40 días de tratamiento. Alcanza niveles hemostáticos de cofactor de ristocetina y Ag de von Willebrand

Discusión: La enfermedad de vW hereditaria es el desorden hemorrágico más común, sin embargo la forma adquirida es una causa infrecuente y sub-diagnosticada de diátesis hemorrágica. Debe ser sospechada en pacientes con sangrado mucocutáneo leve a moderado sin historia personal o familiar de sangrados. Existen diversas condiciones clínicas asociadas. Las enfermedades autoinmunes constituyen el entre el 2 y 6% de las causas. Dentro de estas últimas se incluyen el L.E.S. Generalmente ambas enfermedades se presentan en forma concurrente. En otros casos el trastorno de la hemostasia precede a la

enfermedad autoinmune, considerándose el primero un síndrome anticipatorio. El síndrome de vW adquirido asociado a enfermedades autoinmunes se produciría por autoanticuerpos que inactivan o aumentan la depuración del complejo FVIII-vWF.

El diagnóstico se basa en el interrogatorio sobre las características del sangrado, los antecedentes personales y familiares del paciente y los estudios de hemostasia. Un cociente de propérido vW/AgvW mayor a 3 (como se objetivó en este caso), indica incremento de la depuración del antígeno y este valor puede ser de utilidad para el diagnóstico y la confirmación de la remisión luego del tratamiento.

El tratamiento de esta entidad involucra dos aspectos: el control de la diátesis hemorrágica y de la enfermedad asociada. Los tratamientos convencionales para la forma congénita de EvW no suelen ser efectivos en la forma adquirida. En nuestro caso los esteroides fueron eficaces en lograr niveles hemostáticos de FVIII y vW. La paciente inició descenso progresivo de la dosis y no presentó nuevas hemorragias.

Conclusión: La enfermedad de von Willebrand adquirida ha sido descripta asociada a diferentes condiciones clínicas. Las enfermedades autoinmunes representan un subgrupo infrecuente de ellas. En nuestro caso se consideró posible el diagnóstico de un trastorno adquirido de la hemostasia por la presentación tardía de los síntomas en ausencia de plaquetopenia significativa que pudiese justificar el sangrado. El tratamiento esteroideo fue suficiente para normalizar los valores de FVIII y vW, pero la literatura reporta casos en que fue necesario utilizar otros inmunosupresores.

16 LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES DE RAC3 SENSIBILIZA CÉLULAS DE CÁNCER COLORRECTAL AL TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO Y 5-FLUOROURACILO MEDIANTE UN INCREMENTO DE AUTOFAGIA.

Rosa F⁽¹⁾; Lira M⁽¹⁾; Machado M⁽¹⁾; Salazar Güemes M⁽²⁾; Sambresqui A⁽³⁾; Costas M⁽¹⁾; Rubio M⁽¹⁾

IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾, Departamento de Oncología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾, Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽³⁾.

La muerte celular inmunogénica es inducida por algunos quimioterapéuticos y está caracterizada por alteraciones en la membrana plasmática y en el

microambiente de esas células. La autofagia precede la muerte celular inmunogénica y posibilita dichos cambios como son la exocitosis de ATP y la inhibición de la expresión de CD39.

Hemos demostrado que la disminución de la expresión de RAC3 sensibiliza la línea celular de adenocarcinoma de colon HCT116 al tratamiento con 5-Fluorouracilo (5Fu) y oxaliplatino (Oxa), ambos utilizados en pacientes con cáncer colorrectal. Como la sobreexpresión de RAC3 inhibe la autofagia; analizamos si estas drogas estimulan autofagia en las células HCT116 salvajes y transfectadas con un *short hairpin RNA* para RAC3 (shRAC3); y si este mecanismo puede conducir MCI.

La autofagia fue ensayada por Western Blot contra LC3. Luego de 24hs post-tratamiento, ambas drogas aumentaron la relación LC3II/I en las shRAC3 (HCT control, 5Fu: 1,1, oxa: 1,0; shRAC3, basal: 1,0 5Fu: 1,3, oxa: 1,4-veces respecto HCT control basal). Para estudiar si la autofagia inducida puede conducir a MCI, se realizó una inmunofluorescencia contra lisinas acetiladas en células pretratadas con TSA (0,4 mM) y estimuladas con las drogas. Comparadas con las HCT116 control (87±11), el porcentaje de acetilación disminuyó en la línea shRAC3 (37±8 p<0,001) y en las células estimuladas con las drogas (HCT control, F+T 41±5; o+T 56±7 p<0,01; shRAC3, F+T 26±5; o+T 14±11 p<0,05). Luego medimos los niveles de CD39 por *qPCR*. Solo el tratamiento con oxa redujo la expresión de CD39 (HCT control 1,0±0,1, 5Fu 0,7±0,09 y oxa 0,7±0,1; shRAC3 basal 0,5±0,08, 5Fu 0,7±0,1 y oxa 0,3±0,08 veces respecto HCT control basal; p<0,01).

En conclusión, ambas drogas inducen autofagia, mecanismo mediante el cual RAC3 puede atenuar el efecto de estos quimioterapéuticos. Además, la reducción de acetilación de proteínas y la disminución de la expresión de CD39 podrían favorecer la MCI.

17 LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DEL COACTIVADOR RAC3 EN EL TEJIDO ADIPOSO CIRCUNDANTE A TUMORES HUMANOS MAMARIOS CORRELACIONAN CON LA AGRESIVIDAD TUMORAL

Lira MC⁽¹⁾; Rosa FD⁽¹⁾; Soares Machado M⁽¹⁾; Burlando SC⁽²⁾; Paz L⁽³⁾; Salazar Güemes MC⁽⁴⁾; Costas MA⁽¹⁾; Rubio MF⁽¹⁾

IDIM, UBA-CONICET ⁽¹⁾. Servicio de Ginecología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽²⁾. Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽³⁾.

Servicio de Oncología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽⁴⁾.

El microambiente tumoral se ha convertido en un eje clave en el estudio del cáncer. En la mama, el tejido adiposo (TA) prevalece entorno a los tumores por lo que resulta necesario y de suma relevancia comprender la comunicación entre células tumorales y adiposas. Múltiples factores se encuentran desregulados dentro del contexto tumoral. El coactivador transcripcional RAC3 está presente en niveles casi indetectables en células normales, pero se lo ha encontrado amplificado y/o sobreexpresado en muchos tipos de cáncer, incluyendo el de mama. Respecto del rol del coactivador en adipocitos, en resultados previos hemos demostrado que sus niveles disminuyen durante la adipogénesis, favoreciendo este proceso mediante un incremento de la autofagia y una disminución de la tasa proliferativa. En vistas del rol de este coactivador durante la diferenciación adipocítica, decidimos estudiar si sus niveles están alterados en el tejido adiposo en el contexto tumoral mamario. Para esto, colectamos muestras de TA circundante a tumores de mama de pacientes del Instituto de Investigaciones Médicas Dr. Alfredo Lanari (n=30). Primeramente, medimos los niveles de expresión de RAC3 mediante *qPCR* y acorde a las características moleculares tumorales, determinamos los siguientes valores de expresión de RAC3 en TA circundante a tumores malignos: ER-PR-Her2-4,1±1,4 y; ER+PR+Her2- 4,1±1,7 versus tumores benignos 1,3±0,7 (p<0,01). Sin embargo, los niveles obtenidos en TA entorno a tumores malignos ER+PR+Her2+ no mostraron diferencias significativas respecto de las muestras entorno a los tumores benignos. Además, de acuerdo con el estadio clínico, observamos los siguientes niveles del coactivador en TA: 5,1±2,5 circundante a tumores en estadio III versus 1,3±0,7 circundante a tumores benignos (p<0,01). TA vecino a tumores en estadio II y I no mostraron diferencias significativas respecto de tumores benignos. Por otro lado, al comparar la expresión de RAC3 y la adipocina Leptina en las muestras observamos que en aquellas con valores de *ratio* para RAC3 mayores a 5, hay una expresión significativamente mayor de Leptina (147,0±60,0) respecto de muestras de tejido adiposo con *ratio* para RAC3 entre 5 y 1 (2,3±1,1; p<0,001) y por debajo de 1 (0,1±0,0; p<0,001). Mediante zimografía, también evaluamos la actividad de metaloproteasas de medios condicionados obtenidos a partir de explantos del TA circundante a los tumores mamarios de pacientes y determinamos que existe una mayor actividad

metaloproteasa en TA con niveles de RAC3 altos. En adición, ensayamos por *qPCR* los niveles de ARNm de MMP2, los cuales correlacionan con los niveles de RAC3, en los TAs circundantes a los tumores ($y=0,7627x + 0,9371$; $R^2=0,9008$). Concluyendo, los niveles de expresión de RAC3 están alterados en el TA que conforma el microambiente tumoral mamario. Finalmente, estos resultados nos permiten decir que una mayor agresividad de los tumores mamarios correlacionan con los niveles de expresión del coactivador en el TA circundante.

18 INCREMENTO DE LA INGESTA DE SOLUCIONES AZUCARADAS INDUCIDO POR EVENTOS PREVIOS DE DEMORA DEL REFUERZO: UN MODELO ANIMAL PARA EL ESTUDIO DE LA CONDUCTA DE ATRACÓN

Cuenya L⁽¹⁾; Julián L⁽²⁾; Serafini M⁽²⁾

Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾. Facultad de Psicología; Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Psicología y Relaciones Humanas, Centro de Altos Estudios⁽²⁾

Los episodios de atracón (EA) se caracterizan por un consumo excesivo de alimentos, por lo general altamente palatables, en un breve período de tiempo que puede ocurrir incluso en ausencia de hambre físico (American Psychiatric Association, 2013). Suelen asociarse a eventos estresores previos que suscitan emocionalidad negativa. Numerosos estudios en ratas muestran que situaciones que exponen al animal ante la demora de un refuerzo esperado se acompañan de un estado aversivo comportamental, emocional y neurobiológico denominado frustración. El objetivo del trabajo fue explorar un nuevo modelo animal de EA en ratas, induciendo un incremento de la ingesta de soluciones palatables por eventos previos de frustración en condiciones de demora del refuerzo. Se utilizaron ratas Wistar macho adultas criadas en el bioterio del IDIM y privadas de alimento entre el 83-85% del peso *ad libitum* (Exp 1-3) o sin privación alguna (Exp 4). Los datos fueron analizados con modelos mixtos de ANOVA. El entrenamiento fue realizado en cajas de condicionamiento MED con las que se registró la principal medida dependiente: el tiempo de contacto con el bebedero. En el Exp 1 los animales accedieron a una solución azucarada al 32% durante 5 ensayos, a razón de uno por día, durante 5 min. En la sesión de prueba (sexto día) se observó que los animales que re-encontraban el refuerzo tras una demora de 2 min

(bebedero vacío) mostraban un incremento significativo de la ingesta en comparación con animales sin demora previa ($p<0.05$). El Exp 2 evidenció que el incremento de la ingesta fue específico y dependiente del estado de frustración, dado que una condición con menor frustración (i.e., sujetos entrenados previamente con solución azucarada al 16%) no mostró el efecto ($p>0.3$), mientras que el mismo se replicó en los animales entrenados con 32% ($p<0.05$). El Exp 3 confirmó estas observaciones: una condición experimental expuesta a un evento de mayor frustración (i.e., demora de 10 min) incrementó su ingesta por encima que animales expuestos a una demora de 2 min, mientras que ambos se situaron por arriba de un grupo control sin demora alguna ($ps<0.05$). El Exp 4 permitió generalizar el efecto a sujetos sin privación de alimento al mostrar un efecto robusto en esta nueva condición homeostática ($p<0.001$), incrementando la validez externa del modelo dado que los episodios de atracón pueden presentarse en ausencia de hambre físico. Estudios previos de nuestro laboratorio muestran que ante situaciones de frustración por discrepancia negativa entre el refuerzo esperado y el obtenido existe una disminución del valor motivacional y hedónico de la recompensa devaluada. Estos datos sugieren que ante situaciones de frustración por demora también puede aumentar el valor del refuerzo esperado (la solución azucarada al 32%). El estado aversivo desencadenado por eventos de frustración puede proveer la fuente motivacional para el incremento de la ingesta de refuerzos palatables característico de los EA. El incremento de la ingesta de soluciones azucaradas inducido por eventos previos de demora podría constituir un valioso modelo animal para el estudio de las relaciones entre los EA y la emocionalidad negativa.

19 DÉFICIT DE VITAMINA B12 CAUSA REVERSIBLE DE SÍNDROME NEUROPSIQUIÁTRICO

Rosati ML; Durlach M; Ludueña A; Salutto V; Verri V; De Feo L; Fadel D; Riccioppo, F; Cortez V; Rosenberg M

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA.

Introducción: La deficiencia de vitamina B12 (Vit B12) ha sido vinculada a parestesias de extremidades seguida por desórdenes psiquiátricos considerados como una manifestación tardía. Su reconocimiento es fundamental por ser reversible. La Vit B12 se encuentra principalmente en alimentos de origen animal, se absorbe en íleon distal, dependiendo del factor intrínseco (FI). Se presenta un caso de síndrome neuropsiquiátrico y anemia megaloblástica por déficit

de vit B12 con el objetivo de destacar la importancia de su temprano reconocimiento y tratamiento.

Caso: Mujer de 55 años, diabética tipo 2 en tratamiento con metformina, consulta por parestesias de un año de evolución, en ambos pies, simétricas, asociadas a dolor infrapatelares de intensidad 9/10. Se interpreta inicialmente neuropatía diabética. Hb 11.5g/dl, HTO 35%, VCM 93fl. Luego de 5 meses presenta progresión de parestesias hasta raíz de muslos, paraparesia hasta la postración, incontinencia fecal y urinaria, cacosmia y disgeusia. Al interrogatorio indirecto se registran trastornos cognitivos de 1 año de evolución. Al examen físico presenta lengua depapilada, queilitis angular, bradipsiquia y bradilalia. Minimental Test (MMT) 28/35. Test del reloj 6/10. Sin sostén cefálico ni de tronco. Miembros inferiores (MMII): Paresia de (1/5 izquierda, 2/5 derecha), sensibilidad superficial y profunda alterada, reflejos osteotendinosos no evocables. Hematocrito 25.7%, Hb 8.8 g/dl, VCM 111 fl. Frotis de sangre periférica con anisocitosis y macrocitosis, neutrófilos hipersegmentados. Vit B12<83 pg/dl (200 a 900 pg/ml). Vit B9 normal. Homocisteína 46,6 µmol/l (5 a 12 µmol/l). Tomografía de encéfalo y líquido cefalorraquídeo sin particularidades. Biopsia gástrica: gastritis atrófica autoinmunitaria y crónica por *Helicobacter pylori* (Hp). Realiza tratamiento con vit B12 y cuádruple esquema para Hp. A los 40 días se constata MMT 32/35, Test del reloj 9.5/10, sostén de tronco, moderada paresia de miembros inferiores proximal. Hto 40.5%, Hb 13.6 g/dl, VCM 89.6 fl, Vit B12>2000 pg/ml, Vit B9 15.4 ng/ml, Homocisteína 7.4 µmol/l.

Comentario: La DBT es la primera causa de neuropatía en el mundo, ante alteraciones psiquiátricas y cognitivas debemos orientarnos hacia otras etiologías.

La carencia de vit B12 puede desencadenar la desmielinización del sistema nervioso central y periférico, originando demencia reversible de instalación subaguda, síndrome medular, compromiso de pares craneales, radicular y de nervios periféricos.

Ante la sospecha clínica el dosaje de vit B12 posee limitada sensibilidad y especificidad. Los marcadores de mayor utilidad para el diagnóstico temprano son ácido metilmalónico, y homocisteinemia. Las etiologías a tener en cuenta son la atrofia gástrica autoinmune, por Hp o por fármacos.

Conclusión: La importancia del caso radica en valorar como diagnóstico diferencial de síndrome neuropsiquiátrico el déficit de vit B12 aún en ausencia de trastornos hematológicos.

20 EFECTO ANTITUMORAL DE EXTRACTOS DE ALOYSIA POLYSTACHYA SOBRE CÉLULAS DE CÁNCER COLORRECTAL

Soares Machado M⁽¹⁾; Panelo LC⁽¹⁾; Rosa FD⁽¹⁾; Lira MC⁽¹⁾; Palma AG⁽¹⁾; Marino GI⁽¹⁾; Rubio MF⁽¹⁾; Urtreger A⁽²⁾; Costas MA⁽¹⁾

IDIM, UBA-CONICET ⁽¹⁾. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo⁽²⁾

Aloysia Polystachya (AP) es una planta de la familia de las Verbenáceas que se distribuye ampliamente en América subtropical y norte de Argentina. Los usos en medicina de las especies de Aloysia incluyen actividades diuréticas, sedantes y antiespasmódicas. Hemos demostrado previamente que los extractos de AP ejercen efectos citotóxicos en varias líneas de células tumorales humanas, induciendo apoptosis. El objetivo de este trabajo fue investigar si los efectos citotóxicos del extracto de AP podrían ocurrir en las *cancer stem cells* (CSC), y también, la posible sensibilización o potenciación de fármacos quimioterapéuticos, utilizando el modelo de cáncer colorrectal. Por lo tanto, las líneas celulares de cáncer colorrectal CT26 (ratón) y HCT116 (humano) se estimularon con extracto AP o vehículo, con o sin 5-fluorouracilo (5-FURA) y luego se determinó supervivencia por tinción con violeta cristal a 570 nm y las propiedades CSC midiendo el marcador CSC CD133 (PCR), formación de colonias (ensayo clonogénico) y la capacidad de exclusión de fármacos quimioterapéuticos mediante transportadores ABCG2 (eflujo de HOESCHT). Observamos que AP (0,4625 µg/ml de flavonoides) disminuyó la expresión de CD133 (98%), la formación de colonias (p<0,01) y la capacidad de eflujo de los fármacos quimioterapéuticos (p<0,05) con respecto al control. Además, AP aumentó la sensibilidad en un 20% a 5-FURA (3,5 µM) con respecto a las células estimuladas con solo 5-FURA en HCT116. Nuestros resultados demuestran que AP posee efecto antitumoral aumentando el efecto de drogas quimioterapéuticas, y es capaz de actuar sobre las CSC, usualmente resistentes a quimioterapia y responsables de la propagación y permanencia del cáncer. Nuestros resultados sugieren que los derivados de plantas autóctonas podrían ser herramientas atractivas para ser investigadas como futuras terapias oncológicas.

21 APARICION DEL PRIMER AISLADO DE ESCHERICHIA COLI CON RESISTENCIA TRANSFERIBLE A COLISTINA POR PRESENCIA DEL GEN MCR-1 EN EL IDIM ALFREDO LANARI.

Bertona E⁽¹⁾; Guevara Núñez D⁽¹⁾; Mercado C⁽²⁾; Castello L⁽¹⁾; De Paulis A⁽¹⁾

Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽¹⁾.
Residencia Bioquímica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽²⁾

La emergencia de resistencia a colistina es una nueva problemática que genera gran preocupación, dado que este antibiótico es usado principalmente para el tratamiento de microorganismos multiresistentes, que en la mayoría de los casos es la única opción terapéutica. El gen *mcr-1* ("mobile colistin resistance") fue detectado en el año 2015 y reportado por primera vez en China, en aislados de *Escherichia coli* recuperados de animales para consumo, alimentos y pacientes hospitalizados. Este primer hallazgo, encendió la alarma a nivel mundial, iniciando la búsqueda tanto en muestras clínicas como en cepas de colección. El gen confiere resistencia a colistina y polimixinas, localizado en plásmidos, lo cual lo hace transferible a otros microorganismos. El *mcr-1* se halló fundamentalmente en *E. coli*, pero también se encontró en otras especies de la familia *Enterobacteriaceae*.

En el año 2016 la OPS (Organización Panamericana de la Salud) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) enviaron el alerta epidemiológico para establecer la vigilancia de este mecanismo de resistencia, incluso en aquellos aislados sensibles al resto de los antibióticos. En el mismo año, el ANLIS Malbrán reportó la aparición de cepas portadoras del gen en nuestro país. A partir de esta situación, deben derivarse al centro de referencia todos los aislados que posean resistencia a colistina para su estudio molecular.

El Laboratorio de Microbiología del Instituto implementó la búsqueda de resistencia a colistina para detectar la circulación del gen *mcr-1* en nuestro hospital. A partir de junio del corriente año, se prueba la sensibilidad a colistina en todos los aislados de enterobacterias provenientes de muestras clínicas de pacientes internados en sala, UCI y los que ingresan por guardia externa. La prueba de sensibilidad *in vitro* a colistina se realiza por el método de pre-difusión con discos (Oxoid), método recomendado por el ANLIS Malbrán.

Desde el mes de junio a la actualidad, de un total de 46 enterobacterias estudiadas se encontró un aislado de *E.*

coli con resistencia a colistina. El mismo fue remitido al centro de referencia donde se certificó la portación del gen *mcr-1*.

Hasta tanto no se disponga de mayor información, el hallazgo de cepas productoras de *mcr-1* debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico. Se requiere del máximo esfuerzo de todos los integrantes de los equipos de salud, en especial del Comité de Control de Infecciones para evitar la diseminación de este tipo de resistencias transferibles dentro del ámbito hospitalario.

22 LA CITOQUINA INFLAMATORIA TNF POTENCIA EL FENOTIPO DE CANCER STEM CELL INDUCIDO POR RAC3

Soares Machado M⁽¹⁾; Panelo L⁽¹⁾; Rosa F⁽¹⁾; Lira M⁽¹⁾; Rubio M⁽¹⁾; Urtreger A⁽²⁾; Costas M⁽¹⁾

IDIM, UBA-CONICET ⁽¹⁾. *Instituto de Oncología Ángel H. Roffo* ⁽²⁾

RAC3 es un coactivador de receptores esteroideos y factores de transcripción, siendo un oncogén importante en el desarrollo tumoral. Trabajos previos de nuestro laboratorio, demostraron que citoquinas inflamatorias aumentan su expresión y que altos niveles de RAC3 pueden transformar células no tumorales *cancer stem cells* (CSC). El objetivo de este trabajo fue investigar si la citoquina inflamatoria TNF podría contribuir al efecto transformante de RAC3 preservando o aumentando las propiedades *stem*. Líneas celulares humanas HEK293 (riñón embrionario humano, no tumorales) o sobreexpresando RAC3 (tumorales) y otras líneas celulares tumorales (HeLa y T47D, silenciando o no RAC3) fueron estimuladas con TNF (10 ng/ml) o vehículo y se analizaron propiedades mesenquimáticas, migratorias, invasivas y señales que contribuyen al fenotipo CSC. Observamos que TNF potencia los efectos por sobreexpresión de RAC3, favoreciendo el fenotipo mesenquimático, a través de la disminución de E-cadherina (p<0,05), aumento de Vimentina (p<0,05) (ambos por WB) y SNAIL (qPCR) (p<0,05) y aumento de la capacidad de migración (ensayo de la herida) (p<0,05) y la producción de metaloproteasas (zimografía) (p<0,05). Además, en condiciones de alta expresión de RAC3, TNF indujo la translocación nuclear de β -Catenina (IFI) así como la actividad transcripcional de TCF- β -Catenina (ensayo reportero Luciferasa) (p<0,05). Todas estas acciones fueron significativamente disminuidas por sulfasalazina, inhibidor de IKK. TNF potencia la acción transformante de RAC3 favoreciendo el fenotipo mesenquimático y cascadas de señal dependientes de NF- κ B y β -Catenina,

ambas involucradas en la preservación de este fenotipo. Por lo tanto, el microambiente inflamatorio podría contribuir para la iniciación y propagación de tumores, aumentando la expresión de RAC3 y luego potenciando su acción biológica.

23 STAPHYLOCOCCUS AUREUS: BÚSQUEDA DE CEPAS VISA Y HETEROVISA. LA EVOLUCIÓN DE SU RESISTENCIA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO. ESTUDIO PRELIMINAR.

Mangieri N⁽²⁾; Bertona E⁽¹⁾; Guevara Núñez D⁽¹⁾; Castello L⁽¹⁾; De Paulis A⁽¹⁾

Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Residencia Bioquímica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾

Staphylococcus aureus (SA) es uno de los agentes etiológicos más importantes debido a su reconocida patogenicidad y mecanismos de resistencia. Puede producir infecciones localizadas e invasivas tanto de la comunidad, como las asociadas a cuidados de la salud. En 1961 emergieron los primeros SA resistentes a meticilina (SAMR) y a fines de los años 90 se reportaron aislados de SA con sensibilidad disminuida a vancomicina (VAN). A partir del 2000, aparecieron aislados resistentes a VAN con CIM \geq 16 μ g/ml.

Las infecciones por SA con sensibilidad disminuida a VAN pueden presentarse en pacientes con determinados factores de riesgo: cáncer, diabetes, insuficiencia renal, con bacteriemias previas asociadas a diálisis, o expuestos a altas dosis de VAN durante largos períodos. Por las características de nuestra población hospitalaria, resulta necesario conocer la epidemiología de los aislados de SA, evaluar la prevalencia de SAMR y estudiar la sensibilidad a VAN de los aislados de SAMR. La presencia de SA con sensibilidad intermedia a VAN (VISA), y los aislados con resistencia heterogénea a VAN (h-VISA) se detectarían por responder a valores de CIM=4-8 μ g/ml y CIM \leq 2 μ g/ml, respectivamente. El valor de CIM \leq 2 μ g/ml corresponde a la categoría de sensible, pero estos aislados poseen la capacidad de seleccionar subpoblaciones VISA.

Se realizó un análisis retrospectivo de los aislados de SA provenientes de procesos infecciosos de pacientes del IDIM con distintos factores de riesgo, recuperados entre 2007 y 2017. Se determinó el porcentaje de resistencia a meticilina a lo largo del período. En los SAMR, se realizó la CIM a VAN por el método de

dilución en agar de acuerdo a las recomendaciones del CLSI. Se utilizó la prueba de predifusión (PD) con tabletas de VAN (30 μ g) ROSCO® siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los halos de VAN \leq 22 mm se consideraron cepas VISA o h-VISA. Igual procedimiento se realizó con los discos de papel Oxoid® - técnica aún no estandarizada-.

Se estudiaron 624 aislados de SA únicos y consecutivos. El 59% (368) fueron meticilino sensibles y el 41% (256) SAMR, los cuales fueron aislados de: hemocultivos y catéteres 38% (97), muestras respiratorias 20% (51), piel y partes blandas 18% (46), materiales quirúrgicos 15% (38), otros 9% (24). Cuando se realizó el análisis secuencial por año, se observó un 50% de resistencia en el 2015; luego, disminuyó al 34,4% actual.

Se realizó CIM a VAN y la técnica de PD a 240/256 SAMR. Las cepas SA ATCC 29213, cepas VISA y h-VISA cedidas por el ANLIS, se utilizaron como controles.

De las 240 cepas, la CIM90 fue 1 μ g/ml, 6 tuvieron CIM de 2 μ g/ml y no se hallaron VISA. La PD con tabletas Rosco mostró halos de inhibición >22 mm, con discos de papel Oxoid fue \geq 28 mm.

Del análisis podemos concluir: la epidemiología de nuestros aislados SAMR coincide con lo reportado por otros autores. Se alcanzó un 50% de resistencia en el 2015 que luego disminuyó marcadamente. Esto podría atribuirse al cambio en la población hospitalaria ocurrida en ese período y al desplazamiento de la flora hospitalaria hacia los bacilos gran negativos.

Este estudio preliminar permitió identificar 6 cepas con alta sospecha de ser h-VISA, por tratarse de pacientes con los factores de riesgo previamente citados. Las metodologías aplicadas fueron insuficientes para descartar o confirmar el mecanismo de resistencia. Estos aislados deberán ser evaluados por otras técnicas de tamizaje, asegurando que es necesaria la aplicación de más de dos metodologías para la detección de cepas h-VISA.

24 MECANISMOS PATOGENICOS DE LA TROMBOCITOPENIA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Baroni Pietto MC⁽¹⁾; Goette N⁽²⁾; Lev P⁽¹⁾; Glembotsky A⁽¹⁾; Collado V⁽³⁾; Pisoni C⁽⁴⁾; Flores G⁽⁵⁾; Gómez R⁽⁶⁾; Gómez G⁽³⁾; Heller P⁽¹⁾; Marta R⁽¹⁾

Servicio de Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾. Servicio de Hematología Investigación Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾. Servicio de Inmunología, Instituto de

Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽³⁾.
Servicio de Immunología y Reumatología, CEMIC ⁽⁴⁾.
Servicio de Hematología, Hospital Durand ⁽⁵⁾. *Servicio de Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA* ⁽⁶⁾

El Lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por la producción de una gran variedad de autoanticuerpos, desarrollando trombocitopenia en el 15-20% de los pacientes. El objetivo de este estudio es la investigación de los mecanismos que conducen a la trombocitopenia en el LES, incluyendo la apoptosis de plaquetas en sangre periférica y la disminución de su producción en médula ósea. Para llevarlo a cabo, se obtuvieron muestras de sangre de 21 pacientes (P) con LES con y sin trombocitopenia, con un recuento plaquetario promedio de $112.10^3/\mu\text{l}$ ($2-272.10^3/\mu\text{l}$) y 24 controles (C) normales. Los pacientes fueron enrolados luego de haber firmado el correspondiente consentimiento informado y provenían del Hospital de Clínicas, Durand, CEMIC y Lanari.

La apoptosis plaquetaria se estudió en 14 pacientes, observándose aumento en estado basal de la expresión de fosfatidilserina (PS, evaluada por unión de anexina V-FITC por citometría de flujo -CF-) en 5 pacientes, todos con trombocitopenia; aumento basal de la pérdida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi\text{m}$, cambio de fluorescencia del reactivo JC-1 por CF) en 9 pacientes, y aumento basal del nivel de caspasa 3 activa (metodología FLICA, por CF) en 2 pacientes; encontrándose diferencias a nivel poblacional en $\Delta\Psi\text{m}$ (test Mann Whitney $p<0.01$). La apoptosis inducida por A23187 (ionóforo de calcio) fue normal. No se observó activación plaquetaria en los pacientes con LES en condiciones basales, evaluado por la unión de PAC-1 al sitio activo de la GPIIb/IIIa, ni por externalización de la proteína P-selectina (CD62P) ubicada en la membrana de gránulos alfa (ambas estudiadas por CF), sugiriendo que la expresión de PS y la pérdida de $\Delta\Psi\text{m}$ no son consecuencia de la activación plaquetaria sino de apoptosis.

Para estudiar el efecto de los plasmas de pacientes con LES sobre la producción plaquetaria, progenitores hematopoyéticos CD34+ normales obtenidos de sangre de cordón umbilical por método inmunomagnético, fueron incubados con 10% de plasma de LES (n=20) o controles sanos (n=17) en presencia de 10 ng/ml de Trombopoyetina. Luego de 12 días de cultivo se evaluó la producción de megacariocitos (megacariopoyesis), observándose aumento en el número total de células $P=3,5.10^5$ ($2,7.10^4-1,9.10^6$), $C=1,7.10^5$ ($8,1.10^4-3,2.10^5$); en el número de células CD61+ (marcador de linaje) $P=2,4.10^5$ ($1,3.10^4-1,4.10^6$), $C=1,1.10^5$

($5,0.10^4-2,5.10^5$); en el número de células CD42b+ (marcador de madurez) $P=2,7.10^5$ ($9,2.10^3-1,0.10^6$), $C=9,3.10^4$ ($3,5.10^4-2,2.10^5$) (test Mann Whitney $p<0.001$), en la intensidad de fluorescencia media (Gm) de células CD61+, $P=91,5$ ($47,99-113,4$), $C=74,0$ ($35,97-102,6$) (test t $p<0.01$) y en la Gm de células CD42b+ $P=112,2$ ($32,0-184,7$), $C=79,0$ ($46,41-128,3$) (test Mann Whitney $p<0.05$).

Adicionalmente, se obtuvieron megacariocitos maduros normales de progenitores CD34+ a los cuales se le agregó 10% de plasma de pacientes o controles sanos al día 12 de cultivo para evaluar su efecto sobre la formación de proplaquetas (FPP, trombopoyesis) mediante recuento directo en microscopio invertido al día 15. La FPP se vio disminuida en presencia de los plasmas de pacientes LES (n=16) 0,47% (0,13-2,00); respecto a los controles sanos (n=14) 0,97% (0,51-2,16) (test Mann-Whitney $p<0.05$).

Nuestros resultados sugieren que la eliminación periférica por apoptosis plaquetaria y la inhibición de la trombopoyesis, podrían contribuir a la trombocitopenia observada en los pacientes LES, mientras que el desarrollo megacariocítico, al contrario de estar inhibido se vio estimulado, posiblemente por aumento de citoquinas inflamatorias. Se está analizando la presencia de autoanticuerpos en los plasmas de LES como posibles responsables de los efectos observados.

25 ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DEL CRISTAL VIOLETA INHIBEN EL TRANSPORTADOR DE PROLINA TCAAAP069 Y PRESENTAN ACTIVIDAD TRIPANOCIDA CONTRA EL PARÁSITO TRYPANOSOMA CRUZI

Saye M; Gauna L; Valera-Vera E; Reigada C; Miranda M; Pereira C

Laboratorio de Parasitología Molecular, IDIM, UBA-CONICET.

La enfermedad de Chagas, producida por el parásito *Trypanosoma cruzi*, tiene más de 7 millones de afectados en América Latina. Actualmente los fármacos indicados para su tratamiento, el benznidazol y el nifurtimox, tienen eficacia limitada y presentan múltiples efectos secundarios, por lo que es de suma importancia el desarrollo de tratamientos alternativos. En nuestro laboratorio se ha caracterizado la familia de transportadores de aminoácidos y poliaminas TcAAAP, los cuales no poseen homólogos en mamíferos y algunos son indispensables para la captación de metabolitos esenciales para el parásito, lo que los

convierte en un interesante blanco terapéutico. Dentro de esa familia se ha caracterizado un transportador específico de prolina llamado TcAAP069. La prolina está involucrada en el establecimiento de la infección y en el desarrollo del ciclo de vida en el hospedador además de conferir resistencia a distintos tipos de estreses, como oxidativo y osmótico entre otros. Recientemente hemos demostrado que es posible matar al parásito a través de la inhibición de TcAAP069 usando un análogo sintético de prolina. El cristal violeta (CV) fue utilizado durante décadas como aditivo en los bancos de sangre para evitar la transmisión de la enfermedad de Chagas por transfusiones sanguíneas. Uno de los mecanismos de acción del CV reportados para *T. cruzi* involucran la inhibición de la captación de prolina, por lo tanto el primer objetivo fue evaluar si el CV actúa sobre la permeasa TcAAP069. El segundo objetivo fue identificar en una base de datos de fármacos aprobados para otras patologías (reposicionamiento de drogas) posibles inhibidores de TcAAP069 con actividad tripanocida y menor toxicidad que el CV. Esto se realizó mediante simulaciones computacionales basadas en similitud estructural con el CV y luego estudiar su efecto *in vitro*. Primero se evaluaron tanto la capacidad del CV de inhibir el transporte de prolina como el efecto tripanocida en parásitos salvajes (TcWT) y en parásitos que sobre-expresan la permeasa de prolina (Tc069). Los parásitos Tc069 fueron 2.5 veces más resistentes a la inhibición del transporte que los parásitos TcWT y 47 más sensibles al efecto tripanocida, indicando que el CV ingresa al menos en parte a través de la permeasa TcAAP069. Luego se aplicó una estrategia *in silico* de rastreo virtual usando como referencia el CV y se identificaron la olanzapina (OLZ, antipsicótico), la clofazimina (CFZ, antibiótico), la loratadina y la ciproheptadina (LTD y CPH, ambos antihistamínicos). Los cuatro compuestos inhibieron el transporte de prolina y presentaron IC50s con valores entre 9 y 120 μM para los epimastigotes y entre 2 y 55 μM para los tripomastigotes de la cepa Y de *T. cruzi*. OLZ fue descartada en los siguientes estudios por sus elevadas IC50s. Por último se estudió el tratamiento combinado de benznidazol junto con los análogos del CV LTD-CPH-CFZ en epimastigotes y se observó un efecto sinérgico, evidenciado por los índices de combinación y de reducción de dosis. En conclusión, estos resultados sugieren que los análogos del CV LTD, CPH y CFZ son interesantes puntos de partida para el desarrollo de tratamientos alternativos contra la Enfermedad de Chagas. En particular, el reposicionamiento de drogas es una estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de enfermedades desatendidas, ya que los costos y tiempos

de desarrollo se reducen considerablemente para su aplicación en terapia.

26 MÚLTIPLES Y SIMULTÁNEOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE CONTRIBUYEN A LA PLAQUETOPENIA EN LA TROMBOCITOPENIA INMUNE

Grodzielski M⁽¹⁾; Goette N⁽²⁾; Glembotsky A⁽¹⁾; Baroni Pietto M⁽¹⁾; Pierdominici M⁽³⁾; Montero V⁽⁴⁾; Molinas F⁽¹⁾; Heller P⁽¹⁾; Lev P⁽¹⁾; Marta R⁽¹⁾

Servicio de Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET ⁽¹⁾. *Servicio de Hematología Investigación Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA* ⁽²⁾. *Servicio de Hematología, Hospital Ramos Mejía* ⁽³⁾. *Departamento de Bioquímica, CEMIC, Saavedra* ⁽⁴⁾.

Los mecanismos que llevan a la trombocitopenia en la trombocitopenia inmune (PTI) involucran destrucción periférica y disminución de la producción plaquetaria. Con el objetivo de establecer cuáles son los mecanismos preponderantes de la plaquetopenia en pacientes individuales, en el presente trabajo evaluamos la megacariopoyesis y la pérdida de ácido siálico de megacariocitos y plaquetas normales en presencia de muestras de pacientes con PTI. Se enrolaron 20 pacientes atendidos en el Instituto Lanari, el Hospital Ramos Mejía o CEMIC, con recuentos plaquetarios menores a 100. $10^3/\mu\text{L}$. Los resultados se compararon con los obtenidos previamente sobre la trombopoyesis (formación de proplaquetas por los megacariocitos) y apoptosis plaquetaria en la misma población.

Para evaluar el efecto de plasmas de PTI en la megacariopoyesis, se aislaron progenitores hematopoyéticos CD34+ de sangre de cordón umbilical y se cultivaron en presencia de 10 ng/ml de trombopoyetina y 10% de plasma de PTI (n=20) o controles normales durante 12 días. A pesar de la inhibición de la trombopoyesis observada previamente (% recuento de proplaquetas en presencia de plasma de pacientes $2,84 \pm 1,42$, media \pm DS, vs controles $4,65 \pm 1,60$, test de Mann-Whitney, $p < 0.001$), la megacariopoyesis estuvo normal/aumentada en presencia de plasma de PTI (citometría de flujo, CF): número de megacariocitos producidos (CD61+), test t, $p > 0.05$; grado de maduración (intensidad media de fluorescencia-MFI- de CD42b): pacientes 201 ± 60 , vs controles 156 ± 29 , test t, $p < 0.05$; ploidía (ioduro de propidio), test t, $p > 0.05$. Estos resultados sugieren que la inhibición de la producción de proplaquetas/plaquetas por megacariocitos maduros es más relevante que la inhibición de la megacariopoyesis previamente descrita por otros autores, en PTI.

Las muestras de PTI produjeron pérdida de ácido siálico (CF con lectina RCA) de plaquetas normales (MFI pacientes 152 ± 81 , controles 68 ± 29 , test t, $p < 0.001$) y este efecto ocurrió concomitantemente con el aumento de la apoptosis en el 35% de las muestras de PTI. En cambio, tanto la pérdida de ácido siálico como la apoptosis no fueron evidentes en megacariocitos normales incubados en presencia de plasma de PTI (test t, ambos $p > 0.05$). Estos resultados sugieren que la desialilación y la apoptosis serían mecanismos más relevantes en las plaquetas que en los megacariocitos de PTI.

El análisis de estos factores trombocitopénicos en pacientes individuales mostró mayor incidencia en aquellos en los que se detectó la presencia de autoanticuerpos circulantes (test de Chi cuadrado, $p < 0.001$).

En conclusión, la causa de la trombocitopenia es multifactorial, variando entre pacientes individuales en los que se puede detectar uno o varios mecanismos a la vez. Estos resultados proveen la base racional para el uso combinado de drogas con distinto mecanismo de acción, como moduladores inmunes y miméticos de trombopoyetina.

27 BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAM NEGATIVOS: ANÁLISIS DE 3 AÑOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

Fernández M⁽²⁾; Mangieri N⁽²⁾; Guevara Núñez D⁽¹⁾; Bertona E⁽¹⁾; Castello L⁽¹⁾; De Paulis A⁽¹⁾

Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽¹⁾.
Residencia Bioquímica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽²⁾

Las bacteriemias por bacilos gram negativos (BGN) representan aproximadamente el 25% de las bacteriemias hospitalarias. Diferentes factores contribuyen al incremento de las infecciones por BGN: el uso cada vez más frecuente de técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, el empleo de potentes inmunosupresores, las internaciones prolongadas y la creciente resistencia antibiótica. La prevalencia de aislamientos de BGN en hemocultivos ha sido publicada por distintos autores destacando la importancia de que cada institución establezca sus propios reportes, para poder así conocer la epidemiología del lugar, identificar áreas de riesgo, y dirigir y reforzar las medidas de control.

Se realizó un análisis retrospectivo con el objeto de conocer en los hemocultivos del período enero/2015-

diciembre/2017, en el Instituto Alfredo Lanari, las características de las bacteriemias por BGN, la prevalencia de género y especie, los mecanismos de resistencia y la puerta de entrada.

El análisis de las muestras de hemocultivos procesadas, se realizó en el Laboratorio de Microbiología del IDIM a partir de las bases de datos del servicio y de los sistemas informáticos hospitalarios; se elaboró una planilla donde se registró: historia clínica (HC), sexo, edad y área de hospitalización de cada paciente; fecha y código de las muestras ingresadas; positividad de los frascos, clasificación de la bacteriemia -mono o polimicrobiana-, agente etiológico y su mecanismo de resistencia, y foco probable de la bacteriemia, según el rescate del mismo microorganismo en otro material o la sospecha clínica descrita en la HC.

Se procesaron 4232 frascos de hemocultivos que correspondieron a 2194 pacientes. Del total de pacientes, 1259 ingresaron por la guardia externa, hemodiálisis por sospecha de bacteriemia intradiálisis y consultorios externos; 935 correspondieron a internados en sala general y en UCI. La mediana de edad fue de 72 años. Se reportaron 355 episodios de bacteriemia, 327 (92%) monomicrobianas. Se aisló un total de 367 microorganismos: 213 BGN (58,0%), 129 Cocos Gram Positivos (35,1%), 20 anaerobios (5,5%), 4 levaduras (1,1%) y 1 Bacilo Gram Positivo (0,3%). Los BGN fueron: 101 (47,4%) *Escherichia coli*, 45 (21,1%) *Klebsiella pneumoniae*, 9 (4,2%) *Pseudomonas aeruginosa*, 8 (3,8%) *Proteus mirabilis*, 7 (3,3%) *Enterobacter cloacae*, 7 (3,3%) *Acinetobacter baumannii*, 7 (3,3%) *Morganella morganii*, 5 (2,4%) Complejo *Burkholderia cepacia*, 4 (1,9%) *Serratia marcescens*, 3 (1,4%) *Salmonella* Enterica y 17 (7,9 %) otros. Se observaron mecanismos de resistencia en 56 (25%) de los BGN. El mecanismo más frecuente fue la presencia de BLEE 42/56, seguido por KPC 13/56, y un único aislamiento presentó OXA-48. El origen más

frecuente de la bacteriemia fue el urinario (37%), seguido por el endovascular (14%) y el abdominal (13%).

El presente análisis permite confirmar la elevada prevalencia de bacteriemias por BGN, siendo *E.coli* el agente etiológico hallado con mayor frecuencia. La presencia de BLEE fue el mecanismo de resistencia más prevalente en las enterobacterias. No se observaron mecanismos de resistencia en BGN no fermentadores. El foco urinario fue el más prevalente de las bacteriemias, acorde al tipo de población que asiste a nuestro hospital. Este tipo de estudios deben ser realizados periódicamente en los centros hospitalarios ya que permiten conocer la epidemiología de cada centro, en función de continuar o rectificar los

tratamientos empíricos utilizados.

28 EL CANAL DE CLORURO CFTR ESTA ASOCIADO A CÉLULAS MADRE TUMORALES

Palma AG; Marino G; Soares Machado M; Rosa F; Lira M; Rubio M; Costas M

IDIM, UBA-CONICET.

Las células madre tumorales son responsables de tumorigénesis, formación de focos secundarios en metástasis y quimioresistencia. Previamente demostramos que mientras RAC3, coactivador de NF- κ B, es requerido para mantener las células madre tumorales e incrementar la quimioresistencia en cáncer colorrectal, el regulador transmembrana de la fibrosis quística CFTR, gen target de NF- κ B, ejerce un rol antiapoptótico.

El objetivo de este trabajo fue determinar si CFTR se expresa en líneas celulares humanas de cáncer colorrectal y si se asocia a células madre tumorales.

Encontramos que CFTR se expresa en las células humanas de cáncer colorrectal HCT116, lo cual fue determinado por RT-PCR y western blot.

Luego realizamos el análisis de la expresión de CFTR a partir de datos de microarrays de repositorios públicos de las líneas celulares humanas de cáncer de colon HT-29 y CACO-2. Encontramos que la expresión de CFTR fue mayor en colonoesferas (enriquecidas con células madre tumorales) de las células HT-29 que en las células en monocapa, y significativamente mayor en células CACO-2 CD133+ (enriquecidas con células madre tumorales) que en células CACO-2 CD133- (seis arrays, incluyendo tres arrays CD133+ y tres arrays CD133-; valores de expresión: 2470,30 \pm 396,13 vs. 582,05 \pm 25,73 respectivamente; p<0,01).

Las asociaciones funcionales entre CFTR y RAC3 fueron analizadas utilizando Cytoscape y encontramos que uno de los genes presente en esta red fue vimentina, un típico marcador mesenquimal, el cual demostramos que es regulado positivamente por la sobreexpresión de RAC3. El análisis de esta red con el software gProfiler mostró una asociación entre procesos de diferenciación celular y maduración para CFTR y algunos de estos genes.

Concluimos que mientras la relación CFTR/RAC3 aún no fue determinada, la alta expresión de CFTR puede ser principalmente asociada a células madre tumorales en cáncer colorrectal humano.

29 BÚSQUEDA COMPUTACIONAL Y EVALUACIÓN IN VITRO DE POLIFENOLES CON ACTIVIDAD TRIPANOCIDA

Valera-Vera EA; Sayé M; Reigada C; Miranda M; Pereira C

Laboratorio de Parasitología Molecular, IDIM, UBA-CONICET.

La arginina quinasa (AK) es una proteína altamente conservada en invertebrados que también se encuentra en tripanosomátidos. Cataliza la transferencia reversible de un grupo fosfato entre el ATP y la arginina para mantener el balance energético celular, y en *Trypanosoma cruzi* figura como una enzima importante en la respuesta al estrés. Al ser *T. cruzi* el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, y la AK una enzima involucrada en la respuesta al estrés experimenta durante el establecimiento de la infección que además no tiene homólogos en humanos, se presenta como un blanco quimioterapéutico interesante. Distintos extractos de plantas han mostrado inhibir la actividad enzimática de la AK en una gran variedad de organismos, incluidos los tripanosomátidos; y más precisamente algunos polifenoles han sido exitosamente identificados como inhibidores de la enzima.

En este trabajo usamos modelos computacionales que describen la interacción molecular de distintos polifenoles con el sitio activo de la AK de *T. cruzi* (TcAK), partiendo de una base de datos de 326 polifenoles encontrados en plantas y usando el programa AutoDock 4.5 para el modelado. Aquellos compuestos que tuvieron un modelo de interacción fuerte con el sitio activo de la TcAK se toman como los más promisorios a inhibir la enzima, por lo que se procedió a buscar cuáles estaban disponibles en el mercado para probar si eran capaces de inhibir la enzima y matar al parásito en distintos estadios del ciclo de vida. Finalmente se probó citotoxicidad en células Vero mediante tinción con cristal violeta para determinar índices de selectividad.

De los 5 polifenoles probados, la capsaicina y la delfinidina mostraron la mayor actividad tripanocida en el estadio celular relevante para la infección en humanos, teniendo IC50 en escalas nanomolares y con altos índices de selectividad, pero solamente la delfinidina mostró ser un fuerte inhibidor de la actividad AK, con un IC50 de 7 μ M. Futuros estudios metabólicos del parásito en presencia de polifenoles así como modelos computacionales serán realizados para determinar si en efecto la AK es el blanco molecular de los polifenoles en su actividad tripanocida; de cualquier manera, la alta actividad anti parasitaria y selectividad de

los compuestos resultantes muestran el potencial de estos polifenoles como moléculas iniciales para el desarrollo de fármacos anti chagásicos.

30 ESTUDIO DEL PERFIL LIPÍDICO EN UNA POBLACIÓN ARGENTINA CON PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE Y SU RELACIÓN CON EL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA TIPO 1

Mora S⁽¹⁾; Oliveri L⁽¹⁾; Medina N⁽²⁾; Parera V⁽¹⁾; Calcagno M⁽³⁾; Rossetti M⁽¹⁾; Gerez E⁽¹⁾

Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) – CONICET, Hospital de Clínicas, UBA⁽¹⁾. Hospital J. M. Ramos Mejía, Laboratorio de Neurogenética. División Neurología⁽²⁾. Cátedra de Matemática, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA⁽³⁾.

Las porfirias son alteraciones metabólicas resultantes de una deficiencia enzimática en la biosíntesis del hemo. Particularmente la porfiria aguda intermitente (PAI) es un desorden autosómico dominante que se caracteriza por una disminución en la actividad de la enzima porfobilinógeno deaminasa (PBG-D). Esta deficiencia de la PBG-D está asociada a un marcado incremento en la expresión de la primera enzima y reguladora del camino del hemo, la δ -aminolevulinato sintetasa 1 (ALA-S1), y a una acumulación de los precursores ALA (neurotóxico) y PBG.

La PAI es la más frecuente de las porfirias agudas hepáticas, presentando crisis recurrentes e intensas, con riesgo de vida. Clínicamente se presenta con compromiso neurovisceral, neurológico y psiquiátrico.

Se conoce que el ayuno es uno de los agentes causales de los ataques de PAI en pacientes con porfiria. Un alto consumo de glucosa reduce los síntomas del ataque agudo. El tratamiento durante la crisis consiste en administrar una sobrecarga de hidratos de carbono por vía oral y/o endovenosa (400/500 g/día). Posteriormente como prevención de los ataques las personas serán tratadas con una dieta hiperhidrocarbonada durante toda su vida. Una de las hipótesis para explicar el efecto de la glucosa es que la ingesta de grandes cantidades de carbohidratos provoca un aumento en la liberación de insulina que reprime la expresión del ALA-S1 hepática. Estudios han demostrado que el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) interactúa con su receptor y con el de la insulina. De esta forma IGF-1 facilita el metabolismo de la glucosa, disminuye el nivel de insulina circulante, aumenta la sensibilidad a esta hormona y estabiliza el perfil lipídico. La secreción

tanto de IGF-1 como de insulina es estimulada por la ingesta de alimentos e inhibida por el ayuno.

Dado que los pacientes PAI consumen una dieta rica en hidratos de carbono, y que IGF-1 actúa de manera complementaria con la insulina, se decidió evaluar: los niveles de IGF-1 y su relación con el metabolismo del hemo y si el perfil lipídico se encuentra alterado en esta población.

En este estudio participaron pacientes PAI (n=79) de ambos sexos con edades entre 7 y 74 años que fueron atendidos por consultorio externo para controles o derivados para diagnóstico de la enfermedad al Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) donde firmaron un consentimiento autorizando para el uso de sus muestras biológicas en investigación clínica.

Se determinaron los niveles de IGF-1 (VR depende de la edad (ng/ml)) en plasma y de ALA (VR<4 mg/24h), PBG (VR<2 mg/24h) y porfirinas totales (PTO) (VR<250 μ g/24h) en orina de 24 horas. A una subpoblación de pacientes PAI (n=19) se les determinó glucemia (Glu; VR 70-110 mg/dL), colesterol (Col; VR<200 mg/dL), triglicéridos (TG; VR<150 mg/dL), lipoproteínas de alta densidad (HDL; VR>60 mg/dL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL; VR<130 mg/dL).

Métodos estadísticos: test no paramétrico de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis de Conover. $p<0,05$, la prueba de la mediana y Chi cuadrado Pearson.

En la población PAI encontramos una diferencia significativa entre dos grupos; IGF-1 Bajo e IGF-1 Normal ($p=0,02$), y una asociación significativa entre los valores altos de ALA, PBG y PTO y los individuos que presentan IGF-1 Bajo ($p=0,001$). El grupo IGF-1 normal tiene valores de ALA, PBG y PTO menores que los del grupo IGF-1 Bajo. No se detectaron cambios significativos en los niveles de glucosa ni en el perfil lipídico (Col, Tri, HDL, LDL) entre los pacientes PAI con IGF-1 Bajo o Normal, con respecto a los rangos de referencia.

Las determinaciones obtenidas de pacientes PAI mostraron que existe una relación significativa entre los niveles de IGF-1 y la biosíntesis del hemo.

Frente a un consumo alto y continuo de hidratos de carbono, los pacientes PAI no presentaron alteraciones en el perfil lipídico ni en la glucemia, independientemente de los niveles de IGF-1.

31 UTILIDAD DE COLESTEROL COMO HERRAMIENTA PARA PREDECIR LA ETIOLOGÍA DE LÍQUIDOS PLEURALES Y ASCÍTICOS

Mangieri N⁽¹⁾; Mercado C⁽¹⁾; De Franceschi C⁽¹⁾; Pagano M⁽²⁾; Valdez G⁽²⁾.

Residencia bioquímica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽¹⁾. Departamento Bioquímica Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽²⁾.

Los derrames serosos son condiciones patológicas, y su clasificación en trasudado o exudado es el punto de partida para determinar la etiología de los mismos. Utilizando los criterios de Light se clasifican como exudado si: la relación de lactato deshidrogenasa entre el líquido y el suero (LDH L/S) es mayor a 0,6 o su concentración en el líquido es dos tercios por encima del límite superior del valor normal en suero, y la relación de las proteínas entre el líquido y el suero (PT L/S) es mayor a 0,5. Sin embargo existen condiciones en las cuales un trasudado es erróneamente clasificado como exudado y por este motivo se han estudiado diferentes marcadores bioquímicos para mejorar la capacidad diagnóstica.

Los objetivos del trabajo fueron: evaluar la asociación entre la concentración de colesterol en el líquido de forma aislada o en conjunto con la presencia de atipías celulares y la etiología tumoral, y determinar la utilidad de la relación de colesterol líquido/suero (COL L/S) con la etiología tumoral.

Se analizaron de forma retrospectiva las muestras de líquidos serosos ingresadas al área Bioquímica Clínica entre noviembre de 2014 y diciembre de 2017. Se midieron en suero (S) y en el sobrenadante del líquido de punción (L): Glucosa, albúmina, amilasa, colesterol total, triglicéridos, lactatodeshidrogenasa (LDH) y proteínas totales por método fotolorimétrico; PCR por inmunoturbidimetría. Todas las determinaciones fueron procesadas en el Architect c4000. El recuento de células nucleadas y hematíes se realizó en cámara de Neubauer y el diferencial por observación microscópica del frotis del sedimento obtenido post-centrifugación y tinción con Giemsa. Las alteraciones morfológicas que se consideraron como atipías fueron: células aisladas con vacuolización citoplasmática marcada, basofilia citoplasmática, citoplasmas espumosos, con mamelones, en acúmulos (estructuras tridimensionales), núcleos amorfos e irregulares, uni, bi o multinucleadas y la presencia de mitosis.

Se evaluaron 82 líquidos serosos de pacientes con una media de edad de 77 (40-94) años, de los cuales 34

fueron trasudados y 48 exudados siguiendo los Criterios de Light. A los exudados se los subclasificó según los resultados de anatomía patológica, cultivo microbiológico e historia clínica en: infeccioso (17%), neoplásico (33%) e inflamatorio no infeccioso (50%).

Para la comparación de promedios en dos grupos se utilizó el test de Mann-Whitney y para la comparación de porcentajes la prueba exacta de Fisher.

De los líquidos clasificados como trasudados se obtuvo una media de COL de 59 (17-126) mg/dL. En los exudados se observó una media de COL de 61 (12-246) mg/dL, por lo que no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. La relación COL L/S fue de 0,40 (0,12-0,85) para trasudados y de 1,16 (0,08-36,0) para exudados, no observándose diferencias estadísticamente significativas.

No se halló diferencia significativa al comparar trasudados y exudados con presencia de atipías celulares y/o resultados positivos de anatomía patológica.

Conclusiones: no se observó asociación entre la concentración de colesterol en el líquido en forma aislada o en conjunto con la presencia de atipías celulares con la etiología tumoral; y no se demostró utilidad de la relación de COL L/S para predecir la etiología tumoral.

Creemos que esta discrepancia con los estudios realizados por otros autores se debe al sesgo poblacional de nuestra institución, en la que coexisten patologías inflamatorias, infecciosas y/o neoplásicas, por lo que resulta difícil estudiar en forma particular una determinada etiología.

32 UTILIDAD DE PCR COMO HERRAMIENTA PARA PREDECIR LA ETIOLOGÍA DE LÍQUIDOS PLEURALES Y ASCÍTICOS

Lovera M; Álvarez M; Cellucci S; Faulkes E; Valdez G

Departamento Bioquímica Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Los derrames serosos son condiciones patológicas, y su clasificación en trasudado o exudado es el punto de partida para determinar la etiología de los mismos. Utilizando los criterios de Light se clasifican como exudado si: la relación de lactato deshidrogenasa entre el líquido y el suero (LDH L/S) es mayor a 0,6 o su concentración en el líquido es dos tercios por encima del límite superior del valor normal en suero, y la relación de las proteínas entre el líquido y el suero (PT L/S) es mayor a 0,5. Sin embargo existen condiciones en las cuales un trasudado es erróneamente clasificado como exudado y por este motivo se han estudiado

diferentes marcadores bioquímicos para mejorar la capacidad diagnóstica.

El objetivo del trabajo fue evaluar la asociación entre los valores de PCR con la clasificación de trasudados y exudados según criterios de Light y si estos valores pueden predecir la etiología infecciosa del derrame.

Se analizaron de forma retrospectiva las muestras de líquidos serosos ingresadas al área Bioquímica Clínica entre noviembre de 2014 y diciembre de 2017. Se midieron en suero (S) y en el sobrenadante del líquido de punción (L): Glucosa, albúmina, amilasa, colesterol total, triglicéridos, lactatodeshidrogenasa (LDH) y proteínas totales por método fotolorimétrico; PCR por inmunturbidimetría. Todas las determinaciones fueron procesadas en el Architect c4000. El recuento de células nucleadas y hemáties se realizó en cámara de Neubauer y el diferencial por observación microscópica del frotis del sedimento obtenido post-centrifugación y tinción con Giemsa.

En base a los resultados obtenidos se clasificaron los derrames en trasudados y exudados. Se definió exudado al que cumple al menos un criterio de Light y se lo subclasificó según los resultados de anatomía patológica y cultivo microbiológico en: inflamatorio no infeccioso, infeccioso o neoplásico.

Para la comparación de promedios en dos grupos se utilizó el test de Mann-Whitney y para la comparación de porcentajes, la prueba exacta de Fisher.

En el período de estudio se recolectaron 82 líquidos de derrame y a 68 de ellos se les realizó la determinación de PCR. Dentro de las patologías observadas un 52% estuvo representada por neoplasias (sólidas y hematológicas); un 21% por enfermedades infecciosas (respiratorias, abdominales u otras) y un 27% por otras patologías. De los 68 líquidos analizados, 33 fueron pleurales y 35 ascíticos. La edad promedio fue de 77 años (40-94) y el 53% de los pacientes fueron de sexo femenino. Según los criterios de Light se clasificaron 41 como exudados y 27 como trasudados. De los 41 exudados, 10 fueron de origen infeccioso, 14 neoplásico y 17 inflamatorio no infecciosos.

Observamos un aumento estadísticamente significativo en los valores de PCR en los exudados respecto a los trasudados, tanto en líquido como en la relación L/S.

Los valores de PCR también mostraron diferencias al comparar las etiologías de los exudados, siendo más altos en las infecciones, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo.

Esto último difiere de la bibliografía consultada, lo cual podría deberse al bajo número de líquidos con cultivo microbiológico positivo, así como también a un sesgo poblacional de nuestra institución, en la que coexisten patologías inflamatorias, infecciosas y/o neoplásicas,

por lo que resulta difícil estudiar en forma particular una determinada etiología.

Concluimos que la determinación de PCR, contribuye a la diferenciación de los derrames en exudados y trasudados, no así a la predicción de su etiología.

33 DETERMINACIÓN INTRAOPERATORIA DE PTH (IPTH) EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO. EXPERIENCIA DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS A. LANARI

Correa GE⁽¹⁾; Argañaraz V⁽¹⁾; Santamaría V⁽²⁾; Aulet F⁽²⁾; Valdez G⁽¹⁾

Departamento Química Clínica. División Química Especial, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽¹⁾. Departamento de Cirugía Endócrina, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA ⁽²⁾

Introducción: El hiperparatiroidismo (HPT) es un desorden endócrino complejo caracterizado por un incremento en la producción de hormona paratiroidea (PTH), que provoca un desequilibrio severo del metabolismo fosfo-cálcico. El tratamiento para pacientes sintomáticos es quirúrgico. La disminución adecuada de PTH intraoperatoria (iPTH), por su vida media corta (10 minutos), es el criterio que define el éxito del procedimiento.

Objetivos: Describir la utilidad de la determinación iPTH en el abordaje quirúrgico de pacientes con HPT 1° ó HPT 2° a IRC (Insuficiencia renal crónica).

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en 33 pacientes (25 mujeres y 8 hombres) con hiperparatiroidismo (9 HPT 1° y 24 HPT 2° a IRC) que fueron sometidos a paratiroidectomía entre los meses de junio de 2006 a mayo de 2018 en el Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari (IDIM). La mediana de edad fue 60 años (rango=21-78). Se determinó un valor basal de PTH en el momento de la inducción de la anestesia y la primera muestra de iPTH luego de 15 minutos de extirpado el tejido paratiróideo. Se consideró como criterio de curación un descenso de

iPTH mayor o igual al 50% del valor basal para el HPT 1° y una reducción del 95% en pacientes con HPT 2° a IRC. En los casos, en los cuales no se consiguió el descenso señalado de iPTH, los cirujanos realizaron nuevas exploraciones para extirpar segundas lesiones y se recolectaron muestras adicionales para medir iPTH.

Las muestras fueron obtenidas por venopunción y fueron recolectadas en tubos con EDTA dipotásico. Los valores de iPTH se obtuvieron por un inmunoensayo electroquimioluminiscente de segunda generación (IMMULITE 1000 Turbo Intact PTH SIEMENS). El ensayo detecta molécula intacta y utiliza anticuerpos específicos para la región C-terminal y N-terminal, respectivamente. El valor de referencia es de 10 a 70 pg/ml. El tiempo necesario para la obtención de los resultados fue de 20 minutos.

Resultados: La mediana general de iPTH basal fue de 1020 pg/ml (rango=145-4404). En 19/33 pacientes (57.57%) el criterio de éxito se alcanzó en la primera muestra.

En HPT 1° (n=9), el promedio de iPTH basal fue 356 ± 154 pg/ml. En 7 casos la primera muestra mostró el objetivo de reducción esperado (55.5%). Dos casos necesitaron tres muestras. El promedio de iPTH final fue 82 ± 51 pg/ml (disminución del $75 \pm 15\%$).

En HPT 2° (n=24) la mediana de iPTH basal fue 1383.5 pg/ml (rango=220-4404). En 14 casos la primera muestra mostró el objetivo de reducción logrado. Un caso requirió 5 muestras y la mediana de valores finales de iPTH fue 102.5 pg/ml (rango=26-986), con un porcentaje de disminución de $90 \pm 7\%$.

En 9 casos (8 HPT 2°) en los que se contó con controles a 12 meses de tratamiento quirúrgico, la mediana de iPTH basal fue de 1300 pg/ml (rango=154-3335). La mediana de valores finales de iPTH fue 102 pg/ml (rango=62-986), con un porcentaje de disminución de 90%. A los 12 meses del procedimiento la mediana de valores iPTH fue de 125 pg/ml (rango=11-1864). En 4 casos los valores fueron inferiores a la iPTH final, en 5 casos el valor se incrementó entre un 60 a 477% pero ninguno llegó al valor basal preoperatorio.

Conclusiones: Todos los pacientes respondieron al procedimiento quirúrgico, que se evidenció con el descenso esperado en los niveles de iPTH.

El manejo interdisciplinario constituye una herramienta de gran ayuda en el abordaje de esta patología.

34 OPERATIVOS DE TRASPLANTE RENAL EN IDIM: CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

Zambrano León E; Fretes N; Mori M; García Fernández M; Moscón L; Dorado E

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA.

La prevalencia estimada de pacientes con enfermedad renal crónica a nivel mundial alcanza aproximadamente al 10%. La mayoría de estos pacientes fallecen antes de requerir alguna modalidad de tratamiento sustitutivo renal: diálisis o trasplante, siendo esta última la mejor opción.

En Argentina se han realizado 5.787 trasplantes renales desde el año 2012 hasta junio del 2018. El IDIM ha sido pionero como centro de trasplante en Argentina. A pesar de esta larga trayectoria, en los últimos años se ha reducido significativamente el número de trasplantes realizados. Las causas de este decremento son principalmente el crecimiento exponencial de otras instituciones con mejores recursos y disminución de pacientes en lista de espera. Nuestro desafío es poder establecer estrategias para incrementar el número de trasplantes, una de las cuales es la revisión de la calidad de órganos distribuidos en los operativos en los cuales participamos.

Identificar las causas de rechazo de operativos de trasplante renal en el IDIM.

Estudio retrospectivo que incluyó el análisis de los operativos de trasplante renal en el IDIM, desde 1/2012 hasta 6/2018. Los datos fueron obtenidos del SINTRA-INCUCAI y de un registro del servicio de nefrología de la institución.

El número de operativos recibidos en el período de tiempo analizado fue de 363.

Se realizaron 25 trasplantes renales con donantes cadavéricos (promedio de edad donante 37.5 ± 13.5 años, creatinina promedio 0.99 ± 0.4 mg%). Se rechazaron 185 donantes, 60 presentaban criterios compatibles con la definición de “donante con criterio expandido”: edad mayor de 60 años o entre 50-59 años y alguno de los siguientes: antecedentes de HTA, muerte secundaria a ACV o creatinina mayor de 1.5 mg%, con un promedio de edad 56.2 ± 4.1 años y creatinina 1.7 ± 1.1 mg%. Las causas que motivaron el rechazo del órgano fueron: injuria renal aguda grave 44.4%, informe de la biopsia renal realizada al momento de la ablación 18% (Score de Remuzzi), infecciosas 11%, lesiones renales macroscópicas o anatómicas 11.1% (descapsulamiento, disección de la aorta, riñón pediátrico, riñón en herradura, ateromatosis aórtica grado IV), paro cardiorespiratorio prolongado 6%, tiempo de isquemia

fría prolongado en 3.7%. No se encontraban aptos para el trasplante al momento de la evaluación 108 receptores, lo que significó la 2da causa de exclusión del operativo.

El objetivo de este análisis retrospectivo fue la revisión de las causas de rechazo de los operativos en nuestra institución. Esto nos permitió conocer las características de los órganos distribuidos en los cuales participamos como centro de trasplante. Encontramos como principal causa de exclusión las características del donante, siendo la presencia de injuria renal aguda grave la más prevalente. Si bien el análisis fue retrospectivo, el porcentaje de rechazo de donantes supera los promedios de la región. Esto podría expresar que se aplican criterios más estrictos de aceptación del órgano, tal vez en relación con la edad del potencial receptor, aunque esta consideración es hipotética. El 40% de los donantes entrarían en la definición de donantes con criterio expandido. Las estrategias para optimizar el número de trasplantes a nivel mundial se encuentran en permanente revisión y expansión (donante vivo cruzado, trasplante con pacientes ABO incompatibles, trasplante con donantes en asistolia, programas "old for old"). Esto es consecuencia de la falta de disponibilidad suficiente de órganos y el crecimiento progresivo en la prevalencia de la población en diálisis.

El presente trabajo nos permitió identificar un alto porcentaje de rechazos de donantes, situación que tal vez podría revertirse incluyendo un mayor número de trasplantes con donantes marginales o subóptimos.

35 MEDICIÓN DE HORMONA ANTI MÜLLERIANA COMO PARÁMETRO DE RESERVA OVÁRICA EN PACIENTES LÚPICOS. RELACIÓN CON LA ETNIA Y EXPOSICIÓN A INMUNOSUPRESORES.

Collado MV⁽¹⁾; Ortiz De Zárate D⁽¹⁾; Roveto S⁽¹⁾; Gómez G⁽¹⁾; Gargiulo M⁽¹⁾; Pérez N⁽¹⁾; Suárez L⁽¹⁾; Khoury M⁽¹⁾; Mayer M⁽²⁾; Antoniol N⁽³⁾; Kirmayr K⁽⁴⁾; Bande J⁽⁵⁾; Roverano S⁽⁶⁾; Papasidero S⁽⁵⁾; Perandones C⁽³⁾; Barreira J⁽²⁾; Rimoldi D⁽¹⁾; Sarano J⁽¹⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Hospital Británico⁽²⁾. FLENI⁽³⁾. Clínica San Carlos, San Carlos de Bariloche⁽⁴⁾. Hospital de Agudos E. Tornú⁽⁵⁾. Hospital Cullen, Santa Fe⁽⁶⁾.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta especialmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva por lo cual, valorar la reserva ovárica y los posibles factores que pudieran afectarla, ha pasado a ser una preocupación

importante en el cuidado actual de estas pacientes. La Hormona Anti Mülleriana (HAM) es un biomarcador sérico de la reserva ovárica.

Describir los niveles de hormona anti Mülleriana en una muestra de pacientes lúpicos de Argentina y evaluar su relación con la etnia y la exposición a inmunosupresores. Se incluyeron mujeres (>18-40 años) que cumplieren criterios de Lupus Eritematoso Sistémico según criterios del Colegio Americano de Reumatología. El grupo control estuvo integrado por mujeres sanas de la misma edad que presentasen ciclos menstruales regulares (25-35 días). Las mujeres que presentasen síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, ooforectomía o radioterapia se excluyeron de ambos grupos. Los niveles de HAM se analizaron en muestras de suero con un enzimo inmuno ensayo ultrasensible (Anti Müllerian Hormone Gen II by Beckman Coulter). Para la medición de las absorbancias se utilizó un lector de ELISA (THERMO Electro Corporation). Los datos de etnia se recolectaron según criterios GLADEL (1). Se consideró exposición a tratamiento inmunosupresor si la paciente recibía ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, belimumab, rituximab, tacrolimus o metotrexato previo a la determinación de hormona anti mülleriana. Las variables numéricas se muestran como media + desvío estándar y mediana (rango). Para las comparaciones se utilizaron los test de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y test exacto de Fisher.

Se analizaron datos de 52 pacientes lúpicos y 30 controles. La edad (años) al momento de la medición de HAM fue de 31,59+6,53 en pacientes lúpicos y 29,83+6,85 en los controles (p=0,3017). Los niveles de HAM (ng/ml) fueron 0,93 (0-7,42) en lúpicos y 2,66 (0,6-6,67) en controles (p=0,0003). Tiempo (meses) entre el diagnóstico de Lupus y la determinación de HAM: 59,5 meses (1-244). Caucásicas (n=32), mestizas (n=16), amerindias (n=3), datos perdidos (n=1). Exposición a inmunosupresores: Ciclofosfamida (n=21), micofenolato (n=18), azatioprina (n=12), belimumab (n=3), rituximab (n=2), otros (n=8). Dosis acumulativa de ciclofosfamida: 5.5 g (0.5-24). La comparación entre grupos, acorde a la etnia y exposición a inmunosupresores se muestra en la tabla.

Las pacientes lúpicas tuvieron niveles significativamente más bajos de HAM que los controles de la misma edad. Las mujeres caucásicas no expuestas a inmunosupresores presentaron los niveles más elevados de HAM. Las pacientes no caucásicas fueron las que presentaron los niveles de HAM más bajos, recibieron dosis más elevadas de corticoides, tuvieron menor nivel de educación y se atendieron preferentemente en el sistema de salud pública. Se necesitan más estudios para analizar la relación entre

estos factores y la reserva ovárica en las pacientes lúpicas.

1-Medicine (Baltimore) 2004; 83:1–17.

	Caucásicas sin inmuno-supresor (n=8)	No caucásicas sin inmuno-supresor (n=10)	Caucásicas con inmuno-supresor (n=24)	No caucásicas con inmuno-supresor (n=9)	Valor p
Edad (años) <i>Media (DS)</i>	31.125±5.8	32.8 ± 5.28	31.75±7.15	30.8±7.5	0.9279
Nivel de HA (ng/ml) <i>mediana(rango)</i>	3.43 (1.21-4.74)	0.85 (0-2.77)	0.935 (0-5.31)	0.51 (0-7.42)	0.0144
>13 años de educación <i>n (%)</i>	4 (50)	4 (40)	20 (83.33)	3 (33.33)	0.013
Atención en el sistema público <i>n (%)</i>	3 (37.5)	10 (100)	7 (29.1)	6 (66.6)	0.000
SLEDAI <i>mediana(rango)</i>	1 (0-7)	5.5 (0-27)	2 (0-17)	4 (0-28)	0.0653
SLICC <i>mediana (rango)</i>	0.5 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-3)	0.7414
Glucocorticoides <i>n (GC)</i>	3	10	20	9	0.004
Dosis acumulativa GC <i>mediana (rango)</i>	0.9 (0-7)	12 (0.3-54)	8 (0.3-61)	17 (6-37)	0.0033

36 PRIMERA DESCRIPCIÓN DE MOSAICISMO EN EL DESORDEN PLAQUETARIO FAMILIAR CON PREDISPOSICIÓN A LEUCEMIA (DPF/LMA): RELACIÓN CON EL FENOTIPO PLAQUETARIO

Glembotsky A⁽¹⁾; Marín Oyarzún C⁽²⁾; Goette N⁽²⁾; Marta R⁽¹⁾; Raslova H⁽³⁾; Heller P⁽¹⁾

Servicio de Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET ⁽¹⁾. *Servicio de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA* ⁽²⁾. *Institut Gustave Roussy, INSERM, Villejuif, Francia* ⁽³⁾

El DPF/LMA es un desorden hereditario autosómico dominante causado por mutación germinal del *RUNX1*, que se caracteriza por trombocitopenia, disfunción plaquetaria y evolución leucémica en 30-50% de casos. Previamente describimos la detección de una mutación nueva en el *RUNX1*, T219Rfs*, en una familia con DPF/LMA que comprende 5 miembros afectados, quienes presentan trombocitopenia (plaquetas 60-145 x 10⁹/L) y marcada alteración de la agregación plaquetaria con deficiencia de gránulos densos (40-68% vs. control) y menor expresión de la glicoproteína plaquetaria GPIa (36-48% vs control), 2 de los cuales evolucionaron a leucemia. En este trabajo describimos el hallazgo de mosaicismo en una paciente de 10 años perteneciente a la familia mencionada. La paciente fue referida a los 2 años, sin sangrado y con recuento

plaquetario normal. El *screening* de la mutación T219Rfs*8 en ADN de leucocitos de sangre periférica (técnica Sanger) mostró un trazado de baja intensidad (10%) en el cromatograma sugestivo de la mutación, patrón que se repitió utilizando distintos *primers* a los 4 y 6 años. Ante la presunción de mosaicismo, se estudiaron distintos tejidos, observándose un genotipo heterocigota en mucosa yugal (proporción similar del alelo normal y mutado) mientras que el estudio en sangre mostró nuevamente la secuencia mutada en baja proporción. La cuantificación de la mutación mediante secuenciación de nueva generación (NGS) en distintas poblaciones hematopoyéticas reveló 9, 9, 7, 5, 4% del alelo mutado en ADN de leucocitos totales, granulocitos, linfocitos B, T y plaquetas (cDNA), respectivamente, y 56% en mucosa yugal, confirmando la presencia de mosaicismo. Durante la evolución, el recuento plaquetario fue normal o en límite inferior, 180 (152-240) x10⁹/L, y la agregación plaquetaria mostró fluctuaciones, incluyendo registros normales o alteración moderada con distintos agonistas. La citometría de flujo mostró leve deficiencia de gránulos densos (mepacrine), 65-75% vs control, y moderada disminución de la GPIa, 52% vs control, defectos característicos del DPF/LMA. Se estudió además la miosina 10, cuya expresión es indetectable en plaquetas normales, siendo la persistencia de la misma un marcador diagnóstico de DPF/LMA. Contrariamente a sus familiares afectados, en quienes se detectó persistencia de miosina 10 plaquetaria mediante qPCR (10.1±3.4 veces de aumento), la expresión de miosina 10 en la paciente mosaico fue muy baja, similar a los controles. En conclusión, éste constituye el primer caso de mosaicismo en el DPF/LMA reportado en la literatura. La detección de esta alteración en familiares aparentemente sanos favorecería un correcto diagnóstico y adecuado consejo genético. Se ilustra la utilidad de la NGS para confirmar mosaicismo, el cual pasa frecuentemente desapercibido en la secuenciación Sanger. La caracterización exhaustiva del fenotipo plaquetario, que reveló ciertas alteraciones características del DPF/LMA, contribuyó a reforzar la sospecha del mismo, aunque el fenotipo fue parcial. La presencia de mosaicismo en células hematopoyéticas (origen endodérmico) en el contexto de un genotipo heterocigota en mucosa yugal (origen ectodérmico) sugiere la reversión del defecto genético ocurrida durante el desarrollo embrionario, posterior a la gastrulación. Sólo el seguimiento permitirá establecer si el curso clínico de esta paciente será más benigno que lo esperado en el DPF/LMA, en especial relativo a la predisposición leucémica.

37 VERIFICACIÓN DEL INTERVALO DE REFERENCIA PARA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDAD EN UNA POBLACIÓN DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS ALFREDO LANARI

Lovera M⁽¹⁾; Fernández M⁽²⁾; Cellucci S⁽¹⁾; Pezzi N⁽²⁾; Levalle A⁽²⁾; Martínez I⁽²⁾; Indaburu P⁽¹⁾

*Departamento Bioquímica Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾.
Residencia Bioquímica Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾.*

Introducción:

Disponer de intervalos de referencia (IR) confiables y precisos, es un aspecto fundamental para una correcta interpretación de los resultados de las pruebas realizadas en el laboratorio clínico. Debido a que tradicionalmente estos son tomados de los insertos que acompañan al reactivo con el que se procesa la muestra, el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) a través del protocolo EP 28-A3c, recomienda que cada laboratorio verifique dicho IR en su población mediante el análisis de 20 individuos. Si 2 o menos superan el IR propuesto por el fabricante, este se verifica; si es superado por 3 o 4, se deben ensayar 20 individuos sanos nuevos y si el número de individuos que supera el IR es mayor o igual que 5, se debe establecer el valor de referencia para la población bajo estudio mediante el ensayo de 120 individuos. En un trabajo previo realizado en el año 2014, se validó mediante el ensayo de 20 individuos sanos el IR total para la determinación cuantitativa de Troponina I cardíaca de alta sensibilidad (HScTnI) en plasma humano en el autoanalizador ARCHITECT i1000 de Abbott System. Sin embargo, cuando el IR varía además según sexo (Tabla1), el protocolo EP 28-A3c establece que se debe realizar la validación de cada uno de ellos.

Tabla 1: IR para HScTnI determinado por Abbott System

	IR (pg/ml)
Mujeres	13,8-17,5
Hombres	28,9-39,2
Total	23,3-29,7

Objetivo:

Evaluar la adecuación del IR de HScTnI propuesto por el fabricante mediante la aplicación del protocolo EP 28-A3c en la población que concurre al IDIM Lanari, diferenciando según sexo.

Materiales y métodos:

Se aplicó el protocolo EP28-A3c en dos muestras poblacionales conformadas por 20 individuos de referencia para cada sexo. Dichos individuos fueron reclutados durante junio-agosto de los años 2016 y 2018 en el servicio de extracciones del IDIM Lanari. Todos los participantes dieron consentimiento por escrito, respondieron un cuestionario sobre hábitos de vida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, internaciones y consultas médicas. Se tomaron muestras de sangre venosa en las que se determinó el valor de HScTnI en el equipo ARCHITECTc i1000 y el valor de creatinina en el ARCHITECT c4000 de Abbott System. Los datos obtenidos se ingresaron a una planilla de Microsoft Office Excel para su evaluación. Se excluyeron pacientes cuya edad fuese menor a 55 años y/o presentaran antecedentes de enfermedad cardiovascular o función renal alterada, considerando esta última cuando el valor de creatininemia fuese superior a 1.30 mg/dl. Resultados: En la población de sexo femenino (n=20), cuya mediana de edad fue de 61 años (55-76), el valor medio de HScTnI fue de 1.81 pg/ml (0.5-7.5 pg/ml). Por otro lado, para la población de sexo masculino (n=20), la mediana de edad fue de 68 años (55-77), el valor medio de HScTnI fue de 4.45 pg/ml (1.6-21.6 pg/ml). En ambos grupos se verificó que ningún participante superó el IR de Abbot. Conclusiones: Acorde a los resultados se verificó el IR propuesto por el fabricante para la determinación cuantitativa de Troponina I cardíaca en la población del IDIM Lanari.

38 EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS RELACIONADAS CON EL TRANSPORTE DE SODIO EN LINFOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN UN MODELO DE HIPERTENSIÓN SAL-SENSIBLE EN RATAS WISTAR.

Vlachovsky SG⁽¹⁾; Di Ciano L⁽¹⁾; Oddo E⁽¹⁾; Azurmendi P⁽¹⁾; Goette N⁽²⁾; Arrizurieta E⁽¹⁾; Silberstein C⁽³⁾; Ibarra F⁽¹⁾⁽³⁾

*Laboratorio de Riñón Experimental, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾.
Laboratorio Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾.
Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay-CONICET, Facultad de Medicina, UBA⁽³⁾.*

La hipertensión sal-sensible (HSS) se define como el aumento de la presión arterial media (PAM) luego del consumo de una dieta alta en sodio. Hemos descripto que ratas Wistar ovariectomizadas (oVx) la desarrollan,

y que ésta se asocia con menor excreción de sodio, aumento de la expresión renal de la bomba de sodio (NKA), cotransportador NKCC2, y defectos en la señalización de dopamina (DA). Durante la última década varias investigaciones han mostrado la importancia de la inflamación y el sistema inmune adaptativo en HSS. Varias de las proteínas que estudiamos con anterioridad en tejido renal se expresan en células mononucleares de sangre periférica (CMSP). En ese sentido, se conoce que el incremento en la expresión de NKA y NKCC1 indica activación celular en linfocitos periféricos (LP).

El objetivo del trabajo fue estudiar la expresión proteica por *Western Blot* de NKA total (NKA-t) y defosforilada en el residuo Ser 23 (NKA-d), NKCC1 (isoforma cotransporte neutro de cloro expresada en linfocitos), receptor D1 de DA (D1DR) y CD4 en CMSP (97% LP) de ratas Wistar hembras intactas (IF) y oVx de 150 días de vida.

La oVx se realizó el día 60 de vida. Entre los días 145 a 150 recibieron sodio normal (NS, NaCl 0,24 %) o alto (HS, NaCl 1%). Se determinó filtrado glomerular (FG), flujo plasmático renal (FPR), PAM, natriuresis, hemograma y expresión proteica de LP.

Las ratas oVx HS excretaron menos sodio e incrementaron PAM comparado con el resto de los grupos ($p < 0,05$) sin cambios en FG. El FPR fue mayor en oVx NS y descendió con HS ($p < 0,05$). NKA fue menor en IF HS y oVx NS que en IF NS ($p < 0,05$) mientras que aumentó en oVx HS ($p < 0,001$ vs oVx NS). El conteo total de LP fue más alto en ratas oVx que en IF ($p < 0,04$ oVx vs IF) y no se vio afectado por la dieta.

Las expresiones de NKA-d y NKA-t fueron similares entre sí, pero disminuyeron en IF HS y aumentaron en oVx HS. D1DR disminuyó en oVx NS respecto a IF NS y aumentó en oVx HS ($p < 0,05$). NKCC1 fue similar en IF NS, IF HS y oVx NS pero aumentó en oVx HS ($p < 0,001$ vs el resto). CD4 disminuyó en IF HS y aumentó en oVx HS ($p < 0,05$ vs IF HS y oVx NS, respectivamente) lo que indicaría un aumento relativo de LP CD4 en oVx HS.

La oVx altera la expresión de proteínas relacionadas con el transporte de sodio en linfocitos periféricos. A partir de los resultados de NKA y NKCC1 se observa además que la respuesta a la dieta HS es diferente según el contexto hormonal. El aumento en la expresión de estas proteínas en el grupo oVx HS sugiere una activación de LP en estas condiciones que podría utilizarse para estudiar el sistema inmune y su vinculación a HSS.

39 ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA LA ARGININA QUINASA DE TRYPANOSOMA CRUZI EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA

Valera-Vera EA⁽¹⁾; Gómez K⁽²⁾; Concepción J⁽³⁾; Cáceres A⁽³⁾; Reigada C⁽¹⁾; Saye M⁽¹⁾; Pereira C⁽¹⁾; Miranda M⁽¹⁾

Laboratorio de Parasitología Molecular; IDIM, UBA-CONICET ⁽¹⁾. *Laboratorio de Inmunología de las Infecciones por Tripanosomátidos, INGBI* ⁽²⁾. *Laboratorio de Enzimología de Parásitos, Universidad de Los Andes, Venezuela* ⁽³⁾.

Trypanosoma cruzi es el protozooario flagelado causante de la enfermedad de Chagas, un problema de salud de alta gravedad en nuestro continente. Para poder establecer una infección efectiva, el parásito posee distintos mecanismos para secretar sustancias que le permiten comunicarse con otras células, tanto de *T. cruzi* como del hospedador, y mucha de esa comunicación le permite modular y evadir la respuesta inmune. Entre las moléculas secretadas se ha encontrado en varias oportunidades a la arginina quinasa (AK). La AK de distintos invertebrados desencadena una respuesta inmune anafiláctica en mamíferos; al ser una enzima altamente conservada sería esperable que su homóloga en *T. cruzi* (TcAK) tenga la misma capacidad, haciendo que la respuesta inmune tienda a un perfil humoral que no es efectivo para controlar la infección con el parásito. En este trabajo hicimos ensayos de inmuno-aborción ligado a enzimas (ELISA) para buscar anticuerpos IgE e IgG específicos contra la TcAK en sueros de 50 pacientes de Venezuela con Chagas crónico, y 40 de Argentina (20 en fase asintomática y 20 que presentaban alteraciones cardíacas) usando como control sueros de personas no infectadas. En los sueros de ambas localidades se encontraron diferencias significativas en las IgE específicas contra la TcAK entre los pacientes infectados y los sanos, específicamente en los pacientes cuya enfermedad había desarrollado alteraciones cardíacas.

Para el caso de las IgG las diferencias se observaron sólo en los sueros venezolanos, lo cual puede deberse a las diferencias entre cepas regionales, de haplotipo de los pacientes o a la exposición diferencial a antígenos locales. Las IgG e IgE totales no específicas en los sueros argentinos no mostraron diferencias entre los distintos grupos, ni correlación con la señal específica anti-TcAK.

Con esto concluimos que la TcAK induce linfocitos B a producir anticuerpos IgE que son ineficientes en el

control de la infección, y podría incluso jugar un rol en el progreso de la enfermedad.

40 ROL DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL EN PLAQUETAS DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PHI-NEGATIVAS.

Marín Oyarzún CP⁽¹⁾; Glembotsky AC⁽¹⁾; Lev PR⁽¹⁾; Goette NP⁽²⁾; Baroni Prieto MC⁽¹⁾; De Luca G⁽¹⁾; Rodríguez CS⁽³⁾; Moiraghi B⁽⁴⁾; Castro Ríos M⁽⁵⁾; Marta RF⁽¹⁾; Schattner M⁽³⁾; Heller PG⁽¹⁾

Servicio de Hematología Investigación; IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾. Servicio de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾. Trombosis Experimental. IMEX-CONICET. Buenos Aires, Argentina⁽³⁾. Hematología. Hospital Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina⁽⁴⁾. Consultorios Hematológicos, Buenos Aires, Argentina⁽⁵⁾.

Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMP), que comprenden a la Trombocitemia Esencial (TE), Policitemia Vera (PV) y Mielofibrosis Primaria (MFP), se caracterizan por el aumento clonal de precursores hematopoyéticos debido a la adquisición de una mutación en los genes JAK2, CALR o MPL, que deriva en el aumento de células maduras en circulación. Estas patologías se acompañan de un cuadro inflamatorio sistémico y una mayor tendencia a la trombosis. La inflamación juega un papel relevante en la patogenia. El aumento de citoquinas proinflamatorias contribuye a la activación de plaquetas, leucocitos y endotelio y, por ende, al estado protrombótico presente en estos pacientes. Los DAMPs (damage-associated molecular patterns) son señales endógenas liberadas por necrosis o activación celular que gatillan la respuesta inflamatoria al estimular receptores tipo Toll (TLRs). Previamente demostramos aumento de DAMPs circulantes en NMP, los que podrían representar nuevos mediadores inflamatorios. Se encontró un aumento de histonas (publicado) y de proteína HMGB1 (no publicado).

Considerando que las histonas señalizan por el TLR2 y el HMGB1 por TLR4, quisimos remedar el efecto de los DAMPs presentes en NMP en forma sistémica evaluando la respuesta plaquetaria a Pam3CSK4 y LPS, ligandos de TLR2 y TLR4, respectivamente. Se comparó, además, con los agonistas clásicos de plaquetas: TRAP o trombina. Se incluyeron pacientes con TE y MFP temprana (n=11), edad 42 (20-70) años, plaquetas 650 (349-1.715) x10⁹/L, JAK2V617F(+) (n=5) y CALR(+) (n=6), sin tratamiento (n=8) o tratados con hidroxiurea (n=3), sin aspirina, 3 pacientes

presentaban antecedente trombótico. Se halló mayor expresión de P-selectina inducida por Pam3CSK4 en pacientes (P<0.05), sobre todo en JAK2(+), y hubo una tendencia a menor respuesta a TRAP (P=0.06). Hubo exacerbación de la formación de agregados plaqueta-neutrófilo inducida por Pam3CSK4 (P<0.001), siendo normal la respuesta a LPS y TRAP. La mayor respuesta a Pam3CSK4 no se debió al aumento en la expresión de su receptor TLR2 ni tampoco hubo diferencias en la expresión de TLR4 (citometría de flujo). La liberación de FVW inducida por Pam3CSK4, LPS y trombina (ELISA) no mostró diferencias significativas respecto a los controles. Por otra parte, Pam3CSK4, LPS y trombina indujeron fosforilación de ERK en plaquetas normales, mientras que se halló marcada fosforilación basal de ERK en los pacientes (P<0.05), tanto en JAK2(+) como en CALR(+), que no aumentó con los estímulos mencionados, sugiriendo la activación constitutiva de esta vía.

En conclusión, la mayor respuesta a agonistas TLR2, evidenciada por la expresión de P-selectina y la formación de agregados neutrófilo plaqueta, podría contribuir a la activación plaquetaria y a la interacción plaqueta-neutrófilo existente en pacientes con NMP. El hallazgo de fosforilación constitutiva de ERK en plaquetas de NMP es novedoso, aunque no explicaría la hiperrespuesta selectiva frente a Pam3CSK4.

El estudio de otras vías de señalización, como NFκB, prototipo de inflamación, y su posible relación con la activación de JAK2 en plaquetas podría contribuir a establecer los mecanismos subyacentes a esta respuesta exacerbada y las diferencias halladas vs. LPS y trombina.

41 ROL DEL INMUNORECEPTOR TREML1 EN LA ALTERACIÓN PLAQUETARIA DEL DESORDEN PLAQUETARIO FAMILIAR CON PREDISPOSICIÓN A LEUCEMIA (DPF/LMA)

Glembotsky A⁽¹⁾; Goette N⁽²⁾; Marín Oyarzún C⁽¹⁾; Ayala D⁽¹⁾; Sliwa D⁽³⁾; Bluteau D⁽³⁾; Marta R⁽¹⁾; Raslova H⁽³⁾; Heller P⁽¹⁾

Servicio de Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾. Servicio de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾. Institut Gustave Roussy, INSERM, Villejuif, Francia⁽³⁾.

El DPF/LMA es una trombocitopenia hereditaria causada por mutación de RUNX1, factor de transcripción que regula múltiples genes del linaje megacariocítico. Se caracteriza por trombocitopenia,

marcada alteración de la función plaquetaria y predisposición leucémica. Previamente identificamos disminución de TREML1 mediante análisis de *arrays* de expresión de megacariocitos (MKs) normales en los que se inhibió RUNX1 mediante ARN de interferencia (shRUNX1). El TREML1 es un inmunoceptor localizado en los gránulos α plaquetarios que tiene una función esencial en la agregación plaquetaria, posiblemente mediando la unión a fibrinógeno. En base a esto, evaluamos el rol del TREML1 en la alteración plaquetaria del DPF/LMA, estudiando 8 pacientes de 3 familias, con distintas mutaciones del RUNX1, que presentan trombocitopenia ($90-145 \times 10^9/L$), manifestaciones hemorrágicas, disminución de la agregación plaquetaria con múltiples agonistas y del *binding* de fibrinógeno inducido por trombina. La expresión génica de TREML1 resultó disminuida en el ARNm de MKs (n=4) y plaquetas (n=3) de pacientes mediante análisis de *arrays* de expresión y qPCR ($p < 0,01$), respectivamente. Corroboramos la disminución de TREML1 en el lisado plaquetario por *western blot* ($p < 0,01$) con indemnidad de otras proteínas de los gránulos α . La incubación de plaquetas normales con un anticuerpo bloqueante anti-TREML1 inhibió, como está descrito, la agregación plaquetaria mientras que no modificó la agregación en los pacientes (n=3) ($p < 0,05$), indicando la ausencia de niveles funcionales de TREML1. Por otro lado, al incubar las plaquetas de pacientes (n=2) con TREML1 recombinante soluble, se observó por citometría de flujo potenciación de la unión al fibrinógeno, la cual tendió a alcanzar los niveles observados en controles, indicando que la deficiencia de TREML1 contribuye a la alteración funcional plaquetaria del DPF/LMA. Utilizando inmunofluorescencia, se evidenció una disminución de la expresión de TREML1 en los gránulos de los MKs de los pacientes, obtenidos del cultivo de sangre periférica. Dado que se desconoce si TREML1 tiene un rol en la megacariocitopoyesis, se incubaron MKs normales de cordón umbilical con anticuerpo bloqueante anti-TREML1, observándose una leve, aunque no significativa, disminución en la maduración de los MKs y una inhibición dosis-dependiente en los MKs formadores de proplaquetas ($p < 0,01$), sugiriendo que TREML1 podría tener un rol fisiológico en el MK, si bien se requieren otros estudios para confirmarlo y establecer la implicancia de la disminución de TREML1 en la trombocitopenia del DPF/LMA. Evaluando la relación entre RUNX1 y TREML1, se demostró que la inhibición del RUNX1 en MKs normales mediante shRUNX1 indujo disminución de TREML1 por qPCR (A), mientras que el rescate con un vector de expresión para RUNX1 resistente a la acción del sh-RUNX1 (B) restauró los niveles de TREML1 ($0,63 \pm 0,06$ (A),

$3,06 \pm 0,03$ (B), respecto a 1 del control). Mediante análisis *in silico* se hallaron sitios consenso para RUNX1 en el promotor *TREML1*, sugiriendo que éste podría ser un blanco de RUNX1, hipótesis que se confirmó por estudios funcionales y por inmunoprecipitación de cromatina en MKs normales. En conclusión, la disminución de TREML1 en el DPF/LMA podría contribuir, junto con la desregulación de otras moléculas, a las alteraciones plaquetarias de este desorden. Este gen puede ahora incluirse entre los blancos moleculares regulados por RUNX1 en el linaje megacariocítico.

42 INTERNACIONES EN UNA SERIE DE PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA

Pérez N; Khoury M; Collado MV; Gargiulo M; Suárez L; Freue R; De Feo G; Gómez G

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

OBJETIVO: Describir el requerimiento de internación y sus motivos en pacientes con miopatías inflamatorias.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron todos los pacientes, en seguimiento en el Servicio de Inmunología del Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”, con diagnóstico de miopatía inflamatoria registrado en la historia clínica entre enero de 1997 y agosto de 2017.

RESULTADOS: Se analizaron los datos de 40 pacientes con miopatías inflamatorias (29 mujeres), 22 con dermatomiositis (DM) y 18 polimiositis (PM). Edad promedio 51.57 ± 15 años. 18 pacientes (45%) requirieron al menos una internación, 14 en una ocasión y 4 en más de una.

De los 14 pacientes que ingresaron sólo una vez, 7 se internaron para realizar el diagnóstico. En 5 pacientes ya diagnosticados, el motivo de ingreso fue debilidad muscular (uno de ellos derivado de otro centro cursando una artritis séptica asociada a su debilidad muscular y en el otro se diagnosticó cáncer de vejiga en la internación). De los dos casos restantes, uno se internó para completar estudios en una paciente con superposición con esclerodermia y el otro por calcinosis que no respondía a los tratamientos previos.

De los 4 pacientes que se internaron en más de una ocasión, uno tuvo 5 ingresos hospitalarios (dos con fines diagnósticos de su enfermedad autoinmune, otro por estudio de nódulo pulmonar no neoplásico, otro por mucinosis y el restante por histoplasmosis diseminada). Una paciente con DM tuvo 4 internaciones: la primera de ellas en contexto de recaída de su enfermedad con

debilidad muscular, la segunda por lesiones en cuero cabelludo (con biopsia compatible con lupus discoide), otra por ideación suicida y la última por cirugía por cáncer colorrectal. Una paciente con PM con superposición con artritis reumatoidea, ingresó en 3 ocasiones, la primera en contexto de debilidad muscular y neumonía, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica. Sus otras dos internaciones requirieron nuevamente cuidados intensivos con uso de BIPAP, en contexto de debilidad diafragmática. En la paciente restante, se registraron dos internaciones, la primera para el diagnóstico y la siguiente por debilidad de músculos deglutorios.

Se utilizaron pulsos de esteroides sólo en 3 pacientes y recibieron gammaglobulina 5 pacientes (1 por infección asociada, 1 por compromiso diafragmático, 2 por compromiso deglutorio y 1 por falta de respuesta a otro inmunosupresor). De estos 5, 4 corresponden al grupo que tuvo más de una internación.

CONCLUSIONES: El 45% de los casos requirió al menos una internación. El motivo más frecuente fue realizar o reevaluar el diagnóstico de la enfermedad y a complicaciones por la debilidad muscular. Una sola paciente requirió ingreso a unidad cerrada, por debilidad de los músculos respiratorios. Todos los que requirieron más de una internación, recibieron gammaglobulina en su evolución.

43 DERMATOMIOSITIS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 105 PACIENTES DEL REGISTRO ARGENTINO DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA.

Gómez G⁽¹⁾; Granel A⁽²⁾; Gargiulo M⁽¹⁾; Pérez N⁽¹⁾; Collado MV⁽¹⁾; Marcos A⁽²⁾; Gómez R⁽³⁾; Braillard Pocard A⁽³⁾; Benítez A⁽⁴⁾; De la Vega M⁽⁴⁾; Barrios B⁽⁵⁾; Bande J⁽⁵⁾; Costi C⁽⁶⁾; García M⁽⁶⁾; Rivero M⁽⁷⁾; Pineda S⁽⁸⁾; Lojo M⁽⁹⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Hospital San Roque, Gonnet, La Plata⁽²⁾. Hospital de Clínicas, José de San Martín, CABA⁽³⁾. Hospital Dr. Cosme Argerich, CABA⁽⁴⁾. Hospital Enrique Tornú, CABA⁽⁵⁾. Hospital HIGA, San Martín, La Plata⁽⁶⁾. Hospital Británico, CABA⁽⁷⁾. CE Venado Tuerto, Santa Fe⁽⁸⁾. Hospital Rossi, La Plata⁽⁹⁾

La dermatomiositis (DM) es uno de los subtipos clínicos dentro de las miopatías inflamatorias autoinmunes que además de las lesiones cutáneas típicas presenta debilidad muscular y manifestaciones sistémicas.

Objetivos: conocer las características clínicas y los anticuerpos asociados en los pacientes (p) con DM del Registro argentino de miopatías inflamatorias de la SAR.

Materiales y Métodos: Se incluyeron de forma retrospectiva 105 pac con DM, según criterios de Bohan & Peter, mayores de 18 años, de los centros que integran el Grupo de Estudio (GESAR) de Miopatías Inflamatorias. Se registraron datos clínicos, demográficos, laboratorio y tratamiento. Se evaluaron los anticuerpos (acs) específicos de miositis (AEM) anti: Jo-1, PL-12, PL-7, SRP, Mi-2, EJ, OJ, TIF1Y, MDA5, NXP2 y los acs asociados a miositis (AAM) anti Ku, PM-Scl y Ro por técnicas de Immunoblot e IFI para los acs antinucleares (ANA). Se realizó análisis descriptivo, prueba exacta de Fischer para proporciones y Mann Whitney para variables continuas.

Resultados: Se estudiaron 105 p: 73 mujeres (69,52%), media de edad 44 años (DE 16); 91% con DM pura, 9% DM con superposición y 15/104 (15%) con miositis asociada a cáncer. Respecto de las comorbilidades: 22% fumadores, 20% HTA, 9% DBT, 21% dislipidemia y 7/103 con uso previo de estatinas. Compromiso deglutorio y/o respiratorio se observó en 25/102 p (25%), artritis en 34/102 (33%), fenómeno de Raynaud en 39/103 (38%) y enfermedad intersticial pulmonar (EIP) en 11/104 (10,57%). Las manifestaciones cutáneas fueron: 74% eritema en heliotropo, 77% signo de la V, 63% del chal, 81% pápulas de Gottron, 13%

manos de mecánico y 31% crecimiento de cutículas. Requirieron internación 47/92 (51%). De los AAM: FAN (+) en 68/95 p (71%), anti-Ro (+) en 8/84 (9,5%) y Pm-Scl 3/70 (4,3%). De los AEM: 69 p 17 tuvieron anti-Mi-2 (24,6%) 1 p anti-Jo-1, 2 p anti-PL-7 y 1 p anti-PL-12. Los p anti-Mi-2+ tuvieron valores de CK más altos (p=0,0001). A 28 p cuyos sueros fueron negativos con un primer kit comercial, se realizó el estudio con otro kit que incluyó nuevos AEM, resultando TIF1Y(+) en 4 p, MDA5+ en 2 p y NXP2 en 1p. Los p con anti-MDA5 no tuvieron debilidad muscular, (p=0,008). No hubo p con los AEM anti-SRP, OJ, EJ, SAE o anti Ku. Los tratamientos empleados fueron glucocorticoides (GC) en 101 pacientes (97%), metotrexato (MTX) en 69 (66%), azatioprina en 38, (34%), hidroxiclороquina en 60 (57%), IVIG en 13 (12,38%) y ciclofosfamida, micofenolato y biológicos en menos del 6% de los p.

Conclusiones: Los pacientes con DM presentaron las manifestaciones cutáneas típicas de la enfermedad además de compromiso muscular y sistémico como EIP y artritis. La DM pura fue la variante más observada, seguida por DM asociada a cáncer. Más de la mitad de los pacientes requirieron internación a causa de la enfermedad. Los acs anti Mi-2 fueron los AEM más

frecuentes como está descrito en la literatura y en estos pacientes se vieron valores elevados de CK. Se vieron otros AEM que están presentes en los distintos subtipos de DM así como AEM característicos del síndrome antisintetasa pero en menor frecuencia. La mayoría de los pacientes recibieron inmunosupresión con GC y MTX. El Registro Argentino de Miopatías Inflammatorias ha permitido conocer sobre una enfermedad de baja prevalencia a nivel global al disponer de datos propios de nuestra región.

44 ANTICUERPOS ESPECIFICOS DE MIOSITIS (AEM) Y SU RELACION CON LAS CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS DE ARGENTINA. PRI

Gómez G⁽¹⁾; Gargiulo M⁽¹⁾; Pérez N⁽¹⁾; Collado MV⁽¹⁾; Suárez L⁽¹⁾; Granel A⁽²⁾; Marcos A⁽²⁾; Lojo M⁽³⁾; Gómez R⁽⁴⁾; Braillard Pocard A⁽⁴⁾; Benítez A⁽⁵⁾; De la Vega M⁽⁵⁾; Costi C⁽⁶⁾; García M⁽⁶⁾; Barrios B⁽⁷⁾; Papasidero S⁽⁷⁾; Pisoni C⁽⁸⁾; Ponce Y⁽⁹⁾; Rillo O⁽⁹⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Hospital San Roque, Gonnet, La Plata⁽²⁾. Hospital Rossi, La Plata⁽³⁾. Hospital de Clínicas, José de San Martín, CABA⁽⁴⁾. Hospital Argerich, CABA⁽⁵⁾. Hospital HIGA San Martín, La Plata⁽⁶⁾. Hospital Tornú, CABA⁽⁷⁾. CEMIC, CABA⁽⁸⁾. Hospital Pirovano, CABA⁽⁹⁾

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) tienen baja prevalencia y se caracterizan por debilidad muscular, manifestaciones extra musculares, presencia de anticuerpos (acs) e infiltrado inflamatorio en la biopsia de músculo.

Objetivo: conocer las manifestaciones clínicas que se asocian con la presencia de anticuerpos específicos de miositis (AEM) en un grupo de pacientes de Argentina con MII.

Materiales y métodos: Se incluyeron, retrospectivamente, pacientes mayores de 18 años, con polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), según Bohan&Peter, y miositis por cuerpos de inclusión (MCI) de 18 centros de CABA, Buenos Aires, Santa Fé y Salta que integran el Registro Argentino de MII. Se buscaron características demográficas, clínicas y acs. Se diagnosticó enfermedad intersticial pulmonar (EIP) por examen físico, TC de tórax y/o pruebas de función pulmonar. Se midieron acs anti Jo-1 en 174 pacientes, los AEM anti: PL-12, PL-7, SRP y Mi-2 se midieron en 130. En 44 pacientes, que fueron negativos para los AEM citados previamente, se midió anti EJ, OJ, TIF1Y, MDA5 y NXP2. Se estudiaron acs asociados a miositis

(AAM) anti Ku, PM-Scl y Ro. Se utilizó Inmunoblot para detectar los AEM y AAM y para los ANA se realizó IFI. Se realizó análisis descriptivo, prueba exacta de Fisher para proporciones y test de Mann Whitney para variables numéricas. (Valor de $p < 0,05$).

Resultados: se analizaron datos de 174 pacientes con MII, 122 mujeres (70%), 93 DM, 76 PM y 5 MCI, edad media al diagnóstico 47 ± 14 años. Caucásicos 48%, mestizos 25% y amerindios 8,7%, 16 pacientes sin datos. El curso de la enfermedad fue mono cíclico en 33,92% (58/171) poli cíclico en 27,49% (47/171) y crónico en 29,24% (50/171). Síndrome de superposición con esclerodermia se vio en 8,62% ($n=15$). Entre las comorbilidades: fumadores 27,3% (47/172), dislipidemia 20,11% (35) y uso previo de estatinas 8,62%. Las características clínicas fueron: artritis en 32,4% (56/173), fenómeno de Raynaud en 36,4% (63/173), EIP al momento del diagnóstico en 16,7% (29/173). Respecto de los AAM: ANA+ en 66% (109/165), anti-Ro en 19,6% (29/148) y Pm-Scl en 4,6% (6/131). Los AEM observados fueron: anti-Jo-1+ en 14% (24/174), anti Mi-2+ en 13% (17/131), SRP en 4% (5/130), PL-12 3% (4/130) y PL-7 en 2,3% (3/130). Los AEM realizados en 44 pacientes previamente negativos fueron TIF1Y+ en 4 pacientes, NXP2+ en 3, MDA5+ en 2, OJ+ y EJ+ un paciente cada uno. Ninguno tuvo anti SAE o anti Ku. En 93 pacientes con DM, 6 % tuvieron Jo-1(+) y de 76 con PM 24% jo-1(+) ($p=0,0029$). EIP se encontró en 18/149 pacientes (12,08%) Jo-1(-) y en 17/24 (70,83%) Jo-1(+)

($p=0,003$). Anti-Mi-2 se encontró en pacientes con DM ($p=0,0001$) así como TIF1Y. No se encontraron diferencias entre la presencia de anti Mi-2 y curso de la enfermedad ($p=0,68$). Neoplasia asociada y ac anti-TIF1gamma (+) se vio en 1/4 pacientes. Los 2 pacientes con anti MDA5 (+) tuvieron DM amiofática.

Conclusión: Los AEM anti Jo-1 y Mi-2 fueron los acs más frecuentes en este grupo de pacientes de Argentina. Mi-2+ se halló solo en pacientes con DM y Jo-1 fue más frecuente en PM. Los pacientes Jo-1+ tuvieron mayor frecuencia de EIP, hallazgo similar a lo publicado, si bien la frecuencia del anticuerpo fue más baja a lo reportado. Tener Mi-2+ no significó curso de enfermedad más benigno. Otros AEM como anti TIF1Y, MDA5 y NXP2 se encontraron en porcentajes bajos y en DM. Los AEM definen subtipos clínicos y el pronóstico de la enfermedad y estos son los primeros datos en población local.

45 RETRASO EN LA FUNCIÓN DEL INJERTO, ¿CUÁNTO ESPERAR? REPORTE DE UN CASO

Zambrano León E; Fretes N; Moscón L; García Fernández M; Dorado E

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica terminal en relación a la mejor calidad y sobrevida del paciente. La función retardada del injerto (FRI), de causa multifactorial, se define como la necesidad de diálisis durante la primera semana posterior al trasplante y se asocia a mayores complicaciones y peor pronóstico renal. Se presenta en el 20-30% de los receptores de donantes cadavéricos. La recuperación de la función renal se alcanza en el 90 % de los casos en los primeros 21 días del implante. No encontramos publicaciones sobre los resultados en Argentina.

El objetivo de presentar este caso es mostrar una paciente con FRI prolongado con buena función renal al año del trasplante.

Paciente femenina de 61 años, con insuficiencia renal crónica de etiología desconocida, en plan de hemodiálisis crónica trisemanal desde 7/2010. El 18/07/17 se realiza trasplante renal con donante cadavérico (femenino, 46 años, antecedentes hipertensión, tabaquismo y obesidad). Causa de óbito: hemorragia subaracnoidea, creatinina pre-ablación 0.93mg/dl, tiempo de isquemia fría 20 hs 43 min. Miss Match: 1-2-2. Esquema inmunosupresor de inducción: metilprednisolona, micofenolato mofetil y Basiliximab. Evoluciona con FRI. Se realizó 1^{er} punción biopsia renal a los 15 días. Informe histológico: necrosis tubular aguda en resolución, sin signos de rechazo agudo, C4d negativo. Esquema de mantenimiento: tacrolimus, micofenolato, meprednisona. Se realiza 2^{da} PBR a los 30 días por persistencia de FRI, sin cambios anatómo-patológicos. Durante este período se realiza ecografía con Doppler sin dilatación pielocalicial con IR entre 0,7 y 0,85. A los 45 días presenta recuperación parcial de diuresis, persistiendo requerimiento de diálisis. Infección por CMV a los 60 días y posteriormente aspergilosis pulmonar en contexto de síndrome de impregnación e infiltrados pulmonares. Inició tratamiento con ganciclovir y voriconazol. Se redujo esquema inmunosupresor por presentación de dichas infecciones oportunistas, continuando con dosis reducidas de corticoides y tacrolimus. Serología para virus BK negativa. Se realiza 3^{er} PBR: persistencia de NTA con C4d negativo. Evolución infectológica favorable. A los 70 días se evidencia incremento del

ritmo diurético (>1500ml/día). Se realiza última diálisis el 26/9/2017 a los 70 días post trasplante. Obtiene el alta hospitalaria a los 5 meses posteriores al trasplante renal, con creatininemia 1.8 mg/dl. Al año del injerto, se mantiene con creatinina 1 mg/dl y clearance de creatinina medido de 50 ml/min.

La FRI representa una situación frecuente que se asocia a peor pronóstico del injerto. Se requiere un monitoreo estricto para descartar la presentación simultánea de otras causas de fracaso del injerto (rechazo agudo, toxicidad por drogas, infecciones virales). En el caso descripto, la presencia de infecciones oportunistas motivó la necesidad de minimizar la inmunosupresión.

No hay publicaciones sobre el tiempo de duración máximo de la FRI, habiendo en este caso superado largamente los tiempos habituales a pesar de lo cual se logró una recuperación del filtrado glomerular.

Con este caso creemos que es interesante concluir que no hay duración conocida de retraso en la función del injerto y es necesaria la obtención de datos locales nacionales de frecuencia y duración.

46 MORTALIDAD DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CON REQUERIMIENTO DE HEMODIÁLISIS EN UTI

Fretes NV; Suárez J; Zambrano León E; García Fernández M; Khoury M; Dorado E

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Introducción: La insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes internados en unidades de terapia intensiva (UTI) se asocia con una alta mortalidad.

Objetivo: identificar factores relacionados con mortalidad en pacientes internados en UTI con IRA que requiere tratamiento de reemplazo renal (TRR).

Pacientes y métodos: Se revisó la base de datos de UTI de 3732 pacientes internados entre 1 de septiembre de 2009 y 31 de diciembre de 2017 (48% varones) con mediana de edad de 76 años (rango=17-97) y en 102 se utilizó TRR (2.7%). De 3630 pacientes que no recibieron TRR, fallecieron 325 (8.25%). Se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (estadio V). Los resultados se muestran como mediana y rango inter-cuartil (IQR). Se utilizó prueba de Mann-Whitney y test exacto de Fisher para comparar variables continuas y dicotómicas respectivamente. Odds Ratio (OR) univariados y ajustados se calcularon con regresión logística. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se analizaron 97 pacientes (54 varones) que recibieron TRR internados en UTI, la mediana de edad fue 74 años (IQR: 68-78). Los motivos de IRA más frecuentes fueron sepsis (41.24 %) y necrosis tubular aguda isquémica (36.08 %). El 22.68 % de los pacientes eran diabéticos. La mediana de APACHE II fue 23 (IQR: 19-28). El 75.26% requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM) y el 81.44%, inotrópicos. La mediana de días internación en UTI fue de 8 (IQR: 4-11) y la mortalidad fue del 58.76% (n=57).

En el análisis individual, no se encontró asociación entre mortalidad con sexo, edad, APACHE II, diabetes ni de otros factores de riesgo cardiovascular. La mortalidad se asoció con ARM (OR=33.61; $p<0.0001$), el uso de inotrópicos (OR=41.39; $p<0.0001$) y el antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) (OR=0.31; $p=0.008$). Al incluir las tres variables en un modelo multivariable: ARM (OR=14.16; $p=0.003$), inotrópicos (OR=8.73; $p=0.07$) y ERC (OR=0.27; $p=0.020$).

Conclusiones: Pacientes ingresados a UTI que requirieron TRR presentaron elevada mortalidad. El requerimiento de ARM e inotrópicos se asociaron con mayor mortalidad, aunque inotrópicos no alcanzó significación estadística en el análisis multivariable. Se observó asociación entre el antecedente ERC con menor mortalidad. Los resultados son consistentes con otros estudios publicados.

47 RECUPERACIÓN PARCIAL DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON VASCULITIS ANCA CON REQUERIMIENTO DE DIÁLISIS

Fretes NV; Zambrano León E; Mori M; García Fernández M; Dorado E

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Introducción: El compromiso renal es frecuente en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA (v-ANCA). La edad mayor a 65 años, requerimiento de diálisis, ANCA PR3 y los factores de actividad o daño son predictores negativos de sobrevida renal. Los hallazgos de la biopsia renal también se correlacionan con el pronóstico, la clasificación histológica de Berden ha demostrado ser útil para estimación de respuesta terapéutica. La recuperación del filtrado glomerular en quienes iniciaron diálisis se presenta en el 70% habitualmente dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. Es menos frecuente en pacientes añosos, siendo mayor la mortalidad secundaria a complicaciones infecciosas.

Objetivos: Describir la evolución clínica y correlación anatómo-clínica de 2 pacientes con vasculitis ANCA, con recuperación parcial del filtrado glomerular luego del tratamiento inmunosupresor.

Materiales y Métodos: Reportamos dos casos de vasculitis asociada a ANCA con insuficiencia renal aguda grave.

Resultados

Caso 1. Mujer de 73 años. Antecedentes de HTA. Consulta por astenia, hiporexia, pérdida de peso y anemia de 2 meses de evolución. Bradipsiquia, Hemoglobina 8.8 g/dl, urea 433 mg/dl, creatinina 16 mg/dl. Microhematuria y proteinuria dos cruces. ANCA MPO positivo fuerte. Inició hemodiálisis. PBR: 32 glomerulos, 9 de morfología normal. Glomerulonefritis necrotizante focal paucimune tipo mixta (Berden). Recuperación parcial del filtrado glomerular a 37 días (19 ml/min). Complicación: herpes zoster.

Caso 2. Mujer de 64 años. Antecedentes de HTA. Consultó por astenia, hiporexia, disnea y edemas periféricos de 2 semanas de evolución. Creatinina de 9 mg/dl, microhematuria y proteinuria 3 cruces. ANCA PR3 positivo fuerte. Inició hemodiálisis. PBR: 11 glomerulos, 2 de morfología normal. Glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo crescénica (Berden). Recuperación parcial del filtrado glomerular a 2 meses (22 ml/min). Ingresó en hemodiálisis crónica luego de 7 meses durante el curso de neumonía bacteriana.

Tratamiento: inmunosupresión inicial con bolos de metilprednisolona (500 mg por 3 días consecutivos), ciclofosfamida endovenosa (ajustada a edad y filtrado glomerular) y plasmaféresis (5-7 sesiones con albúmina). Mantenimiento con meprednisona y azatioprina.

Conclusiones: El tratamiento inmunosupresor debería ser administrado a la totalidad de los pacientes que presentan compromiso de la función renal, independientemente de la gravedad de la misma. La edad *per se* no debería ser una limitante para la administración del esquema terapéutico.

48 SOBREVIDA EN IMPLANTE VALVULAR AÓRTICO PERCUTÁNEO EN PACIENTE EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA

Marcet P; Retamozo C; Zambrano León E; García Fernández M; Ambrogetti D; Dorado E

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

El implante valvular aórtico percutáneo (TAVI) se ha establecido como tratamiento alternativo al reemplazo

valvular quirúrgico en pacientes de alto riesgo operatorio con estenosis aórtica severa sintomática. En los últimos años se extendió la indicación a pacientes con ERC, evaluando mortalidad a corto y mediano plazo. La enfermedad renal crónica (ERC) es un factor independiente de mortalidad post-TAVI comparada con pacientes no ERC. Pocos trabajos prospectivos incluyen pacientes en diálisis, con reducido número de pacientes y con mortalidad evaluada hasta 6 meses. Presentamos el caso de una paciente en hemodiálisis crónica que dadas sus comorbilidades se sometió a TAVI, sin complicaciones inmediatas y con excelente evolución clínica a largo plazo.

Paciente femenina de 70 años, ERC secundaria a nefropatía diabética, en plan de hemodiálisis crónica trisemanal desde 2009. Otros antecedentes: dislipemia, hipertensión arterial, ACV isquémico (2008), enfermedad vascular periférica, neuropatía periférica. A partir del 2014 presenta durante las sesiones de diálisis, episodios de dolor precordial sin cambios en ECG, troponina negativa e hipotensión arterial sin respuesta a fluidos que motivaban la desconexión precoz de diálisis. En ecocardiograma: válvula aórtica trivalva fibrocalcificada con restricción de su apertura y movilidad, estenosis aórtica severa, con área de 0.85 cm² por ecuación de continuidad, área 0.76 cm² por planimetría; insuficiencia aórtica moderada. Cineangiografía coronariografía sin lesiones, eco stress sin evidencia de isquemia. Se interpretó el cuadro clínico como secundario a estenosis aórtica sintomática en contexto de bajo gasto anterógrado. En 1/2015 se colocó TAVI debido al riesgo quirúrgico elevado. Evolucionó con mejoría de tolerancia intradiálisis, sin angor ni disnea, con aumento de presión arterial. Ecocardiograma de control: prótesis valvular biológica aórtica con gradientes normales, sin regurgitación protésica/periprotésica hasta la actualidad. Actualmente la paciente continúa plan de hemodiálisis crónica, con buena tolerancia hemodinámica al procedimiento.

La mortalidad asociada a TAVI para pacientes con ERC aumenta en forma progresiva con cada estadio, se considera que por cada 10 ml/min de reducción del filtrado glomerular la mortalidad intrahospitalaria se incrementa 8%. Escasos registros de mortalidad post TAVI existen para pacientes en diálisis crónica, con mayor mortalidad intrahospitalaria (2.21 veces mayor) y mayor riesgo de eventos adversos posteriores al TAVI que los pacientes sin diálisis. La experiencia alejada es aún más escasa y poco concluyente con evaluación a 6 meses, con mortalidad superior a los pacientes sin ERC pero similar a los pacientes en estadio 3-4 de ERC. La paciente que reportamos evolucionó favorablemente luego de la resolución de la valvulopatía con TAVI hace 3 años y 9 meses.

Consideramos con estos datos que podría ser necesario hacer una selección adecuada de los pacientes que podrían beneficiarse con TAVI, no excluyendo a la población en diálisis de este tratamiento y posteriormente evaluar con estudios prospectivos la sobrevida post TAVI para pacientes en hemodiálisis

49 ESTUDIO DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PHI-NEGATIVAS (NMP)

Discianni Lupi AD⁽¹⁾; Lev P⁽²⁾; Goette N⁽²⁾; Verri V⁽³⁾; Caula V⁽³⁾; Glembotsky A⁽⁴⁾; Marta R⁽⁴⁾; Cortés Guerrieri V⁽³⁾; Heller P⁽⁴⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Servicio de Hematología Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾. Servicio de Hematología Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽³⁾. Servicio de Hematología Investigación, IDIM, UBA-CONICET⁽⁴⁾

Las complicaciones trombóticas (T) constituyen la causa más frecuente de morbilidad en las NMP, especialmente en Trombocitemia Esencial (TE) y Policitemia Vera (PV) y en menor medida, en Mielofibrosis Primaria (MP). Una proporción de pacientes presenta recurrencia de trombosis (RT) a pesar de la terapia citorreductora. El objetivo fue analizar las T y RT en pacientes con NMP y evaluar la contribución de los factores de riesgo predisponentes, incluidos edad, perfil molecular, riesgo cardiovascular (FRCV), leucocitosis y trombofilia.

Se incluyeron en forma retrospectiva 180 pacientes con NMP, 116 con TE, 33 con PV y 31 con MP, seguidos en el IDIM (1997-2018) mediante revisión de historias clínicas. Se registraron las T, incluyendo accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, infarto arterial periférico, tromboembolismo de pulmón, trombosis venosa profunda, esplénica o sitios inusuales. Se utilizaron las pruebas de Mann-Whitney y exacta de Fisher para el análisis estadístico.

La edad fue 50 (9-88) años, siendo 73.3% mujeres. Eran JAKV617F positivos, 69%; CALR, 18.7%; MPL, 1.4% y 10.8%, triple-negativos. Cincuenta pacientes (27.77%) desarrollaron T, observándose en PV (36.36%), TE (28.44%) y MP (16.12%). Trece (26%) de ellos presentaron RT, siendo similar la frecuencia en PV y TE, sin RT en MP. Considerando en conjunto las T y RT, hubo 64 eventos, siendo los arteriales más

frecuentes que los venosos (65.63% vs. 34.38%), especialmente cerebrovasculares (42,19%).

La edad al momento de la T fue 63 (24-89) años, 47.7% fueron >60 años. En 41.3% la T ocurrió previo al diagnóstico; 30.43% posterior al mismo, en ausencia de citorreducción; 19.5% bajo hidroxiurea y 8.7% con anagrelide, asociado a inadecuado control hematológico. Al evaluar las variables de riesgo trombótico, la misma se asoció a positividad para JAK2V617F (83% vs. 46.7% $p=0.0019$), edad >60 años (50% vs. 30% $p=0.014$) y presencia de FRCV (83% vs. 39.8% $p=0.0043$), no objetivándose diferencia respecto a la leucocitosis (30% vs 27%), trombofilia (32% vs. 30%) o sexo masculino (34% vs. 24%).

Trece (26%) pacientes presentaron RT, 4 tuvieron un tercer evento T, constatándose 18 en total, 9 arteriales y 9 venosos. En la mitad de los casos, la RT ocurrió en territorio (arterial vs. venoso) diferente al involucrado en el primer evento. De los 18 episodios de RT, 3 ocurrieron sin tratamiento, 1 se desconoce, 4 durante anagrelide, 10 con hidroxiurea, aunque con control hematológico inadecuado. No se hallaron diferencias significativas en los factores de riesgo evaluados entre pacientes con o sin RT. Sin embargo, es de interés señalar que el 44% de los pacientes con RT presentaban trombofilia asociada vs. 23% de aquellos sin RT.

En conclusión, la frecuencia y localización de T en pacientes con NMP fue similar a la descrita en la literatura. La edad >60 años, la mutación JAK2 y la presencia de FRCV se asociaron a mayor frecuencia trombótica, mientras que, a diferencia de lo descripto por algunos grupos, no se objetivó relación con la leucocitosis. Si bien estos factores no influyeron en la RT, la trombofilia fue un factor frecuente, aunque se requeriría el estudio en un mayor número de pacientes para determinar su asociación con la RT. A diferencia de lo descripto, en muchos casos no hubo relación entre la localización de la primer T y los subsiguientes. La alta tasa de RT indica la necesidad de adecuada profilaxis antitrombótica y control estricto del hemograma y de los factores de riesgo asociados en esta población.

50 INFLUENCIA DE LA TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS ALFREDO LANARI

Galván AM; Ingallina F; Lavorato P; Durlach M; Donato C; Indaburu P; Melamud J

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

La medición sérica de las troponina T e I (TnT y Tni respectivamente) causó una redefinición del diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) y aparenta haber influido en las conductas tomadas con los pacientes. El objetivo fue evaluar si disminuyó la indicación de cinecoronariografías (CCG) en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST con la incorporación de determinaciones de troponina de alta sensibilidad en el instituto.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo sobre pacientes mayores de 18 años internados en el IDIM entre el 1 de octubre de 2011 y el 31 de diciembre 2013 (grupo 1 previo a la incorporación de determinaciones de troponina ultrasensible) o entre el 1 de octubre 2014 y el 31 de diciembre 2016 (grupo 2 con troponina ultrasensible). Se revisó la base de datos de epicrisis y se seleccionaron aquellos con diagnósticos de egreso: AI, Angor, Síndrome coronario agudo (SCA), IAM, IAM tipo Q, IAM no Q. Se revisaron las historias clínicas para seleccionar aquellos pacientes que tenían síndrome coronario agudo, al menos una determinación de troponina dentro de las primeras 24 hs y epicrisis con datos completos. Se excluyeron pacientes con Supradesnivel persistente del segmento ST en electrocardiogramas de ingreso o bloqueo completo de rama izquierda nuevo, enfermedad renal crónica con depuración de creatinina calculada por ecuación de MDRD menor a 30 ml/min, angioplastia coronaria 2 meses previos a internación o cirugía de revascularización miocárdica en los 6 meses previos a la internación o causas no coronarias de elevación de troponina. Para comparar proporciones se utilizó prueba exacta de Fisher o test de χ^2 cuadrado. Para comparar variables numéricas se usó test de Mann-Whitney. Los Odds Ratio (OR) se calcularon con regresión logística.

Resultados

Se analizaron los datos de 66 pacientes en el grupo con troponina ultrasensible y 60 en el grupo previo.

En el grupo 1 se indicó CCG a 11 de los 14 pacientes con troponina positiva y en 30 de los 46 pacientes con troponina negativa (OR=1,95; IC95%=0,48-8,04; $p=0,347$). En el grupo 2 se indicó CCG a 27 de los 32 pacientes con troponina positiva y en 17 de los 34 pacientes con troponina negativa (OR=5,4; IC95%=1,68-17,35; $p=0,003$). Al ajustar por alteraciones en el ECG, la troponina positiva se asoció en forma significativa con la indicación de CCG en el grupo 2 (OR=5,29; IC95%=1,38-20,23; $p=0,015$).

De los pacientes con troponina negativa, se realizó CCG en 30 de 46 (65,22%) en el grupo 1 y en 17 de 34 (50%) del grupo 2 ($p=0,172$).

En 40 pacientes del grupo 1 se efectuó CCG, la cual presentó lesiones graves en 6 de 10 con troponina positiva y en 17 de 30 con troponina negativa ($p=0,577$). En 41 pacientes del grupo 2 se realizó CCG, y presentó lesiones graves en 23 de 26 con troponina positiva versus 8 de 15 con troponina negativa ($p=0,017$).

Conclusiones

Como era esperable, se observó una mayor proporción de troponinas positivas desde la incorporación del método ultrasensible. Sin embargo, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con indicación de CCG. Se observó asociación del resultado de la troponina ultrasensible con la indicación de CCG. Previo a la incorporación del método, una troponina positiva no se relacionó significativamente con la indicación de CCG y en ambos grupos (con diferente técnica) la indicación de CCG fue similar cuando la troponina fue negativa, lo cual sugiere que los determinantes de la indicación en estos grupos fueron clínicos.

51 TRATAMIENTO DE HEPATITIS C CRÓNICA EN POBLACIONES ESPECIALES

Lafage M^(1,2,3); Toselli L⁽²⁾; Aleman S⁽²⁾; Laudanno O⁽¹⁾; Sambresqui A⁽¹⁾; Pucci B⁽¹⁾; Benchetrit G^(1,2); Khoury M⁽¹⁾; Castillo L⁽²⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. CRAI Norte⁽²⁾. Clínica Bessone⁽³⁾.

Introducción

La hepatitis C crónica constituye una de las principales causas de cirrosis e indicación de trasplante hepático. La recidiva del virus sobre el injerto es universal en los operados con carga viral (CV) positiva. Entre el 10 y 30% de los pacientes desarrolla cirrosis a los 5 años post-trasplante, y de ellos, el 40% se descompensa dentro del año.

El tratamiento con interferón disponible en las últimas décadas lograban una tasa de curación del 50% y aún menor en cirrosis y trasplante hepático. Los efectos adversos eran causa frecuente de interrupción del tratamiento en la enfermedad hepática avanzada o en los inmunosuprimidos. Los trasplantados renales infectados con virus de hepatitis C no disponían de tratamiento, ya que a la baja efectividad y los efectos adversos se agregaba la posibilidad de rechazo del injerto.

En 2015 se encuentran disponible en Argentina el sofosbuvir, permitiendo iniciar tratamientos con

antivirales de acción directa sin combinación con interferón. Los ensayos clínicos auspiciados por la industria farmacéutica reportan tasas de respuesta viral sostenida mayores a los 80-90 % en todas las poblaciones incluidos cirróticos y trasplantados, y sin efectos adversos de consideración.

El objetivo del estudio es describir la proporción de pacientes con respuesta viral sostenida (RVS), efectos adversos e interacciones medicamentosas con inmunosupresores en pacientes que realizan tratamiento antiviral directo para hepatitis C en grupos con cirrosis, trasplantados hepáticos y renales con o sin tratamiento previo fallado.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se revisaron historias clínicas de pacientes atendidos entre enero de 2016 a julio de 2018 en el IDIM Lanari, CRAI Norte y Clínica Bessone. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con hepatitis C crónica en evolución cirrótica, o pacientes trasplantados de órganos sólidos con hepatitis C crónica que hayan sido tratados con esquemas antivirales libres de interferón.

El diagnóstico de cirrosis se determinó por biopsia hepática, elastografía transicional, o al menos dos de los siguientes criterios: recuento de plaquetas menor a 120000 mm³, imágenes radiológicas/ecográficas de nodularidad hepática, o várices esofágicas/gastropatía hipertensiva por endoscopia digestiva.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con antivirales de acción directa sin interferón con o sin ribavirina.

Se evaluó la CV y genotipo de HCV previo al inicio del tratamiento, CV al finalizar el tratamiento y en caso de este ser no detectable, otra CV a las 12 semanas o 24 semanas del fin del tratamiento. Se consigno los efectos adversos durante el tratamiento así como las titulaciones de los inmunosupresores en los pacientes trasplantados.

Resultados

Se incluyeron 37 pacientes con hepatitis C crónica, todos tratados con sofosbuvir daclatasvir con o sin ribavirina. Se observó una RVS del 83%, los 21 trasplantados de hígado/riñón alcanzaron una RVS del 95%, los 19 pacientes con cirrosis obtuvieron una RVS del 68%. No hubo diferencias por genotipo, CV basal o experiencia previa de tratamiento. Fallecieron 3 pacientes cirróticos durante el tratamiento, los tres con enfermedad hepática avanzada (Child Pugh B 9 puntos) y por causas relacionadas con la enfermedad de base. 33 pacientes (89%) completaron el tratamiento, sólo dos no alcanzaron RVS. Se registraron efectos adversos en 12 pacientes (32,4%), los más frecuentes fueron cefalea y fatiga. Hubo 4 casos de anemia relacionados con ribavirina. No hubo variaciones en la titulación de

inmunosupresión que justifique cambios en la posología.

Conclusiones

En poblaciones antes consideradas difíciles de tratar la utilización del esquema con sofosbuvir y daclatasvir es efectivo y seguro. En pacientes con hepatitis C y cirrosis descompensada el tratamiento de elección es el trasplante hepático, el uso de antivirales de acción directa debe ser evaluado en el seno de un centro de trasplante.

52 CRIBADO CÁNCER COLORRECTAL MEDIANTE TEST DE INMUNOENSAYO FECAL. RESULTADOS INICIALES DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS DR. A LANARI

Pucci B⁽¹⁾; Lafage M⁽¹⁾; Maya M⁽¹⁾; Mouesca V⁽¹⁾; Khoury M⁽¹⁾; Gualdrini U⁽²⁾; Sambresqui A⁽¹⁾; Laudanno O⁽¹⁾; De Feo L⁽¹⁾

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Instituto Nacional del Cáncer⁽²⁾

En Argentina el Cáncer Colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia entre todos los cánceres para ambos sexos y muestra una tendencia en ascenso. Más del 95% de los CCR son adenocarcinomas y en la mayoría de los casos (80-90%) están precedidos por lesiones precursoras-pólipos adenomatosos o adenomas. La progresión de los adenomas hacia CCR, denominada secuencia adenoma-carcinoma, es un proceso en etapas, con alteraciones con genes supresores y oncogenes, que se desarrolla lentamente. Dado este contexto, varias razones justifican la detección del CCR.

En 2013, el Instituto Nacional del Cáncer (INC) crea el "Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal". El INC al igual que muchos países Europeos basan sus Programas Organizados de Cribado CCR empleando Test de sangre oculta en materia fecal Inmunoquímico (FIT). La ventaja del FIT es que determina anticuerpos específicos para hemoglobina humana y no requiere dieta previa. Desde enero del año 2018, el Servicio de Gastroenterología del Instituto Lanari comenzó a formar parte de ese Programa Nacional del INC utilizando FIT, donados por dicha entidad como test de tamizaje.

El objetivo del estudio fue describir los resultados iniciales del Programa piloto de Cribado de CCR en

pacientes que realizan su atención en el Instituto Lanari.

Estudio retrospectivo, de descripción de resultados del Programa de Cribado de CCR del Instituto Lanari. Desde la implementación del programa en el IDIM, a todos los pacientes derivados al Servicio de Gastroenterología, asintomáticos y de riesgo promedio para CCR, se les propone realizar una determinación de Sangre oculta en materia fecal con FIT. Se define como población promedio de riesgo de CCR: mayores de 50 años, asintomáticos, sin antecedentes personales ni familiares de CCR, ni de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Aquellos pacientes con riesgo elevado (antecedentes personales de CCR, de pólipos y de EII; y antecedentes familiares de primer grado con CCR) o si presentan síntomas se los deriva a consejería/consulta con gastroenterología para evaluar indicación de VCC. El KIT utilizado es ABON FO, es una prueba de inmunoensayo cromatográfico para la detección cualitativa de niveles bajos de sangre humana oculta en heces. La Sensibilidad es del 93,6% (IC 95% 89,6-96,5) y una Especificidad del 99,1% (IC 95 % 96,9-98,7).

Desde enero de 2018 hasta el 30 de Agosto del mismo año, se ingresaron 103 pacientes (74 mujeres y 29 hombres) con edad promedio de 70,81±7 años, al Sistema de Información de Tamizaje (SITAM) del Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud de la Nación.

Se analizaron los datos de 86 pacientes (61 mujeres y 25 hombres) con edad promedio de 70,64±7 años en quienes se contó con el resultado del KIT en la fecha que se realizó el corte. En 22 pacientes el resultado de FIT fue positivo (25,58%; IC95%=16,78-36,13). En 10 de los 22 pacientes se realizó VCC, con altos estándares de calidad (completa hasta ciego y con buena preparación colónica). En 5 se detectó al menos un pólipo (2 adenomas tubulares) y en 2 casos fue mayor a 1 centímetro. En 3 casos se detectó otra patología (divertículos, hemorroides o ectasia vascular) compatible con sangrado.

En un 70 % de los pacientes en que se realizó VCC se encontró una lesión con potencial de malignidad (adenomas). En 2 pacientes (20%) se encontraron adenomas avanzados.

Es de destacar que los pacientes que asisten al Instituto y participaron del cribado son adultos mayores. Un enfoque secuencial con FIT (y en caso de ser positivo)-VCC, impresiona como una buena estrategia costo-efectiva, sin dejar de tener en cuenta la morbi-mortalidad de la VCC en esta población de edad avanzada.

53 EL OLOR MATERNO COMO MODULADOR DE LOS COMPORTAMIENTOS DE INGESTA EN RATAS NEONATAS E INFANTES

Ifrán M^(1, 2); Suárez A⁽³⁾; Kamenetzky G^(1, 2)

IDIM, UBA-CONICET⁽¹⁾. Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS-UAI), Universidad Abierta Interamericana⁽²⁾. Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, INIMEC-CONICET-UNC⁽³⁾.

Introducción: El olfato es imprescindible para la supervivencia de los mamíferos, especialmente durante las primeras etapas de la vida. Los olores familiares permiten a las crías localizar el nido y mantener la cercanía con el cuidador. Si bien se ha descripto la existencia de un período sensible para el aprendizaje olfatorio durante los primeros 10 días postnatales (DPN) de vida de la rata, hay escasa literatura acerca de cómo los olores aprendidos impactan sobre el consumo de alimentos en edades tempranas de la ontogenia. Estudios previos de nuestro laboratorio mostraron que ratas neonatas que eran pre-expuestas al olor a limón durante una hora inmediatamente después del nacimiento (sin pre-exposición para el grupo control), incrementaron las respuestas de ingesta hacia un pezón artificial que dispensaba quinina (solución aversiva por su amargura, y usualmente rechazada). Esos estudios constituyen la primera evidencia sobre la aceptación de una solución con sabor no palatable en presencia de un olor familiar.

Hipótesis y objetivo: El objetivo de estos experimentos fue evaluar si los resultados hallados previamente se generalizan a un estímulo biológicamente relevante, como el olor a madre. La hipótesis es que la presencia del olor de la propia madre exacerba las conductas de ingesta de la quinina.

Diseño del estudio: Se utilizaron 34 ratas Wistar, DPN 3, para el experimento 1, y 62 de 12 DPN para el experimento 2. En el experimento 1, las ratas permanecieron con la madre hasta el DPN 3, cuando fueron evaluados en presencia del olor materno o no, con un pezón artificial que contenía quinina. En el experimento 2, los animales fueron mantenidos con la madre hasta el DPN 12, cuando fueron evaluados en presencia de su propia madre u otra madre, con una bomba de infusión que dispensaba quinina o agua. Los análisis estadísticos se realizaron con un anova de un factor para el Experimento 1 y de dos factores de medidas independientes para el Experimento dos. El nivel de significación se estableció en 0.05.

Resultados avalados por valoraciones estadísticas: Los resultados del experimento 1 indicaron un aumento de

las conductas de ingesta de quinina (incremento del porcentaje de ganancia de peso [$F(1,32)=4.98$, $p<0.03$], el tiempo total de agarre al pezón artificial [$F(1,32)=6.58$, $p<0.01$]) y una disminución de la latencia hacia la primera respuesta de agarre al pezón artificial [$F(1,32)=4.53$, $p<0.04$]. Los resultados del experimento 2 mostraron diferencias significativas en consumo entre el grupo evaluado en presencia de su propia madre con quinina y el grupo evaluado con otra madre y la solución aversiva $F(3,61)=4.83$, $p<0.005$.

Discusión: Los resultados muestran una generalización de los hallados en los estudios previos de nuestro laboratorio con un olor neutro (i.e., limón). Las crías evaluadas en presencia del olor materno (Experimento 1), específicamente de la propia madre (Experimento 2), desplegaron mayores respuestas hacia el pezón artificial (Experimento 1) y de ingesta (Experimento 2) de quinina. En conjunto, los resultados sugieren que la presencia de un olor familiar facilita la aceptación de un sabor aversivo, al menos hasta los 12 DPN. Estos estudios brindan información sobre la acción conjunta de los sistemas olfatorio y gustativo en la temprana ontogenia de la rata.

54 CREUTZFELDT-JAKOB PRESENTACIÓN DE UN CASO Y ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Salutto V; Landi P; Fadel D

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la encefalopatía espongiforme humana más frecuente, afecta a 1/1 millón de habitantes/año en el mundo. Representa un importante problema en la Salud Pública debido su carácter neurodegenerativo transmisible, rápidamente progresivo y fatal.

El objetivo de la presentación es resaltar la importancia del diagnóstico de demencias de rápida evolución poner en conocimiento el beneficio demostrado recientemente del fármaco Clorpromazina como tratamiento modificador de la enfermedad.

Caso Clínico

Se presenta el caso de una paciente de 71 años que inició con sensación vertiginosa, alteraciones en la conducta y comportamiento, continuó con fallas ejecutivas y de memoria a corto plazo, ataxia cerebelosa y mioclonías. La instalación del cuadro fue subaguda y progresó rápidamente, quedando confinada a la postración, con afasia global y apraxia. Frente al

diagnóstico presuntivo de una demencia rápidamente progresiva se realizaron análisis de laboratorio para determinar causas reversibles, RMI encéfalo con T1-T2-FLAIR y DWI, punción lumbar, determinación de proteína 14.3.3 en LCR y EEG.

La RMI FLAIR y DWI mostró el signo del palo de hockey en ganglios basales, la proteína 14-3-3 en LCR por Western Blot resultó positiva, y el EEG demostró un patrón anormal. La paciente falleció sin haber sido efectuada biopsia ni autopsia. El diagnóstico fue ECJ probable y recibió tratamiento paliativo.

Discusión

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) presenta tres formas: esporádica, hereditaria y adquirida. Es originada por una proteína priónica anormal. La proteína priónica normal (PrP^c) está constituida por ~253 aminoácidos (27-35 kDa) y es codificada por el Gen Prn-P, cr. 20p. Es una proteína de la membrana celular y posee múltiples funciones, entre ellas protección de las células contra el estrés oxidativo en asociación con cobre y zinc y formación de sinapsis. Mutaciones esporádicas o heredadas en el gen Prn-P y/o el acople con proteínas anómalas, provocan el cambio en la estructura tridimensional de la proteína nativa convirtiéndola en patógena (PrP^{sc}). El comportamiento imita un agente infeccioso pero a diferencia de estos no presenta ácido nucleico. La PrP^{sc} se deposita en forma de amiloide y provoca la vacuolización de la sustancia gris. Las manifestaciones clínicas corresponden a una encefalopatía de rápida progresión y aparecen luego de un prolongado período de incubación. El diagnóstico debe plantearse frente a síndromes demenciales de evolución aguda-subaguda. La RMI FLAIR, DWI (sens: 91%; esp: 94%), la presencia de proteína 14.3.3 en el LCR (sens: 94%; esp: 84%) y el EEG son los exámenes complementarios que soportan el diagnóstico, si bien la confirmación es por biopsia o autopsia. La relevancia del diagnóstico consiste primordialmente en evitar la transmisión, la cual puede producirse mediante el contacto con fluidos o tejidos provenientes de una persona enferma. Hasta la fecha la ECJ posee un desenlace fatal en el 100% de los casos. Algunos trabajos recientes han demostrado el beneficio de la Clorpromazina en el tratamiento de esta patología. Clorpromazina inhibe la endocitosis mediada por clatrina in vivo. El mecanismo se vincularía a la inhibición de la actividad GTPasa de Dinamina I y II, disminuyendo la cantidad de PrP^c en la superficie celular, ejerciendo actividad inhibidora hacia la replicación de priones.

Conclusiones

En el contexto de un síndrome demencial rápidamente progresivo es importante considerar el diagnóstico de encefalopatía por priones debido a la relevancia

epidemiológica de esta entidad y debido a las expectativas terapéuticas.

El uso de la Clorpromazina como tratamiento modificador de la enfermedad representa una revolución en el campo de las demencias irreversibles.

55 MECANISMOS DE FACILITACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA POR ACTIVACIÓN DE RECEPTORES DE ADENOSINA A2A EN TERMINALES NERVIOSAS MOTORAS

Guarracino J; Hurtado Paso M; Frontera T; Losavio A

Laboratorio de Neurofisiología, IDIM, UBA-CONICET

En terminales nerviosas motoras, el ATP que se libera junto a la acetilcolina (ACh), es metabolizado a adenosine (AD), la cual modula la secreción del neurotransmisor a través de receptores (R) inhibitorios A1 y A3, y facilitatorios A2A. Previamente encontramos que la activación de RA2A, provoca un aumento de la secreción espontánea y evocada por K⁺ de ACh debido a un incremento de la liberación de Ca²⁺ desde el retículo endoplásmico (RE), aunque el mecanismo por el cual este depósito de Ca²⁺ es activado difiere dependiendo del tipo de secreción. Durante la secreción espontánea, se activan directamente los R de rianodina del RE, mientras que durante la despolarización por K⁺, un aumento en los movimientos de carga intramembrana de los canales de Ca²⁺ voltaje dependiente (CCVD) tipo L presinápticos provocaría la apertura de los R de rianodina (Pama et al. 2011). Con el fin de dilucidar el mecanismo de facilitación presináptico inducido por el agonista A2A (PSB-0777, 20 nM) durante la liberación de ACh evocada eléctricamente (0.5 Hz: 50 pulsos; 5 Hz: 750 pulsos y 50 Hz: 750 pulsos), estudiamos su efecto en preparaciones frénico-diafragma de ratones CF1, en presencia del bloqueante de los CCVD-tipo L, nitrendipina (5 μM), o cuando tapsigargina (2 μM) fue utilizada para depletar de Ca²⁺ al RE. Encontramos que PSB-0777 incrementó significativamente (p<0.05) la amplitud del 1° potencial de placa (EPP) del tren, la del promedio de todos los EPPs del tren y la de los últimos 20 EPPs, si lo comparamos a los EPPs registrados en solución control, sin modificar la relación de amplitud de los últimos 20 EPPs/1° EPP, en todas las frecuencias de estimulación (0.5 Hz, n=4; 5 Hz, n=4; 50 Hz, n=4). Por otro lado, nitrendipina previno el efecto facilitador de PSB-0777 sobre la amplitud del 1° EPP, así como la del promedio de todos los EPPs y la de los últimos 20 EPPs, cuando el nervio frénico fue estimulado a 0.5 Hz

(n=4), 5 Hz (n=4) y 50 Hz (n=6). No se modificó la relación entre la amplitud de los últimos 20 EPPs y el 1° EPP en todas las frecuencias de estimulación. Asimismo, tapsigargina también evitó el efecto facilitador de PSB-0777 sobre la amplitud de los EPPs evocados con todos los patrones de estimulación (0.5 Hz, n=4; 5 Hz, n=4; 50 Hz, n=4). Estos resultados sugieren que la activación de los RA2A incrementa la liberación de ACh evocada eléctricamente, como resultado de un aumento de la concentración de Ca^{2+} dentro de la terminal nerviosa debido a la liberación de este ion desde el RE. Es probable que un aumento de los movimiento de carga de compuerta de los CCVD tipo L cause la apertura de los R de rianodina del RE, creando un microdominio local de Ca^{2+} responsable del aumento del número de vesículas que liberan su contenido por estímulo. Este proceso, llamado *liberación de Ca^{2+} inducido por voltaje*, podría estar involucrado en la acción facilitadora de los RA2A.

56 INHIBICIÓN DE LA LIBERACIÓN EVOCADA DE ACETILCOLINA POR ACTIVACIÓN DE RECEPTORES DE ADENOSINA A3 EN SINAPSIS NEUROMUSCULAR DE MAMÍFERO

Hurtado Paso M; González Sanabria J; Frontera T; Guarracino J; Losavio A

Laboratorio de Neurofisiología, IDIM, UBA-CONICET

En sinapsis neuromuscular de mamífero, el ATP que es co-liberado con la acetilcolina (ACh), es degradado a adenosine (AD) a través de ecto-nucleotidasas. AD modula la secreción de ACh al unirse a receptores (R) presinápticos inhibitorios A1 y facilitatorios A2A. En trabajos anteriores hemos demostrado, por ensayos inmuno-histoquímicos y farmacológicos, que los RAD A3 también están presentes en la membrana presináptica de las terminales nerviosas motoras (Cinalli et al. 2013) y que ellos pueden ser activados tanto por AD como por su metabolito inosina (INO). El objetivo de este trabajo fue investigar si los RA3 son activados por la AD endógena cuando el nervio es estimulado a 0.5 Hz (50 pulsos), 5 Hz (750 pulsos) or 50 Hz (750 pulsos or 5 *bursts* de 150 pulsos, 20 seg. de intervalo *inter-burst*). Para ello, en preparaciones frénico-diafragma de ratones CF1, estudiamos el efecto del antagonista o agonista de los RA3 (MRS-1191 5 μM ; INO 100 μM , respectivamente) sobre la amplitud de los potenciales de placa (EPP). Encontramos que cuando el nervio fue estimulado a 0.5 Hz (n=4) y 5 Hz (n=4), MRS-1191 no modificó la amplitud del 1° EPP del tren, ni el promedio de la amplitud de todos los EPPs del

tren, el promedio de la amplitud de los últimos 20 EPPs o la relación entre los últimos 20 EPPs y el 1° EPP, si los comparamos con los valores controles. Como contrapartida, INO (0.5 Hz n=6; 5 Hz n=4) significativamente ($p<0.05$) redujo la amplitud del 1° EPP, el promedio de todos los EPPs y la de los últimos 20 EPPs del tren. En 0.5 Hz, INO no modificó la relación entre los últimos 20 EPPs y el 1° EPP, pero en 5 Hz esta relación fue mayor que en los controles ($p<0.05$). Durante la estimulación continua a 50 Hz, MRS-1191 (n=4) no alteró la amplitud del 1° EPP, pero aumento ($p<0.05$) la amplitud promedio de todos los EPPs, la de los últimos 20 EPPs y la relación de los últimos 20 EPPs/1° EPP. Por otro lado, INO (n=5) disminuyó significativamente ($p<0.05$) la amplitud del 1° EPP y la amplitud promedio de todos los EPPs, sin modificar la amplitud de los últimos 20 EPPs. La relación de los últimos 20 EPPs/1° EPP estaba incrementada con respecto a los controles ($p<0.05$). Durante la estimulación intermitente a 50 Hz los valores fueron similares a los observados en MRS-1191(n=5) e

INO (n=5) en 5 Hz. Estos resultados sugieren que durante la estimulación continua a 50 Hz, la cantidad de AD generada y acumulada en el espacio sináptico es capaz de activar a los RA3 provocando inhibición de la secreción de ACh. Cuando el nervio es estimulado a 5 Hz o 50 Hz en forma intermitente, solamente durante los últimos estímulos de los trenes, se logra obtener AD suficiente para que se activen estos R. En conjunto estos datos indican que los RA3 también participan, junto a los receptores A1 y A2A, de la modulación presináptica que la AD generada endógenamente produce sobre la liberación del neurotransmisor.

57 HEPATITIS HIPÓXICA EN PACIENTE CON ENDOMIOCARDIOFIBROSIS

Durlach M⁽¹⁾; Arias T⁽¹⁾; Pensa L⁽¹⁾; Antonucci R⁽²⁾; Ingallina F⁽²⁾; Maya A⁽³⁾; Fadel D⁽⁴⁾; Echavarría G⁽¹⁾

Servicio de Clínica Médica, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. Servicio de Cardiología; Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽²⁾. Servicio de Cirugía General; Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽³⁾. Servicio de Salud Mental; Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽⁴⁾

Introducción

La endomiocardiofibrosis (EMF) es una patología endémica en regiones como África subsahariana, siendo poco frecuente en nuestro medio. La hepatitis hipóxica

(HH) es una patología frecuente en unidades de cuidados intensivos, con una mortalidad mayor al 50%.

Presentamos un paciente con EMF secundario a síndrome hipereosinofílico que presentó shock cardiogénico y HH asociada.

Caso clínico

Paciente de 35 años de edad con diagnóstico de EMF (2015) mediante resonancia nuclear magnética y biopsia endomiocárdica secundario a síndrome hipereosinofílico de causa desconocida (mutaciones FIP1L, BCR/ABL, CHIC2, PDGFRA negativos, biopsia de médula ósea sin hallazgos patológicos, parasitológico negativo y perfil inmunológico negativo) y consumo habitual de cocaína, alcohol, benzodiacepinas y venlafaxina.

Presentó astenia de un mes de evolución, disnea en clase funcional III en la última semana, agregando vómitos, dolor abdominal y fiebre en las últimas 72 horas. Al ingreso se encontraba normotensa, taquicárdica (130 lpm), taquipneica (30 rpm), saturando 98% (FiO₂ 21%), score de Glasgow 15/15; ingurgitación yugular 2/3 sin colapso inspiratorio y livideces distales. Abdomen doloroso en epigastrio e hipocondrio derecho. Laboratorio: Hto: 35%, GB: 14200/mm³, creatinina: 1,4 mg/dl, TP: 42%, KPTT: 35.7 seg, Bilirrubina total: 1.2 mg/dl, GOT: 1150 U/L, GPT: 1086 U/L, LDH: 1443 U/L, hiperlactacidemia de 7,5 mMol/L, SatVc: 40%. Serologías de hepatitis virales y HIV negativos. Toxicológico en orina positivo para cocaína, benzodiacepinas y opiáceos. Ecografía abdominal con vesícula biliar de paredes engrosadas y líquido libre en cavidad. Evolución con requerimiento de drogas vasoactivas e intubación orotraqueal. Laparotomía exploradora evidencia edema en territorio esplácnico. El tratamiento antibiótico fue discontinuado por cultivos negativos. Ecocardiograma: función sistólica del ventrículo derecho levemente deprimida, insuficiencia tricuspídea moderada y patrón de pseudonormalización. Se interpretó shock cardiogénico con HH, probablemente desencadenado por aumento del consumo de cocaína en el último mes. Tratamiento con dobutamina y diuréticos, con disminución de la noradrenalina. Se logró extubación precoz, suspensión de inotrópicos y descenso de enzimas hepáticas. Nuevo ecocardiograma informó trombo mural en ventrículo izquierdo; se inició tratamiento con enoxaparina. Servicio de salud mental interpretó el aumento de abuso de cocaína en la última semana (asociado a múltiples fármacos) como intento de suicidio, por lo que se derivó a institución psiquiátrica.

Discusión

La EMF es un miocardiopatía restrictiva poco frecuente en nuestro medio. Su asociación con el síndrome hipereosinofílico se encuentra descripta en la literatura.

Previamente se creía que la isquemia hepática (la disminución del flujo hepático) era el único mecanismo hemodinámico que generaba HH. Actualmente, se conoce que son múltiples los mecanismos fisiopatológicos, entre ellos la congestión hepática, la hipoxemia y la disoxia.

En nuestro caso clínico, tanto la congestión hepática secundaria a la miocardiopatía restrictiva, como la disminución del gasto cardíaco en contexto de shock cardiogénico y la probable vasoconstricción esplácnica por el consumo de cocaína participaron de forma conjunta en la aparición de la HH. El balance negativo con diuréticos, el efecto inotrópico y vasodilatador periférico de la dobutamina y la suspensión de la noradrenalina fueron el tratamiento de sostén.

La HH presenta mal pronóstico, con mortalidad mayor al 50%. La identificación precoz de la causa subyacente y de su mecanismo fisiopatológico es crucial para establecer el tratamiento adecuado y modificar el pronóstico.

58 DIFERENCIAS DE GÉNERO EN PRESIÓN ARTERIAL, FUNCIÓN RENAL Y RESPUESTA A LA DIETA HIPERSÓDICA EN RATAS WISTAR.

Di Ciano LA⁽¹⁾; Azurmendi P⁽¹⁾; Vlachovsky S⁽¹⁾; Celía A⁽¹⁾; Oddo E⁽¹⁾; Arrizurieta E^(1,2); Silberstein C⁽³⁾; Ibarra F^(1,3)

Lab. de Riñón Experimental y Bioquímica Molecular; Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, F. Med., UBA⁽¹⁾. IDIM, UBA-CONICET⁽²⁾. Dto. Fisiología Y Biofísica, Fac. De Medicina, UBA⁽³⁾.

El conocimiento de las diferencias de género en la fisiología renal y el transporte de sodio en el nefrón, así como en la respuesta al incremento en la ingesta de sodio pueden proveer las bases para comprender las enfermedades de origen renal y la hipertensión arterial.

Estudiar las diferencias de género en la función renal y el transporte de sodio, al cambio de una dieta estándar (NS) a una dieta hipersódica (HS). Evaluar la contribución de un sistema natriurético como la dopamina (DA).

Se estudiaron ratas Wistar machos (M) y hembras (H) a los 150 días de vida. Las ratas consumieron dieta HS (NaCl 1%) o NS (NaCl 0,24%) en el agua de bebida los últimos 5 días. Se determinó: presión arterial media (PAM, mmHg), natriuresis (UNa⁺V,

mEq/día/gR), volumen de filtrado glomerular (VFG, ml/min/gR) y flujo plasmático renal (FPR, ml/min/gR). En homogenatos de corteza (C) y médula (Med) renal se estudió por western blot la expresión de: receptor D1 de DA (D1R), subunidad $\alpha 1$ Na^+, K^+ -ATPasa (NKA), estado de defosforilación de NKA (dNKA), cotransporte $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ (NKCC) y Na^+/Cl^- (NCC); y por PCR en tiempo real: ARNm de la cadena $\alpha 1$ NKA (Atp1a1). En dieta NS, los M mostraron mayor PAM ($115,2 \pm 2,3$ vs $103,2 \pm 5,1$) y menor UNa^+V ($0,59 \pm 0,03$ vs $0,84 \pm 0,07$) que las H ($p < 0,05$). Con dieta HS, VFG es mayor en M que en H ($1,21 \pm 0,11$ vs $0,84 \pm 0,05$), las diferencias en PAM y UNa^+V se mantienen y FPR aumenta en los M (NS $2,81 \pm 0,12$ vs HS $4,09 \pm 0,17$; $p < 0,01$). La NKA, dNKA y Atp1a1 en Med fue mayor en M NS. Con HS, NKA y NKCC en Med y dNKA en C y Med disminuye en H mientras que dNKA disminuye y NKCC aumenta en Med de M. En H NS D1R en Med es mayor pero en M aumenta con HS. El NCC en C fue mayor en M, sin cambios con HS. La respuesta a la dieta HS en H involucra cambios en el transporte de sodio y en M en la hemodinamia renal. Las diferencias de género en la función renal deberían ser consideradas en estados de retención de sodio e hipertensión arterial sensible a la sal.

Índice de Autores

<u>Autores</u>	<u>Trabajo Nº</u>		
Aisicovich, Maia	8, 9	Concepción, J	39
Aleman, S	51	Contreras, L	7, 4
Álvarez, M	32	Correa, GE	33, 2
Ambrogetti, D	48	Cortés Guerrieri, V	15, 49
Antoniol, N	35	Cortez, V	19
Antonucci, R	57	Costas, M	22, 28 16, 20, 17
Argañaraz, V	33	Costi, C	43, 44
Arias, T	57	Céspedes, M	7
Arregger, A	7, 4	Cuenya, L	18
Arrizurieta, E	58, 38	De Feo, G	42, 52, 19
Aulet, F	33, 2	De Franceschi, C	31
Ayala, D	41	De La Vega, M	43, 44
Azurmendi, P	38, 58, 13	De Luca, G	40
Bande, J	43, 35	De Paulis, A	23, 10, 27, 21
Baroni Pietto, MC	24, 40, 26	Di Ciano, La	58, 38
Barreira, J	35	Discianni Lupi, AD	49
Barrios, B	43, 44	Donato, C	50
Benchetrit, G	51	Dorado, E	48, 46, 34, 45, 47
Benítez, A	43, 44	Downie, G	1
Bentosela, M	12	Durlach, M	57, 50, 19, 14
Bertona, E	10, 23, 21, 27	Dzik, MV	12
Bluteau, D	41	Echavarría, G	57
Braillard Pocard, A	44, 43	Fadel, D	57, 54, 19
Buhl, MA	14	Faulkes, E	32
Burlando, SC	17	Fernández, M	37, 27
Cáceres, A	39	Flores, G	24
Calcagno, M	30	Fraga, A	13
Carballo, F	12	Freidin, E	12
Cardoso, E	4, 7	Fretes, NV	46, 47, 34, 45
Castello, L	23, 27 21	Freue, R	42
Castillo, L	51	Frontera, T	55, 56
Castro Ríos, M	40	Galván, AM	50
Caula, V	49, 15	García Fernández, M	46, 34, 48, 45, 47
Cejas, D	10	García, M	44, 43
Celia, A	13, 58	García, S	8, 9
Cellucci, S	37, 32	Gargiulo, M	43, 42, 44, 35
Céspedes, E	4	Gauna, L	11, 25
Collado, MV	42, 44, 43, 35, 24	Gerez, E	30
		Giunippero, A	1
		Glembotsky, A	41, 24, 26, 36, 40, 49
		Goette, N	49, 36, 40, 38, 41, 24, 26
		Gómez, G	35, 43, 42, 44, 24
		Gómez, K	39

Gómez, R	24, 43, 44	Melamud, Ji	14, 50
González Sanabria, J	56	Mercado, C	21, 31
Granel, A	43, 44	Miranda, M	29, 25, 11, 39
Grodzielski, M	26	Moiraghi, B	40
Gualdrini, U	52	Molinas, F	26
Guarracino, J	55, 56	Montero, V	26
Guevara Nuez, D	23, 10, 21, 27	Mora, S	30
Heller, P	15, 49, 24, 26, 41, 40, 36	Mori, M	47, 34
Hodara, MA	1	Moscon, L	34, 45
Hurtado Paso, M	56, 55	Mouesca, V	52
Ibarra, F	58, 38	Oddo, E	38, 58, 13
Ifrán, M	53	Oliveri, L	30
Indaburu, P	50, 37	Ortiz de Zárate, D	6, 5, 35
Ingallina, F	50, 57	Pagano, M	31
Julián, L	18	Palma, Ag	20, 28
Kamenetkzy, G	53	Panelo, Lc	20, 22
Khoury, M	46, 51, 52, 35, 6, 42	Papasidero, S	35, 44
Kim, A	14	Parera, V	30
Kirmayr, K	35	Paz, L	17
Lafage, M	51, 52	Pensa, L	57
Landa, MS	9, 8	Perandones, C	35
Landi, P	54	Pereira, C	39, 29, 11, 25
Laudanno, O	51, 52	Peres Díaz, L	9, 8
Lavorato, P	50	Pérez, N	42, 43, 44, 35
Lev, Pr	40, 49, 24, 26	Peroni, R	13
Levalle, A	37	Pezzi, N	37
Lira, MC	20, 16, 17, 22, 28	Pierdominici, M	26
Lojo, M	44, 43	Pineda, S	43
Losada, J	1	Pisoni, C	24, 44
Losavio, A	56, 55	Ponce, Y	44
Lovera, M	32, 37	Pucci, B	51, 52
Ludueña, A	19	Quarracino, C	3
Machado, M	16	Radice, M	10
Mangieri, N	31, 23, 27	Raslova, H	36, 41
Marcet, P	48	Reigada, C	29, 39, 11, 25
Marcos, A	44, 43	Retamozo, C	48
Marín Oyarzún, CP	40, 36, 41	Rillo, O	44
		Rimoldi, D	6, 35
Marino, GL	20, 28	Rivero, M	43
Marta, R	41, 49, 40, 26, 26, 24	Rodríguez, CS	40
Martínez, I	37	Rosa, F	16, 17, 28, 20, 22
Maya, M	52, 57	Rosati, ML	19
Mayer, M	35	Rosenberg, L	14, 13
Medina, N	30	Rosenberg, M	19

Rossetti, M	30
Roverano, S	35
Roveto, S	5, 6, 35
Rubio, MF	17, 20, 16, 22, 28
Saglio, M	7
Salazar Gemes, M	16, 17
Salutto, V	7, 3, 19, 54
Sambresqui, A	1, 16, 51, 52
Sánchez, R	7
Santa Mara, V	2, 33
Santoro, P	3
Sarano, J	35
Saye, M	39, 25, 11, 29
Schattner, M	40
Schuman, ML	9, 8
Serafini, M	18
Silberstein, C	38, 58
Sliwa, D	41
Soares Machado, M	28, 20, 17, 22
Sosa, M	13
Suárez, A	53
Suárez, J	46
Suárez, L	42, 35, 44
Tissot, C	6, 5
Toblli, J	9
Toledo, J	13
Toselli, L	51
Urtreger, A	20, 22
Valdés, G	2, 32, 33, 31
Valera-Vera, EA	29, 11, 25, 39
Verri, V	49, 19, 15
Vlachovsky, S	58, 38
Zambrano León, E	47, 45, 46, 34, 48